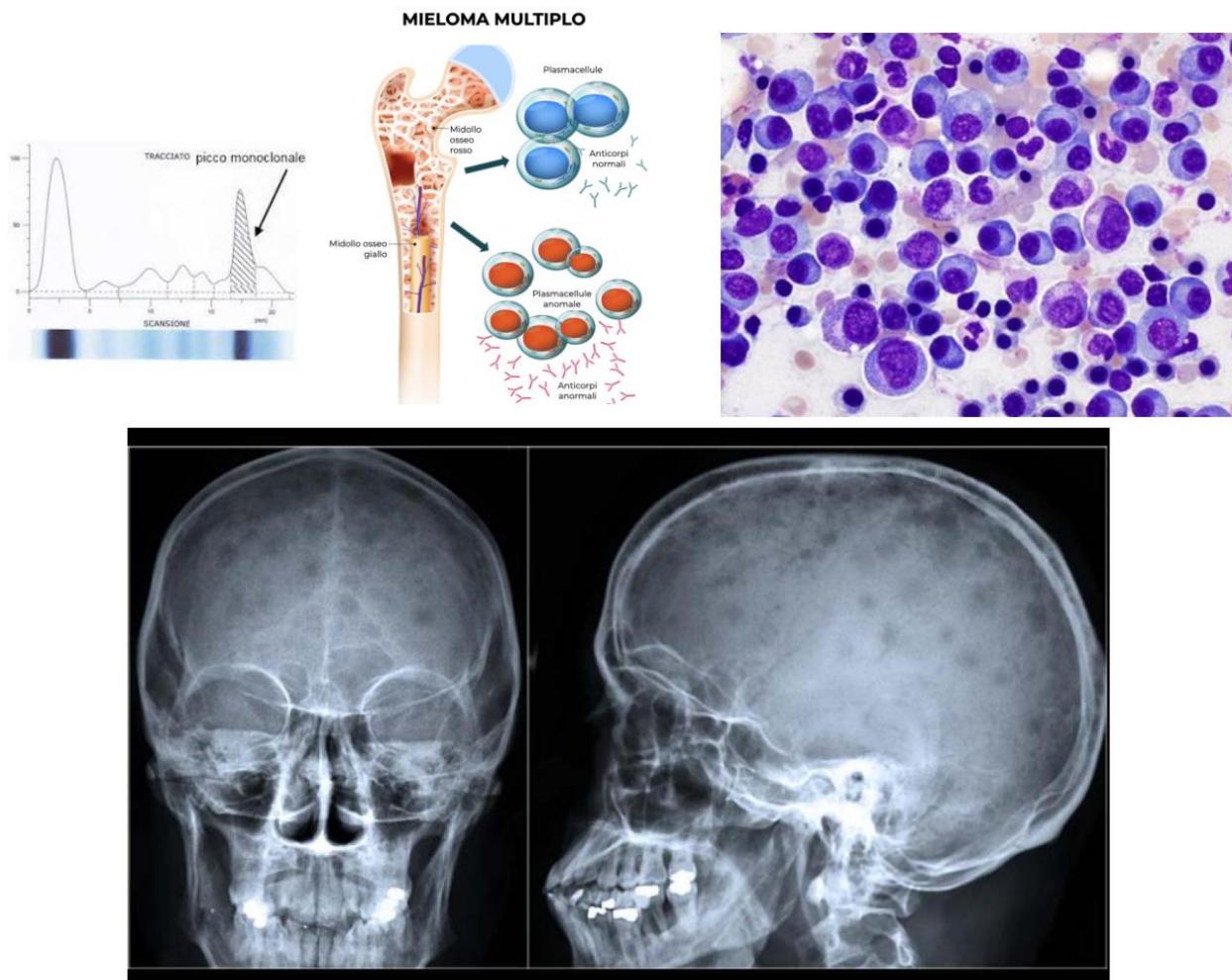


PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE MIELOMA



SOMMARIO

ELABORAZIONE, VALIDAZIONE, APPROVAZIONE FORMALE	4
ELABORAZIONE - COMUNITÀ DI PRATICA 2025 PDTA MIELOMA	4
VALIDAZIONE	4
APPROVAZIONE	5
REFERENTE CLINICO E FACILITATORE PDTA.....	5
RACCOLTA E ELABORAZIONE DATI E REPORTING	5
DEFINIZIONI E TERMINOLOGIA.....	5
ABBREVIAZIONI/ACRONIMI	6
CODIFICHE	7
INTRODUZIONE.....	13
AMBITO GEOGRAFICO DI APPLICAZIONE.....	14
INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA	16
EPIDEMIOLOGIA	20
DIAGNOSI DIFFERENZIALE.....	21
FATTORI DI RISCHIO	22
INDAGINI DI BIOLOGIA MOLECOLARE.....	22
ECOG.....	22
TEAM MULTIDISCIPLINARE (TMD/GIC).....	23
VALUTAZIONE ODONTOSTOMATOLOGICA	24
LA RIABILITAZIONE NEL MIELOMA MULTIPLO	24
DATI PNE (PROGRAMMA NAZIONALE ESITI) 2024	26
LEGENDA FLOW CHART FASE I – DIAGNOSTICA	32
REFERTAZIONE ANATOMO-PATOLOGICA	40
CRITERI DI RISPOSTA.....	40
NOTE FASE I – TERAPEUTICA.....	42
TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE	43
RADIOTERAPIA	48
RADIOTERAPIA PALLIATIVA.....	48
WBRT ADIUVENTE.....	48
GESTIONE DELLA TERAPIA SISTEMICA DURANTE LA RADIOTERAPIA	48
FASE I – VALUTAZIONI SPECIALISTICHE PERIODICHE	48
MM - LOCALIZZAZIONI VERTEBRALI RUOLO DELLA NEUROCHIRURGIA.....	50
STRATIFICAZIONE RISCHIO ANESTESIOLOGICO	51
LINEE GUIDA E BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO	53
PERCORSO ORGANIZZATIVO	54
NOTE GENERALI.....	54



REGOLAMENTO - VALUTAZIONI COLLEGIALI TMD /GIC MIELOMA.....	54
P.O. FLOW CHART DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA.....	55
MATRICE RESPONSABILITA' FASE DIAGNOSTICA	56
DESCRIZIONE SINTETICA DELL'ITER DIAGNOSTICO	63
MGUS GAMMOPATIA MONOCLONALE DI SIGNIFICATO INDETERMINATO	63
MIELOMA MULTIPLO (MM) ASINTOMATICO.....	65
MIELOMA MULTIPLO (MM) SINTOMATICO	66
NEOPLASIE PLASMACELLULARI - DESCRIZIONE SINTETICA DEI TRATTAMENTI	67
MONITORAGGIO	69
INDICATORI	69
ALLEGATI.....	71
ALLEGATI SERVIZIO IMMUNOTRASFUSIONALE.....	72

ELABORAZIONE, VALIDAZIONE, APPROVAZIONE FORMALE

ELABORAZIONE - COMUNITA' DI PRATICA 2025 PDTA MIELOMA

Nominativo	Ruolo	Struttura
Allieri Alessia	Fisioterapista	Med. Fisica E Riabilitativa
Brodu Luisa	Psicologa	Psicologia Aziendale
Carai Alessandro	Medico	Radioterapia
Carta Elisabetta	Medico	Nefrologia
Catte Grazia	Infermiere	Radioterapia
Corraine Maria Luisa	Fisiatra	Med. Fisica E Riabilitativa
Erdas Roberta	Fisioterapista	Med. Fisica E Riabilitativa
Frau Graziella	Assistente Sociale	PUA del Distretto di Nuoro
Ghisu Antonella	IFO	Ematologia
Lai Stefano	Odontoiatra	Odontostomatologia
Mele Immacolata	Medico	Radiologia
Mulargia Giuseppe	Farmacista	Farmacia
Murineddu Marco	Medico	Ematologia
Pinna Daniela Margherita	Medico	Neurologia e Stroke Unit
Scanavacca Paola	Infermiere	Odontostomatologia

VALIDAZIONE

Nominativo	Ruolo	Struttura
Barracca Maria	Direttore	Med. Fisica e Riabilitativa
Calvisi Maria Antonietta	Direttore	Radiologia
Favini Gianlorenzo	Direttore	Odontostomatologia
Fenu Francesco	Direttore	Radioterapia
Leoni Agostina Angela	Direttore	Nefrologia
Palmas Angelo Domenico	Direttore	Ematologia
Saddi Maria Valeria	Direttore	Neurologia e Stroke Unit

APPROVAZIONE

Nominativo	Ruolo	Struttura
Zuccarelli Angelo	Commissario	ASL Nuoro
Bitti Pierpaolo	Direttore Sanitario	ASL Nuoro

REFERENTE CLINICO E FACILITATORE PDTA

Nominativo	Ruolo	Struttura
Murineddu Marco	Dirigente Medico	SC Ematologia

RACCOLTA E ELABORAZIONE DATI E REPORTING

Nominativo	Ruolo	Struttura
Marongiu Lucia Vincenza	Facilitatore	SC Governo clinico

STATO DELLE REVISIONI

Rev. N.	Paragrafi revisionati	Descrizione Revisione	Data
0	Ragionamento Clinico, Indicatori	Prima Stesura	13/12/2023
0	Percorso Organizzativo - Note Generali	Prima Stesura	13/12/2023
0	Percorso Organizzativo – Matrici di responsabilità	Prima Stesura	13/12/2023
1	Intero Documento	Prima Revisione	02/12/2024
2	Indicatori	Seconda Revisione	22/10/2025

DEFINIZIONI E TERMINOLOGIA

PDTA	Con il termine di Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) si intende l'insieme sequenziale di azioni /interventi che una Organizzazione Sanitaria introduce (allineate alle linee guida correnti) al fine di garantire al paziente le migliori possibilità di Diagnosi, Cura e Assistenza rispetto al bisogno di salute presentato.
Procedura	Documento coinvolgente più strutture o più funzioni nella conduzione di un processo che ne disciplina i passi fondamentali, le responsabilità ed i collegamenti con altri processi. La procedura è a carattere prevalentemente gestionale (esempio la presente procedura)
Istruzione Operativa	Documento che coinvolge, di solito, una o poche funzioni di una struttura e che descrive modalità tipicamente clinico – sanitarie di un processo. Il protocollo è a carattere prevalentemente operativo

ABBREVIAZIONI/ACRONIMI

Codice	Descrittivo
ABT	Ablazione tartaro / seduta di igiene orale
ATM	Articolazione temporo mandibolare
ATMO	Auto Trapianto Di Midollo Osseo
AZ	Azienda / Aziendale
BPS	Biopsia
CAN	Terapia canalare
CRAB	(iperCalcemia, ins. Renale, Anemia, B lesioni ossee)
CT	Chemoterapia
CTRL	Controllo
DG	Direzione Generale
DIR	Direttore struttura complessa/dipartimento
DP	Dipartimento
EF	Elettroforesi
EO	Esame Obiettivo
ESTR. / EX	Estrazione dentaria
ETC	Ecotomografia
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
FLC	Free Light Chain Ratio
IGRT	Image Guided Radiotherapy
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
IF	Immunofissazione
IO	Istruzione Operativa
MGRS	Gammopatia Monoclonale Di Significato Renale
MGUS	Gammapatia Monoclonale Di Incerto Significato
MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification
MM	Mieloma Multiplo
NAO	Nervo alveolare inferiore
NGS	Next Generation Sequencing
OS	Sopravvivenza globale
PC	Plasmacellule
PCS	Plasmocitoma Solitario
PDTA	Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali
PDX	Diagnosi Principale
PET	Tomografia ad emissione di positroni (Positron Emission Tomography)
PP	Intervento Principale
PZ	Paziente
POEMS	Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy, Skin Changes
RC	Risposta Completa
RIC.	Ricostruzione di dente

RP	Risposta Parziale
RM	Risonanza Magnetica
RT	Radioterapia
RX OPT	Radiografia Ortopantomografia delle arcate dentarie
SDx	Diagnosi Secondaria
SMM	Mieloma Multiplo Asintomatico
SP	Intervento Secondario
SRR	Radiochirurgia
SRT	Radioterapia Stereotassica Frazionata
TC	Tomografia Computerizzata
TMD	Team Multi disciplinare Collegiale / GIC - Gruppi Interdisciplinari Cure
VGPR	Very Good Partial Remission
WBRT	Radioterapia Palliativa Encefalica

CODIFICHE

DIAGNOSI (International classification of Diseases – 9th revision, Clinical Modification" 2007 vers. Ital.)

Cod.	Descrittivo Diagnosi
203.00	Mieloma multiplo, senza menzione di remissione (Mieloma multiplo, Malattia di Kahler, Mielomatosi, Mieloma indolente. Escl.: mieloma solitario, plasmocitoma solitario dell'osso (238.6)
203.01	Mieloma multiplo, in remissione (Mieloma multiplo, Malattia di Kahler, Mielomatosi, Mieloma indolente. Escl.: mieloma solitario, plasmocitoma solitario dell'osso (238.6)
238.6	Tumori di comportamento incerto delle plasmacellule. Mieloma solitario. Plasmocitoma SAI

PROCEDURE (International classification of Diseases - 9th revision, Clinical Modification" 2007 vers. Ital)

Cod.	Descrittivo Procedura
41.01	Trapianto di midollo osseo autologo senza depurazione. Escl.: quello con depurazione (41.09)
41.02	Trapianto di midollo osseo allogenico con depurazione Alloinnesto di midollo osseo con rimozione in vitro (purging) di cellule T
41.03	Trapianto di midollo osseo allogenico senza depurazione. Alloinnesto di midollo osseo SAI
41.04	Trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche senza depurazione. Escl: quello con depurazione (41.07)
41.05	Trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche senza depurazione. Escl: quello con depurazione (41.08)
41.07	Trapianto autologo di cellule staminali con depurazione. Deplezione cellulare
41.08	Trapianto allogenico di cellule staminali. ematopoietiche con depurazione, Deplezione cellulare
41.09	Trapianto autologo di midollo osseo con depurazione. Deplezione cellulare. Con depurazione extracorporea di cellule maligne dal midollo osseo
41.31	Biopsia del midollo osseo
41.91	Aspirazione di midollo osseo da donatore per trapianto. Escl.: biopsia del midollo osseo (41.31)

MIELOMA MULTICO - PRESTAZIONI CORRELATE**Ematologia**

Cod.	Procedure
41.04	Trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche senza depurazione
41.31	Aspirato midollare biopsia del midollo osseo
38.93	Altro Cateterismo Venoso Non Classificato Altrove (Inserzione CVC e/o PICC)
89.01	Visita Ematologica
89.03	Stesura Del Piano Di Trattamento Di Chemioterapia Oncologica
99.14	Infusione Di Immunoglobuline E.V.
99.18	Iniezione o Infusione Di Elettroliti
99.28	Immunoterapia
99.04	Trasfusione emazie
99.05	Trasfusione concentrati piastrinici
99.25	Iniezione Sostanza Chemioterapiche per Tumore
99.29	Iniezione O Infusione Di Altre Sostanze Terapeutiche O Profilattiche POSIZIONAMENTO CVC/PICC POSIZIONAMENTO PICC CARATTERIZZAZIONE GENETICA CARATTERIZZAZIONE CITOFLUORIMETRICA

Immunotrasfusionale

Cod.	Procedure
89.01	ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI Storia e valutazione abbreviata, , Consulenza genetica, Visita di sorveglianza terapia anticoagulante
89.03	ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE COMPLESSIVE Stesura del piano di emodialisi o di dialisi peritoneale, Visita medico nucleare pretrattamento, Visita radioterapica pretrattamento, Stesura del piano di trattamento di chemioterapia oncologica
89.7	VISITA GENERALE Visita specialistica, Prima visita Escluso: Visita neurologica (89.13), Visita ginecologica (89.26), Visita oculistica (95.02)
90.48.4	Anticorpi Anti Eritrocitari (Caratterizzazione Del Range Termico)
90.48.5	Anticorpi Anti Eritrocitari (Con Mezzo Potenziante)
90.49.1	Anticorpi Anti Eritrocitari (Titolazione)
90.49.2	Anticorpi Anti Eritrocitari Identificazione
90.49.3	Anticorpi Anti Eritrociti [Test Di Coombs Indiretto]
90.51.2	Anticorpi Anti Leucociti
90.53.2	Anticorpi Anti Piastrine
90.53.3	Anticorpi Anti Piastrine Identificazione
90.54.5	Anticorpi Emolitici Anti Eritrocitari
90.57.3	Antigeni Hla (Ciascuno)
90.60.5	Crioconservazione Sospensioni Linfocitarie
90.63.2	Eritrociti: Antigeni NON ABO E NON RH (Per Ciascuno Antigene)
90.64.4	Fenotipo Rh
90.65.3	Gruppo Sanguigno ABO E Rh (D)
90.65.4	Gruppo Sanguigno ABO/Rh II Controllo
90.73.2	Prova Crociata Di Compatibilita' Trasfusionale
90.78.2	Tipizzazione Genomica Hla-A
90.78.3	Tipizzazione Genomica Hla-A Mediante Sequenziamento Diretto
90.78.4	Tipizzazione Genomica Hla-B

90.78.5	Tipizzazione Genomica Hla-B Mediante Sequenziamento Diretto
90.79.1	Tipizzazione Genomica Hla-C
90.79.2	Tipizzazione Genomica Hla-C Mediante Sequenziamento Diretto
90.79.3	Tipizzazione Genomica Hla-Dp Mediante Sequenziamento Diretto
90.79.4	Tipizzazione Genomica Hla-Dpa1 Ad Alta Risoluzione
90.79.5	Tipizzazione Genomica Hla-Dpb1 Ad Alta Risoluzione
90.80.1	Tipizzazione Genomica Hla-Dq Mediante Sequenziamento Diretto
90.80.2	Tipizzazione Genomica Hla-Dqa1 Ad Alta Risoluzione
90.80.3	Tipizzazione Genomica Hla-Dqb1 A Bassa Risoluzione
90.80.4	Tipizzazione Genomica Hla-Dqb1 Ad Alta Risoluzione
90.80.5	Tipizzazione Genomica Hla-Dr Mediante Sequenziamento Diretto
90.81.1	Tipizzazione Genomica HLA-DRB (DRB1 E DRB3,DRB4,DRB5) A BASSA RISOLUZIONE
90.81.2	Tipizzazione Genomica HLA-DRB (DRB1 E DRB3,DRB4,DRB5) AD ALTA RISOLUZIONE
90.81.3	Tipizzazione Sierologica HLA CLASSE I (Fenot. Compl. Loci A, B, C, O Loci A, B)
90.81.4	Tipizzazione Sierologica HLA CLASSE II (Fenot. Compl. Loci DR, DQ O Locus DP)
91.49.2	Prelievo Di Sangue Venoso
99.07.1	Trasfusione Di Sangue O Emocomponenti
99.23	Iniezione Di Steroidi Iniezione Di Cortisone
99.71	Plasmaferesi Terapeutica
99.72	Leucoaferesi Terapeutica
99.79	Altre Aferesi Terapeutiche (Staminoaferesi)

Anatomia Patologica

Cod.	Procedure
90.59	Esame Microscopico Di Campione Di Sangue - Altri Esami Microscopici
90.69	Esame Microscopico Di Campione Di Milza E Midollo Osseo - Altri Esami Microscopici

Nefrologia

Cod.	Procedure
89.01	Visita Nefrologica
89.03	Stesura di piano dialitico
38.95	Cateterismo venoso per dialisi
39.27	Arteriovenostomia per dialisi
39.95	Emodialisi bicarbonato con membrane biocompatibili
55.23	Biopsia del rene ecoguidata
96.59	Altra irrigazione di ferita
99.29	Iniezione o Infusione di Altre Sostanze Terapeutiche o Profilattiche

R.R.C.C.

Cod.	Ematochimici Richiesti
90.05.1	Albumina (S)
90.09.2	Aspartato Aminotransfer.(Ast)
90.10.1	Beta2 Microglobulina
90.11.4	Calcio (Siero)
90.13.3	Cloro (Siero)
90.16.3	Creatinina (Siero)
90.16.4	Creatinina Clearance

90.23.5	Fosfatasi Alcalina
90.24.5	Fosforo (Siero)
90.25.5	Gamma Glutamil Transpeptidasi(Gamma Gt)
90.27.1	Glucosio (Siero) Glicemia
90.28.4	Catene Kappa e Lambda Urine (Urine)
90.25.5	Gamma Glutamil Transpeptidasi(Gamma Gt)
90.29.2	Lattato Deidrogenasi (LDH)
90.32.5	Magnesio (Siero)
90.37.4	Potassio (Siero)
90.38.4	Proteine (Elettroforesi) / Prot. Tot (S)
90.38.5	Proteine Urinarie 24 Ore
90.40.4	Sodio (Siero)
90.43.5	Urato (S)
90.44.1	Azotemia (Siero)
90.62.2	Emocromo: Hb, Gr, Gb, Hct, Plt
90.69.2	Immunofissazione (U)
90.69.2	Immunofissazione (S)
90.69.4	Immunoglobuline IgA-IgG-IgM (Ciascuna)

Recupero e Riabilitazione Funzionale

Cod.	Ematochimici Richiesti
89.7	prima visita fisiatrica.
89.01	visita fisiatrica di controllo.
93.04.1	valutazione manuale di funzione muscolare, bilancio articolare muscolare generale.
93.04.2	valutazione manuale di funzione muscolare, bilancio articolare muscolare segmentario.
93.03	valutazione protesica e collaudo protesi.
93.11.1	rieducazione motoria individuale in motus grave strumentale complessa.
93.11.2	rieducazione motoria individuale in motus grave semplice
93.11.4	rieducazione motoria individuale in motus segmentale semplice.
93.19.1	esercizi posturali propiocettivi.
93.22	training deambulatorio e del passo

TABELLA PRESTAZIONI AMBULATORIALI

EMATOLOGIA San Francesco

Cod_NTR	Descriz.NTR	Cod.-Catalogo	Descriz.Catalogo	Note_Catalogo	Modalità_di_rilevazione e LG Nazionali e Regionali
89.01	Anamn. Valutaz Definite Brevi	S18B01	Visita Ematologica di Controllo	Storia e valutazione abbreviata, Visita successiva alla prima Visita di sorveglianza terapia anticoagulante..	Visita di controllo effettuata entro 45 giorni dalla 1° visita. Visita di Follow - up Visita - parere.

89.7	Visita Generale	S18V01	Visita Ematologica	Visita specialistica, Prima visita	Ricomprende anche la valutazione di eventuali accertamenti richiesti dallo specialista per la definizione del quadro diagnostico e/o predisposizione del piano terapeutico (es. controllo anche in sedute diverse di esami richiesti dallo stesso specialista).
03.8				INIEZIONE DI FARMACI CITOTOSSICI NEL CANALE VERTEBRALE Iniezione endorachide di antiblastici	
99.23				INIEZIONE DI STEROIDI Iniezione di cortisone, Impianto sottodermico di progestrone, Impianto sottodermico di altri ormoni o antiormoni	
96.54				Altra irrigazione di ferita	
99.24.1				INFUSIONE DI SOSTANZE ORMONALI	
99.25				Iniezione o Infusione di Sostanze Chemioterapiche Per Tumore, Non Classificate Altrove	

ODONTOSTOMATOLOGIA

Cod.	Procedure
23.01	Estrazione dente deciduo
23.09	Estrazione di dente permanente
23.11	Estrazione di radice residua
23.19	Altra estrazione chirurgica di dente
23.20,1	Ricostruzione di dente fino a due superfici
23.20,2	Ricostruzione di dente a 3 o più superfici
23.49,1	Altra riparazione dentaria
23.71,1	Terapia canale in dente monoradicolo
23.71,2	Terapia canale in dente pluriradicolo
23.73	Apicectomia
24.00,1	Gengivectomia
24.11	Biopsia della gengiva
24.12	Biopsia dell'alveolo
24.20,1	Gengivoplastica / chirurgia parodontale
24.31	Asportazione lesione o tessuto della gengiva
24.39,1	Levigatura delle radici
24.39,2	Chirurgia pre-protesica
24.4	Asportazione lesione dentaria della mandibola
25.01	Biopsia della lingua
27.23	Biopsia del labbro
27.24	Biopsia della bocca – struttura non specificata
27.49,1	Altra asportazione dalla bocca
27.52	Sutura lacerazione

Cod.	Procedure
87.12,2	Radiografia endorale
89.01	Anamnesi e valutazione definite brevi – visita di controllo
89.7	Visita generale – prima visita
91.40,3	Esame istologico
96.54,1	Ablazione tartaro
96.59	Altra irrigazione di ferita, pulizia di ferita
97.35	Rimozione protesi dentaria
99.97,1	Splintaggio gruppo di 4 denti
96.54,3	Cura stomatite, gengivite ,alveolite
99.97,2	Cementazione ponte

RADIOTERAPIA

Cod.	Procedure
38.99.1	Iniezione di mezzo di contrasto per simulazione RT TC
89.01.00	Visita di controllo in trattamento RT
89.54	Monitoraggio Elettrocardiografico
89.65.4	Monitoraggio transcutaneo di O2 e Co2
91.49.2	Prelievo sangue venoso
92.24.2	Teleradioterapia con acceleratore lineare con campi multipli di movimento 3D (per seduta e per focolaio trattato)
92.24.3	Teleradioterapia con acceleratore lineare con tecnica FLASH (per seduta e per focolaio trattato)
92.24.4	Teleradioterapia Stereotassica (per seduta o focolaio)
92.25.1	Teleradioterapia con elettroni (per seduta e per focolaio)
92.28.9	Studio fisico-dosimetrico con elaboratore per calcolo IMRT e stereotassi. Dose da somministrare – Altissima tecnologia
92.29.2	Individuazione del volume bersaglio e simulazione con TC
92.29.5	Studio Fisico-Dosimetrico con elaboratore su scansioni TC
92.29.6	Dosimetria in vivo (PV per trattamento)
92.29.7	Schermatura Personalizzata (intero trattamento)
92.29.8	Sistema immobilizzazione personalizzato (intero trattamento)
92.29.9	Compensatori modulati (per campo)
92.29.H	Gestione del movimento respiratorio associato a trattamento radioterapico. Per seduta o focolaio trattato - Altissima tecnologia
92.29.L	Controllo del posizionamento mediante TC (IGRT) in corso di trattamento radioterapico. Per seduta - Altissima tecnologia
92.29.Q	Delineazione del volume bersaglio e organi critici su immagini TC. Senza e con mezzo di contrasto. Altissima tecnologia
92.29.R	Delineazione del volume bersaglio e organi critici con fusione di immagini RM, PET, altro. Senza e con mezzo di contrasto.
92.29.S	Individuazione del volume bersaglio in 4D - Altissima tecnologia
92.47.2	IMRT ad archi multipli o elicale e con controllo del posizionamento mediante TC/RM/US. Per seduta. Ciclo breve: fino a 5 sedute
92.47.4	IMRT ad archi multipli o elicale e con controllo del posizionamento mediante TC/RM/US. Per seduta. Ciclo lungo: oltre le 5 sedute
96.59	Medicazione di ferita
99.23	Iniezione di steroidi-cortisonici
99.24.1	Iniezione sostanze ormonali+
91.49.2	Prelievo sangue venoso

INTRODUZIONE

RAZIONALE

La condivisione dei PDTA - Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali, costituisce un elemento fondamentale per il governo del migliore percorso di cura del paziente, sia dal punto di vista dell'efficacia e dell'efficienza delle cure, sia dal punto di vista della gestione delle risorse impiegate.

Il Percorso rappresenta uno strumento di orientamento della pratica clinica che, mediante l'adattamento alle linee guida internazionali, coinvolge e integra tutti gli operatori interessati al processo al fine di ridurre la variabilità dei comportamenti attraverso la definizione della migliore sequenza di azioni, l'esplicitazione del tempo ottimale degli interventi e il riesame dell'esperienza conseguita per il miglioramento continuo della qualità in sanità.

L'ASL di Nuoro ha declinato i principi di cui sopra in una specifica metodologia che prevede:

- 1. L'elaborazione di un percorso per ciascun regime assistenziale**, soprattutto al fine di individuare indicatori di valutazione della performance clinica e di monitoraggio di risultati maggiormente significativi e aderenti alla struttura dei flussi informativi istituzionali.
- 2. L'elaborazione di un documento unitario**, articolato nel cosiddetto **Ragionamento clinico-assistenziale** (in cui è definita la strategia di risposta a uno specifico bisogno di salute al fine di massimizzare l'efficacia della stessa in relazione alle conoscenze e competenze espresse dalla comunità di pratica) e nel cosiddetto **Percorso organizzativo** (in cui il ragionamento clinico assistenziale è declinato attraverso "matrici di responsabilità" che esplicitano il "chi fa che cosa, in quali tempi, con quali strumenti").

OGGETTO

Il presente percorso definisce e dettaglia l'iter intrapreso all'interno dell'ASL Nuoro, per ogni fase della malattia, dalla diagnosi alle cure palliative o follow-up, nell'ottica di favorire il coordinamento tra i servizi e le unità operative ospedaliere. Le indicazioni proposte contenute nel presente documento devono essere periodicamente aggiornate alla luce delle nuove pratiche di diagnosi e trattamento.

CRITERI DI INCLUSIONE / ESCLUSIONE

Nel seguente PDTA saranno prese in considerazioni le seguenti:

INCLUSIONI	ESCLUSIONI
Mieloma Multiplo	Plasmocitoma Solitario

SCOPO/OBIETTIVI DEL PDTA

Lo scopo del PDTA è quello di definire le pratiche e i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei pazienti affetti da **Mieloma** che afferiscono all'ASL Nuoro, migliorando il livello qualitativo dell'offerta ai pazienti e ottimizzando l'uso delle risorse aziendali.

Il percorso inherente il Mieloma si prefigge come **obiettivi specifici** di:

- garantire ai pazienti affetti da tale patologia un'efficace presa in carico multidisciplinare, secondo le migliori evidenze disponibili (LG);
- definire le pratiche e i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei pazienti affetti da Mieloma che afferiscono all'ASL Nuoro, migliorando il livello qualitativo dell'offerta e ottimizzando l'uso delle risorse aziendali.
- migliorare e facilitare l'accesso ai servizi di diagnosi e cura, anche con l'interazione dei servizi di diagnosi e cura di altre strutture e servizi extraaziendali.
- monitorare la qualità dei trattamenti attraverso l'identificazione, la raccolta e l'analisi di indicatori di processo, di volume e di esito;

- orientare il gruppo di lavoro alla **multidisciplinarietà** e alla condivisione delle best practice ad oggi conosciute e alle decisioni collegiali del piano terapeutico, a maggior garanzia della sicurezza del paziente.
- strutturare nuove collaborazioni con altre aziende ospedaliere, per condividere il percorso dei pazienti; la riorganizzazione della rete ospedaliera ha visto il trasferimento di branche specialistiche necessarie sia per la diagnostica che per i trattamenti del Mieloma ad altre aziende sanitarie.
- Assicurare la presa in carico del paziente dopo la prima diagnosi entro < 30 giorni per qualsiasi piano terapeutico deciso collegialmente.
- perfezionare gli aspetti informativi e comunicativi con i pazienti, cui saranno garantiti:
 - la comprensione del percorso di diagnosi e cura per una partecipazione attiva e consapevole alle scelte di trattamento,
 - la sinergia e l'integrazione tra le varie fasi, con particolare attenzione agli aspetti organizzativi
 - l'accompagnamento e l'attenzione ai bisogni aggiuntivi.
- Organizzare un database che in modo sistematico permetta di sorvegliare gli esiti.

AMBITO GEOGRAFICO DI APPLICAZIONE



L'**ASL, Azienda Socio-sanitaria Locale, di Nuoro** si estende territorialmente su una superficie di 3.933,72 km², è organizzata in 4 distretti che rappresentano un'articolazione territoriale dell'Azienda Socio-sanitaria Locale e assicurano alla popolazione la disponibilità e l'accesso ai servizi e alle prestazioni sanitarie e garantiscono i livelli essenziali di assistenza:

- Distretto di Nuoro
- Distretto di Macomer
- Distretto di Siniscola
- Distretto di Sorgono

Le Strutture Ospedaliere presenti sono:

- P.O. San Francesco (Presidio DEA di 1° livello potenziato);
- P.O. Cesare Zonchello;
- P.O. San Camillo di Sorgono.

Il PO S. Francesco è un “**Presidio DEA di 1° livello potenziato**”, il PO S. Camillo di Sorgono è un “**Ospedale di zona disagiata**”; il PO C. Zonchello avrà le funzioni di “**Ospedale Riabilitativo con funzioni di Lungodegenza e Ospedale di Comunità**”.

Il percorso inerente il Mieloma descritto nel presente documento verrà applicato ai pazienti afferenti all'ASL Nuoro, comprensiva degli Stabilimenti sopra indicati.

► N.B.

Le indicazioni contenute nel presente documento devono essere periodicamente aggiornate alla luce delle nuove pratiche di diagnosi e trattamento. L'aggiornamento è previsto ogni qualvolta intervengano modifiche nell'ambito delle fonti scientifiche, bibliografiche e delle normative di riferimento. Sino alla pubblicazione della versione aggiornata resta in vigore la versione precedente.

All'interno dell'ASL Nuoro, nelle sedi dell'Ospedale San Francesco e dell'Ospedale C.Zonchello (per Pneumologia, Hospice e Riabilitazione), sono presenti numerose Strutture coinvolte nel PDTA Mieloma:

- Anatomia Patologica
- Cardiologia
- Ematologia
- Farmacia
- Hospice
- Laboratorio Analisi
- Nefrologia
- Neurochirurgia
- Neurologia
- Odontostomatologia
- Ortopedia
- Pneumologia
- Radiologia
- Radioterapia
- Riabilitazione
- Servizio Immunotrasfusionale

INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA NEOPLASIE PLASMACELLULARI

PREMESSA

Il quadro clinico delle neoplasie plasmacellulari risulta estremamente eterogeneo e varia da forme asintomatiche, e quindi meritevoli della sola osservazione, a forme sintomatiche e aggressive che necessitano di terapia.

Dal punto di vista clinico si distingue:

- gammopathia monoclonale di significato indeterminato (MGUS): indicata la sola osservazione
- mieloma multiplo asintomatico (SMM): indicata la sola osservazione
- mieloma multiplo sintomatico (MM): indicato l'avvio di terapia
- Plasmocitoma solitario osseo o extra-osseo

Nella maggior parte dei casi i pazienti affetti da MM evolvono da una condizione pre-maligna asintomatica nota come gammopathia monoclonale di significato indeterminato (MGUS).

Il rischio di progressione da MGUS a MM è di circa 1% annuo. In alcuni pazienti può invece essere evidenziato uno stadio pre-maligno intermedio più avanzato, ma asintomatico, noto come mieloma “smouldering” o indolente (SMM).

Il tasso di progressione da SMM a MM conclamato è del 10% annuo circa per i primi 5 anni successivi alla diagnosi, del 3% annuo per i seguenti 5 anni e dell'1.5% annuo per ogni anno successivo.

Il percorso di diagnostico/terapeutico si articola in più fasi generalmente gestite in regime ambulatoriale o DH. Gli esami richiesti possono variare in relazione alla presentazione clinica di malattia, all'attesa di cura in relazione all'età ed alla presenza di eventuali comorbilità.

CLASSIFICAZIONE

L'attuale classificazione di riferimento è la “International Myeloma Working Group (IMWG) classification criteria and definition of monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)”

PLASMA CELL DISORDER	DEFINITION OF DISORDER	
	Bone marrow infiltration	Clonal plasma cells ≥ 10% or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 of end organ damage (CRAB) such as <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypercalcemia defined as serum calcium > 0.25 mmol/L (1 mg/dL) higher than upper limit of normal or > 2.75 mmol/L (> 11 mg/ dL) ○ Renal insufficiency defined as creatinine clearance < 40 mL/minute or serum creatinine > 177 μmol/L (> 2 mg/dL) ○ Anemia defined as hemoglobin > 2 g/dL below lower limit of normal or < 10 g/dL • Bone lesions defined as ≥ 1 osteolytic lesion(s) on skeletal radiography, CT, or PET-CT
Multiple myeloma (both criteria must be met)	≥ 1 of myeloma-defining events on the right	Bone marrow infiltration of clonal plasma cells ≥ 60% Ratio of involved:uninvolved serum free light chain ≥ 100 (involved free light chain levels ≥ 100 mg/L) ≥ 2 focal lesion measuring ≥ 5 mm each on MRI
Non-IgM MGUS (all criteria must be met)		Serum concentrations of non-IgM protein < 3 g/dL Clonal bone marrow plasma cells < 10% (assessment can be deferred in low-risk patients with IgG protein, monoclonal protein < 15 g/L, normal free light chain ratio with no clinical features suspecting myeloma) Absence of CRAB

PLASMA CELL DISORDER	DEFINITION OF DISORDER																			
IgM MGUS (all criteria must be met)	Serum concentrations of IgM protein < 3 g/dL Lymphoplasmacytic infiltration of bone marrow < 10% No clinical signs of lymphoproliferative disorder such as anemia, constitutional symptoms, hyperviscosity, lymphadenopathy, or hepatosplenomegaly																			
Light chain MGUS (all criteria must be met)	Abnormal FLC ratio (< 0.26 or > 1.65) Increased concentration of involved light chain (for ratio > 1.65 increased kappa FLC and for ratio < 0.26, increased lambda FLC) Absence of immunoglobulin heavy chain on immunofixation No end organ damage associated with plasma cell disorder Clonal bone marrow plasma cells < 10% Urinary monoclonal protein < 500 mg per 24 hours																			
MGRS (all criteria must be met)	Bone marrow plasma cell infiltration < 10% M protein < 3 g/dL or in some cases may be undetectable M protein-associated renal disease No myeloma-defining events																			
Smoldering multiple myeloma (both criteria must be met)	<table border="1"> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">≥ 1 of criteria on the right</td> <td>IgG or IgA monoclonal protein ≥ 3g/dL</td> </tr> <tr> <td>Urinary monoclonal protein ≥ 500 mg per 24 hours</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">≥ 1 of criteria on the right</td> <td>Clonal bone marrow plasma cell 10%-60%</td> </tr> <tr> <td>Absence of amyloidosis or myeloma-defining events</td> </tr> </table>	≥ 1 of criteria on the right	IgG or IgA monoclonal protein ≥ 3g/dL	Urinary monoclonal protein ≥ 500 mg per 24 hours	≥ 1 of criteria on the right	Clonal bone marrow plasma cell 10%-60%	Absence of amyloidosis or myeloma-defining events													
≥ 1 of criteria on the right	IgG or IgA monoclonal protein ≥ 3g/dL																			
	Urinary monoclonal protein ≥ 500 mg per 24 hours																			
≥ 1 of criteria on the right	Clonal bone marrow plasma cell 10%-60%																			
	Absence of amyloidosis or myeloma-defining events																			
Solitary plasmacytoma (all criteria must be met)	Biopsy-proven solitary lesion of bone or soft tissue with clonal plasma cells Normal bone marrow (absence of clonal plasma cells) Skeletal survey, MRI, or CT of spine and pelvis normal (except for primary solitary lesion) Absence of CRAB																			
Solitary plasmacytoma with minimal bone marrow involvement (all criteria must be met)	Biopsy-proven solitary lesion of bone or soft tissue with clonal plasma cells Bone marrow infiltration of clonal plasma cells < 10% Skeletal survey, MRI, or CT of spine and pelvis normal (except for primary solitary lesion) Absence of CRAB																			
POEMS syndrome (all criteria must be met)	<table border="1"> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">≥ 1 of major criteria on the right</td> <td>Polyneuropathy</td> </tr> <tr> <td>Monoclonal plasma cell proliferative disorder (almost always lambda type)</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">≥ 1 of minor criteria on the right</td> <td>Sclerotic bone lesions</td> </tr> <tr> <td>Castleman disease</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">≥ 1 of minor criteria on the right</td> <td>Elevated serum or plasma VEGFA level (> 3-4 times higher than normal reference range)</td> </tr> <tr> <td>Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy)</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">≥ 1 of minor criteria on the right</td> <td>Extravascular volume overload (including edema, pleural effusion, or ascites)</td> </tr> <tr> <td>Endocrinopathy (including adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, or pancreatic endocrinopathies, but excluding diabetes or hypothyroidism)</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">≥ 1 of minor criteria on the right</td> <td>Skin changes (including hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangioma, plethora, acrocyanosis, flushing, or white nails)</td> </tr> <tr> <td>Papilledema</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">≥ 1 of minor criteria on the right</td> <td>Thrombocytosis or polycythemia</td> </tr> <tr> <td></td> </tr> </table>	≥ 1 of major criteria on the right	Polyneuropathy	Monoclonal plasma cell proliferative disorder (almost always lambda type)	≥ 1 of minor criteria on the right	Sclerotic bone lesions	Castleman disease	≥ 1 of minor criteria on the right	Elevated serum or plasma VEGFA level (> 3-4 times higher than normal reference range)	Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy)	≥ 1 of minor criteria on the right	Extravascular volume overload (including edema, pleural effusion, or ascites)	Endocrinopathy (including adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, or pancreatic endocrinopathies, but excluding diabetes or hypothyroidism)	≥ 1 of minor criteria on the right	Skin changes (including hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangioma, plethora, acrocyanosis, flushing, or white nails)	Papilledema	≥ 1 of minor criteria on the right	Thrombocytosis or polycythemia		
≥ 1 of major criteria on the right	Polyneuropathy																			
	Monoclonal plasma cell proliferative disorder (almost always lambda type)																			
≥ 1 of minor criteria on the right	Sclerotic bone lesions																			
	Castleman disease																			
≥ 1 of minor criteria on the right	Elevated serum or plasma VEGFA level (> 3-4 times higher than normal reference range)																			
	Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy)																			
≥ 1 of minor criteria on the right	Extravascular volume overload (including edema, pleural effusion, or ascites)																			
	Endocrinopathy (including adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, or pancreatic endocrinopathies, but excluding diabetes or hypothyroidism)																			
≥ 1 of minor criteria on the right	Skin changes (including hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangioma, plethora, acrocyanosis, flushing, or white nails)																			
	Papilledema																			
≥ 1 of minor criteria on the right	Thrombocytosis or polycythemia																			
Systemic AL amyloidosis (all criteria must be met)	Presence of amyloid-related systemic syndrome (such as renal, liver, heart, gastrointestinal, or peripheral nerve involvement) Positive Congo red staining of amyloid in any tissue (including fat aspirate, bone marrow, or organ biopsy) Amyloid is light chain-related determined by mass spectrometry or immunoelectron microscopy Evidence of monoclonal plasma cell proliferative disorder by analysis of serum or urine monoclonal protein, abnormal free light chain ratio, or clonal plasma cells in bone marrow																			

Abbreviations:
AL, amyloid light chain; CRAB, hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions; CT, computed tomography; FLC, free light chain; IgA, immunoglobulin A; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; M protein, monoclonal proteins; MGRS, monoclonal gammopathy of renal significance; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; MRI, magnetic resonance imaging; PET-CT, positron emission tomography-computed tomography; POEMS, polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes; VEGFA, vascular endothelial growth factor A.

Tab. 1: Classification of Plasma Cell Disorders

Espressioni varianti del mieloma multiplo

Forma	Caratteristiche
Plasmocitoma extramidollare	Plasmocitomi che si manifestano al di fuori del midollo osseo
Plasmocitoma solitario dell'osso	Plasmocitoma di un singolo segmento scheletrico, che normalmente non produce una proteina M
Mieloma osteosclerotico (sindrome POEMS [disrasia delle plasma cellule con polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteine monoclonali, e alterazioni cutanee])	Polineuropatia (polineuropatia infiammatoria cronica), Organomegalia (hepatomegalia, splenomegalia, o linfoadenopatia) Endocrinopatia (p. es., ginecomastia, atrofia testicolare) Proteina M Modificazioni cutanee (p. es., iperpigmentazioni, eccesso di peluria)
Mieloma non secernente	Assenza di proteina M nel siero o nelle urine Assenza di elevate catene leggere libere sieriche

© 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA e sue affiliate.

STADIAZIONE MIELOMA MULTIPLO

Stage	Criteria (All criteria must be met)
	Serum beta-2 microglobulin < 3.5 mg/L Serum albumin \geq 3.5 g/dL (35 g/L) <ul style="list-style-type: none"> • Absence of any high-risk cytogenetic abnormalities (by interphase FISH) <ul style="list-style-type: none"> ○ del(17p) ○ t(4;14) ○ t(14;16)
Stage I	Normal LDH levels
Stage II	Neither stage I nor stage III criteria met
Stage III	Serum beta-2 microglobulin \geq 5.5 mg/L <ul style="list-style-type: none"> • Presence of any high-risk cytogenetic abnormalities (by interphase FISH) <ul style="list-style-type: none"> ○ del(17p) ○ t(4;14) ○ t(14;16)

Abbreviations: FISH, fluorescence in situ hybridization; LDH, lactate dehydrogenase.

Tab.2: Revised International Staging System (R-ISS) J Clin Oncol 2015 Sep 10;33 (26):2863

STADIO	Secondo Durie & Salmon	Secondo International Staging System
I	Hb > 10 g/dl Calcio sierico < 10.5 mg/dl Scheletro normale IgG < 5 g/dl o IgA < 3 g/dl Bence Jones proteinuria < 4 g/24 ore	Beta2-M < 3.5 mg/dl e albumina \geq 3.5 g/dl (sopravvivenza mediana: 60 mesi)
II	Nessun adattamento allo stadio I e III	Beta2-M < 3.5 mg/dl e albumina > 3.5 g/dl oppure Beta2-M > 3.5 mg/dl e < 5.5 mg/dl (sopr. mediana: 44 mesi)
III	Una o più delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> • Hb < 8,5 g/dl • Calcemia > 12 mg/dl • Più di 3 lesioni ossee • IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl • Bence Jones proteinuria > 12g/24 ore 	Beta2-M \geq 5.5 mg/dl (sopravvivenza mediana: 29 mesi)
Sottostadio A	Creatininemia < 2 mg/dl	
Sottostadio B	Creatininemia > 2 mg/dl	

Tab.3: Confronto tabelle stadiazione

Sistema di stadiazione internazionale per il mieloma multiplo revisionato

Stadio	Criteri
I	Beta-2 microglobulina < 3,5 mcg/mL (< 297 nmol/L) e Albumina sierica \geq 3,5 g/dL (\geq 35 g/L) LDH normale Anomalie citogenetiche a rischio standard con ibridazione fluorescente in situ
II	Non stadio I o III
III	beta-2-Microglobulina \geq 5,5 mcg/mL (\geq 466 nmol/L) Anomalie citogenetiche ad alto rischio con ibridazione fluorescente in situ* LDH alta

*Le anomalie citogenetiche ad alto rischio sono le t(4;14), t(14;16), o 17p-.

FISH = fluorescent in situ hybridization (ibridazione fluorescente in situ); LDH = lactate dehydrogenase.

Tab 4:- 2023 Merk &Co. Inc Rahway, Nj, USA e sue affiliate

EPIDEMIOLOGIA

Negli Stati Uniti, il rischio di soffrire di un mieloma multiplo è di 1 su 132 (0,76%). L'età mediana è di circa 70 anni. La prevalenza nella popolazione di colore è doppia che nella popolazione bianca. Vi è una leggera predominanza maschile. L'eziologia è sconosciuta, benché siano stati suggeriti fattori genetici e cromosomici, radiazioni e agenti chimici.

L'American Cancer Society stima che nel 2023 negli Stati Uniti ci saranno circa 35.730 nuovi casi di mieloma multiplo diagnosticato e si prevedono circa 12.590 decessi.

FISIOPATOLOGIA

La proteina M (proteina monoclonale delle immunoglobuline) prodotta dalle plasmacellule neoplastiche è di tipo IgG in circa il 55% dei pazienti affetti da mieloma e IgA in circa il 20%. Tra questi pazienti, il 40% presenta anche proteinuria di Bence Jones, che è costituita dalle catene leggere kappa (κ) o lambda (λ) monoclonali libere nelle urine. Nel 15-20% dei pazienti, le plasmacellule secernono solo proteina di Bence-Jones (Mieloma micromolecolare). Il mieloma IgM e il mieloma IgD rappresentano circa l'1% dei casi ciascuno; il mieloma IgD è più frequente nei pazienti di origine asiatica. Il mieloma da IgE è estremamente raro.

Raramente, i pazienti non presentano la proteina M nel sangue e nelle urine, anche se il dosaggio della catena leggera libera sierica attualmente utilizzato dimostra catene leggere monoclonali in molti di questi pazienti precedentemente detti non-secernenti.

Sono spesso presenti **osteoporosi diffusa** o **lesioni osteolitiche discrete**, i siti più comuni sono la pelvi, la colonna vertebrale, le costole, il femore, l'omero e il cranio. Le lesioni sono dovute alla sostituzione del normale tessuto osseo da parte dei plasmocitomi in espansione e a citochine che sono secrete dalle plasmacellule maligne che attivano gli osteoclasti e sopprimono gli osteoblasti determinando perdita ossea. Le lesioni osteolitiche sono di solito multiple; a volte si tratta di masse intramidollari solitarie. L'aumentata perdita della massa ossea può anche portare a ipercalcemia.

I plasmocitomi solitari extraossei sono molto rari, ma possono comparire in ogni tessuto, soprattutto nel tratto respiratorio superiore.

In molti pazienti al momento della diagnosi è presente **insufficienza renale** o si sviluppa durante il decorso della malattia. L'insufficienza renale ha molte cause e più comunemente si verifica in seguito al deposito di catene leggere nei tubuli distali (malattia renale correlata al mieloma) o per l'ipercalcemia.

I pazienti spesso sviluppano **anemia** solitamente dovuta all'insufficienza renale o alla soppressione dell'eritropoiesi da parte delle cellule tumorali ma talvolta dovuta anche ad altre cause non correlate, tra cui carenza di ferro o carenza di vitamina B12.

A causa della mancanza di anticorpi normali e di altre disfunzioni immunitarie, alcuni pazienti hanno una maggiore predisposizione alle **infezioni** batteriche. Infezioni virali, in particolare infezioni da herpes zoster, si verificano a seguito di modalità di trattamento, come l'uso di inibitori del proteasoma (p. es., bortezomib, ixazomib, carfilzomib) e anticorpi monoclonali (p. es., daratumumab, elotuzumab, isatuximab).

L'amiloidosi compare nel 10% di pazienti con mieloma, il più delle volte in quelli con M-proteine di tipo lambda.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

MGUS - SMM – MM

CRITERI	MGUS	SMM	MM
Plasmacellule in midollo osseo (%)	< 10	≥ 10	≥ 10
	e	e/o	e/o
Componente monoclonale CM (g/dl)	< 3	≥ 3	≥ 3
Manifestazioni cliniche*	assenti	assenti	presenti

* sintomi CRAB: ipercalcemia, insufficienza renale, anemia, interessamento scheletrico (lesioni litiche);

altro: infezioni batteriche e plasmocitomi extramidollari

PLASMOCITOMA SOLITARIO OSSEO - EXTRAOSSEO

PLASMOCITOMA SOLITARIO OSSEO	PLASMOCITOMA EXTRAOSSEO
singola area osteolitica (con istologia plasmacellulare monoclonale)	singola massa extramidolare (con istologia plasmacellulare monoclonale)
mieloaspirato e biopsia ossea: plasmacellule < 5%	mieloaspirato e biopsia ossea: plasmacellule < 5%
assenza di danno d'organo	assenza di danno d'organo
CM assente o di piccola entità	CM assente o di piccola entità
assenza di altre lesioni ossee	assenza di altre lesioni ossee o extramidollari

FATTORI DI RISCHIO

Al momento gli unici fattori di rischio noti per il MM sono l'età avanzata, la razza nera, il sesso maschile, una storia familiare di neoplasie di tipo linfoidi e la diagnosi di gammopathia monoclonale di significato indeterminato (MGUS).

INDAGINI DI BIOLOGIA MOLECOLARE

La prognosi del paziente affetto da mieloma multiplo è legata sia a fattori paziente-specifico che alle caratteristiche biologiche intrinseche alla malattia stessa come le anomalie citogenetiche presenti nelle plasmacellule.

La presenza di determinate anomalie citogenetiche rappresenta uno dei fattori prognostici più importanti.

La valutazione del rischio citogenetico all'esordio di malattia è importante poiché è noto che alcune anomalie genetiche (alcune traslocazioni, delezioni e amplificazioni di porzioni di cromosomi) sono associate a risposte terapeutiche non ottimali.

La presenza della delezione 17p13 (su cui è situato l'onco-soppressore TP53), la traslocazione t(4;14) e l'amplificazione 1q21 sono anomalie cromosomiche che conferiscono una prognosi sfavorevole.

La traslocazione t(14;16) e la delezione del cromosoma 13 sembrano essere correlati a una prognosi sfavorevole.

La traslocazione t(11;14) rappresenta invece un'anomalia a prognosi favorevole.

Pertanto all'esordio di malattia è assolutamente necessario (mandatorio con neologismo di derivazione anglosassone) esaminare su una popolazione di plasma cellule purificate con le sonde per l'ibridizzazione in situ fluorescente (FISH) la presenza delle alterazioni t(4;14), t(14;16), 17p e sul cromosoma 1 che sono considerate ad alto rischio

SCALE DI VALUTAZIONE

ECOG

Grade	Criteria
0	Fully active, able to carry on all predisease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity, but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature (such as, light housework or office work)
2	Ambulatory and capable of all self-care, but unable to carry out any work activities; up and about > 50% of waking hours
3	Capable of only limited self-care, confined to bed or chair > 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any self-care; totally confined to bed or chair
5	Dead

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; WHO, World Health Organization..

Tab. 5: ECOG or WHO Performance Status Scale - Am J Clin Oncol 1982 Dec;5(6):649

TEAM MULTIDISCIPLINARE (TMD/GIC)

Le **neoplasie plasmacellulari** costituiscono una patologia di ambito specialistico, la cui diagnosi e trattamento richiedono un alto livello di expertise.

All'interno dell'ASL Nuoro è stato attivato un **gruppo multidisciplinare "Mielomi"** che considera l'approccio multidisciplinare un cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti e ha definito la qualità delle procedure richieste, valorizzando le risorse presenti in Azienda, al fine di garantire a tutti i pazienti la migliore cura, in ogni fase di malattia.

Il valore aggiunto di questo PDTA è quello di aver considerato ogni fase di malattia, dalla diagnosi alle terapie oncologiche attive, alla riabilitazione, fino alle cure palliative precoci e definitive/hospice o follow-up, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/ unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA

Verranno discussi in Team multidisciplinare tutti i casi di Mieloma multiplo/neoplasie plasmacellulari ad alta complessità

COMPONENTI

COMPONENTI EFFETTIVI:

CARDIOLOGIA
EMATOLOGIA
RIABILITAZIONE
IMMUNOTRASFUSIONALE
NEFROLOGIA
RADIOLOGIA
RADIOTERAPIA
PERSONALE INFERMIERISTICO EMATOLOGIA
FISIOTERAPISTA

COMPONENTI A CHIAMATA:

Su preventiva chiamata del Coordinatore:

ANESTESIA
TERAPIA DEL DOLORE
NEUROLOGIA
NEUROCHIRURGIA
ODONTOIATRIA
ORTOPEDIA
Altro Specialista (su indicazioni particolari)

Il TMD si riunisce di norma mensilmente, il secondo mercoledì del mese (non festivi), dalle ore 15, in ambiente attrezzato alla condivisione dell'Imaging per discutere i casi clinici e stabilire l'iter diagnostico terapeutico ed assistenziale più appropriato (sala riunioni S.C. Radioterapia, sala contouring)

La valutazione multidisciplinare che precede ogni snodo critico del percorso di cura deve essere documentata in cartella e costituisce un elemento qualificante, risultando strategica per pianificare tempi e modalità efficaci della presa in carico di questi pazienti.

VALUTAZIONE ODONTOSTOMATOLOGICA

Il paziente affetto da Mieloma Multiplo necessita di una valutazione odontostomatologica prima di intraprendere determinate terapie, ad esempio Zometa per le lesioni ossee.

In tal caso è necessaria la bonifica del cavo orale, in quanto la presenza di foci infettivi odontogeni non rimossi a priori, potrebbe provocare alcune conseguenze legate all'assunzione del farmaco, quali l'osteonecrosi dei mascellari scatenata dall'assunzione di Acido Zoledronico.

Inoltre, al di là della eventuale terapia da seguire trattandosi di soggetti fragili, il Servizio garantisce verso questi pazienti le cure odontoiatriche di routine (odontoiatria conservativa ed igiene orale).

I protocolli interni prevedono:

- La richiesta di consulenza interna da parte del reparto di Ematologia verso il Servizio ambulatoriale di Odontostomatologia.
- La presa in carico del paziente, con visita entro 72 ore.
- La valutazione di cartella clinica e immagini radiografiche.
- Eventuale colloquio con il collega ematologo richiedente, per conoscere eventuali dettagli e stabilire le tempistiche.
- L'effettuazione dei trattamenti, spesso con inizio già in prima seduta, quando le condizioni lo consentono, con completamento degli stessi entro 10 / 15 giorni.
- Gestione delle complicanze (osteonecrosi dei mascellari) in collaborazione con il Chirurgo Maxillo-facciale.
- La certificazione di avvenuta bonifica del cavo orale al termine del programma di cure ed estrazioni, da allegare nella cartella della SC Ematologia.
- Visite di controllo periodiche, ad 1 mese, 6 mesi e 12 mesi.

LA RIABILITAZIONE NEL MIELOMA MULTIPLO

La strategia degli interventi riabilitativi in oncologia è rivolta alla risoluzione e/o al compenso delle limitazioni conseguenti alla malattia ed i trattamenti di riabilitazione oncologica hanno come finalità ultima l'autonomia della persona nel suo complesso e il conseguente miglioramento della qualità di vita. Nel caso di un danno definitivo, con impossibilità di recupero completo della funzione lesa, l'obiettivo primario diventa il raggiungimento della capacità funzionale residua al più alto livello possibile e il suo mantenimento.

È dimostrato dalla letteratura come un precoce e corretto trattamento riabilitativo nelle persone colpite da tumore possa essere in grado, oltre che di garantire al paziente e a chi lo assiste la migliore qualità di vita possibile compatibilmente con lo stato di malattia, anche il precoce reinserimento nel suo contesto familiare e sociale con i massimi livelli di attività e di partecipazione possibili, una migliore tollerabilità ai trattamenti oncologici, la riduzione delle complicanze e dei tempi di degenza.

Nei pazienti affetti da mieloma multiplo (MM) sintomatico, il quadro clinico è caratterizzato dalla presenza di lesioni ossee che possono determinare dolore osseo ed ipercalcemia, danno renale che può evolvere rapidamente fino alla necessità dialitica, astenia correlata all'anemia e infezioni ricorrenti.

La malattia ossea è sicuramente una delle complicanze più severe del MM, sia per l'impatto sulla mortalità, sia sulla morbilità del paziente.

Il normale equilibrio del metabolismo osseo è mantenuto dall'interazione fra osteoclasti e osteoblasti; nel MM questo equilibrio viene spostato in senso osteoclastico con conseguente aumento dell'assorbimento osseo che non viene compensato dall'attività osteoblastica, che invece è soppressa. Le lesioni ossee si presentano a margini netti, il fenomeno di riparazione è scarso o assente, per cui rimangono generalmente invariate anche in pazienti che a seguito della terapia raggiungono la remissione completa perché il danno stromale è così rilevante che raramente si osserva una ricostruzione dell'osso.

Nel mieloma le lesioni ossee osteolitiche sono presenti nel 75-95% dei casi.

La **localizzazione è multicentrica**, e precisamente in tutte le ossa che contengono midollo ematopoietico: corpi vertebrali, bacino, cranio, coste e metaphisi delle ossa lunghe (femore e omero).

Nel 25% dei casi la localizzazione ossea può essere asintomatica ed essere riscontrata casualmente a seguito di esami eseguiti per altri motivi o durante la stadiazione del tumore.

Nel 75% dei casi l'interessamento osseo è sintomatico con la presenza di dolore nelle sue varie forme.

Il **dolore** è il sintomo più frequente e invalidante. Può variare in base alla sede delle lesioni ossee, alla loro estensione, al coinvolgimento dei tessuti molli vicini. Può presentarsi come dolore continuo, può essere localizzato, ingravescente. Può essere anche molto intenso e indicare la presenza di una frattura patologica. In aggiunta al dolore osseo, alcuni pazienti, a seguito di un cedimento vertebrale o, meno frequentemente, per la presenza di masse plasmacellulari (plasmocitomi) principalmente di origine vertebrale o costali, possono presentare **segni e sintomi neurologici da compressione midollare o radicolare**. Neuropatie sensitivo-motorie possono inoltre essere conseguenti alla produzione di anticorpi contro le diverse strutture nervose, (i più frequenti sono gli anticorpi anti-glicoproteina mielina-associata, MAG) o al deposito di sostanza amiloide lungo le strutture nervose.

Le eventuali lesioni osteolitiche devono essere documentate mediante esami radiologici, come la radiografia o la tomografia assiale computerizzata (TC) dello scheletro in toto, che permettono di valutarne la presenza e l'entità. La risonanza magnetica nucleare (RM) è in grado di evidenziare non solo il coinvolgimento osseo midollare ma anche eventuali compressioni midollari. La PET-TC oltre a fornire informazioni prognostiche può aiutare a determinare se i pazienti presentano un plasmocitoma solitario o un mieloma multiplo.

Gli interventi terapeutici medici e chirurgici messi in atto per le complicanze scheletriche in corso di MM sono analoghi a quelli per il trattamento delle metastasi ossee che caratterizzano la storia naturale di altre neoplasie. Gli interventi terapeutici si avvalgono di terapie diverse utilizzate da sole o in associazione e comprendono: la terapia analgesica, le terapie mediche antineoplastiche, la radioterapia, la chirurgia ortopedica/neurochirurgica, terapie mediche ricalcificanti, terapie farmacologiche di supporto, la riabilitazione.

La **presa in carico** del paziente affetto da mieloma multiplo necessita dunque di un intervento pluridisciplinare che comprende più figure: l'ematologo, l'ortopedico, il neurochirurgo, il radiologo, il radioterapista, il fisiatra, lo specialista del dolore e il palliativista.

Nei pazienti affetti da mieloma la localizzazione ossea della malattia e il dolore portano a riduzione dell'autonomia funzionale del paziente, con conseguente comparsa di una **sindrome da immobilizzazione o ipocinetica** a cui si correlano complicanze come: lesioni da pressione, astenia ed atrofia muscolare, osteoporosi, limitazioni articolari, complicanze tromboemboliche e broncopolmonari, ipotensione ortostatica, astenia generalizzata.

E' compito dello specialista fisiatra la valutazione clinico-funzionale globale del paziente e l'elaborazione del **PRI** (*progetto riabilitativo individuale*) che sarà condizionato dalla localizzazione del tumore, dalla stadiazione al momento della diagnosi, dall'età del paziente, dalla presenza di fattori legati alle comorbilità presenti, dalle condizioni generali, dalla sede ed estensione delle metastasi ossee e dalla presenza di eventuali altre metastasi, nonché dalla presenza di dolore, dalla prognosi, dalla situazione psicologica, familiare e sociale del paziente.

La flessibilità dei percorsi terapeutici è una caratteristica della riabilitazione in oncologia, in quanto la malattia neoplastica può evolvere, e al modificarsi dello stato oncologico è opportuno modificare il piano di trattamento, ripensandone gli interventi in funzione del paziente, della tipologia e della concomitanza delle complicanze insorte.

La presa in carico riabilitativa, in regime di ricovero ospedaliero, si pone come obiettivi la miglior gestione degli effetti diretti della malattia e dei vari trattamenti ai quali i pazienti sono sottoposti, al fine di massimizzare il recupero funzionale, l'educazione dei pazienti e dei familiari, l'organizzazione della dimissione quando possibile.

Gli **obiettivi riabilitativi** sono la prevenzione dei danni da immobilità, il controllo del dolore, il recupero dell'autonomia e della mobilità, la prevenzione dei danni da sovraccarico funzionale nelle strutture adiacenti alla lesione ossea, l'adozione di strategie di movimento corrette, la promozione degli aspetti relazionali e sociali, il miglioramento della qualità della vita.

Compito del riabilitatore è quello di stabilire se mobilizzare il paziente, quanto e come.

Il **trattamento riabilitativo** può comprendere: terapia farmacologica, cura delle posture e prevenzione dei decubiti, esercizi attivi-assistiti per recupero del ROM (*Range Of Movement*) e forza muscolare, attività aerobica, esercizi respiratori, rieducazione neuromotoria, esercizi per equilibrio e coordinazione, rieducazione ai passaggi posturali ed ai trasferimenti, training del cammino, la prescrizione di ortesi ed ausili con l'addestramento al loro utilizzo.

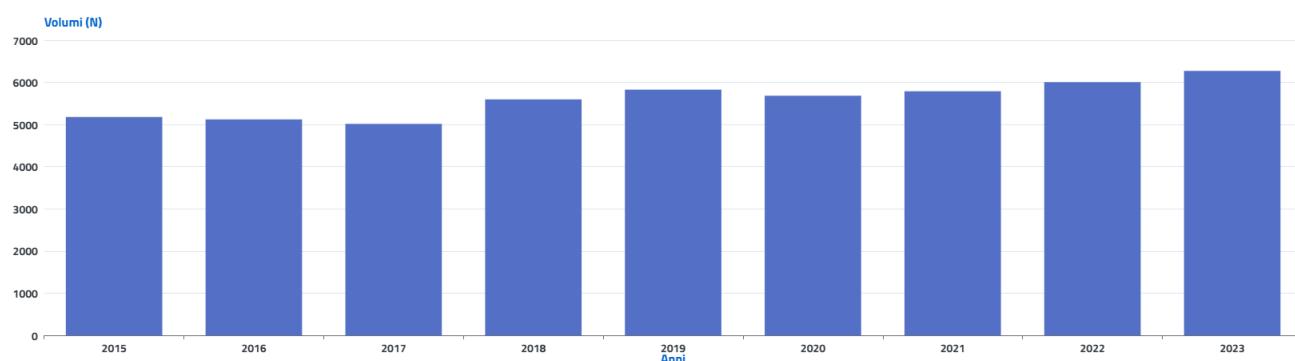
Nelle sedi di metastasi vanno evitati: test di forza muscolare ed esercizi contro resistenza, la mobilizzazione passiva, manovre di clapping e vibrazioni sul torace, movimenti di rotazione e movimenti combinati, prese con bracci di leva lunghi.

È indispensabile **l'intervento educazionale** per il paziente e il caregiver, con l'obiettivo di offrire le possibili soluzioni che possono aiutare entrambi nello svolgimento delle attività della vita quotidiana.

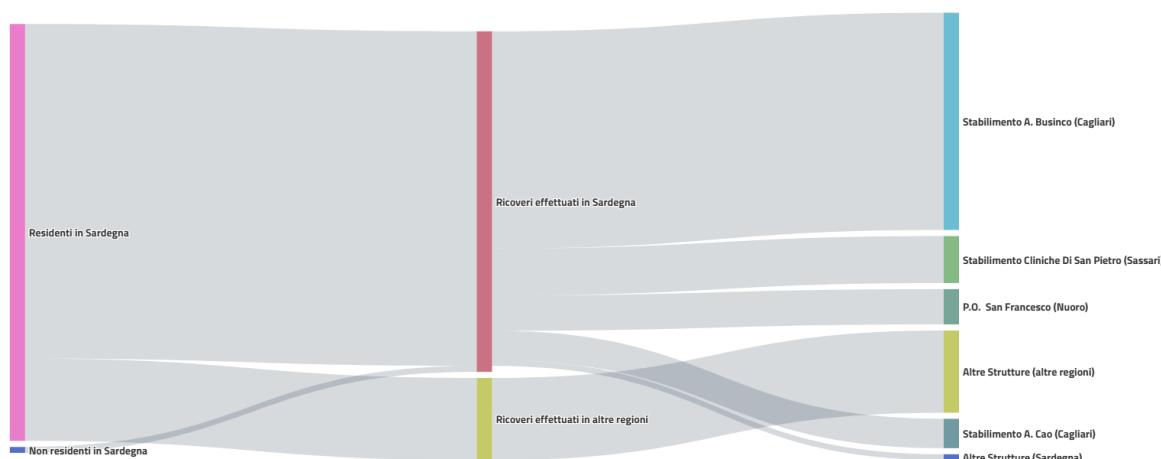
Il trattamento riabilitativo è dunque un intervento multimedale, personalizzato e “ritagliato” sulle necessità fisiche e psicologiche del paziente, con la finalità di ridurre l'entità della ricaduta negativa dovuta alle limitazioni funzionali sul piano dell'autonomia personale per le attività di tutti i giorni.

DATI PNE (PROGRAMMA NAZIONALE ESITI) 2024

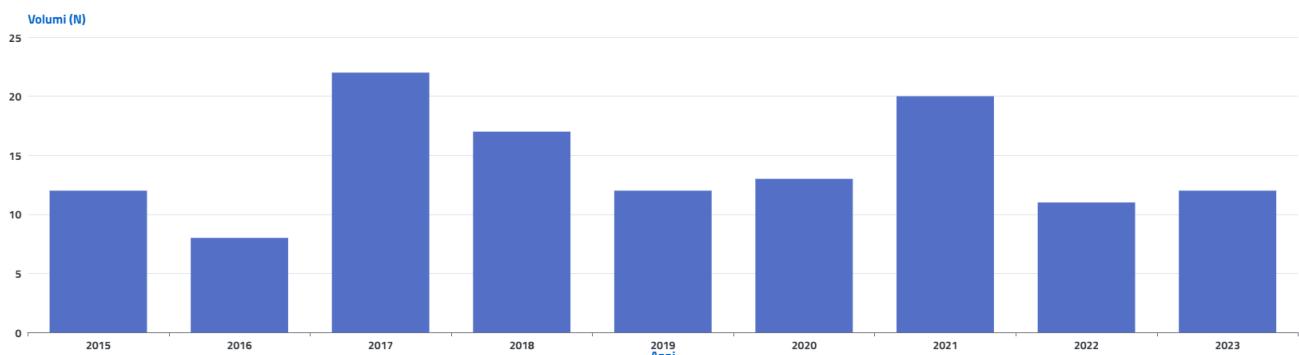
Italia - Trapianti di midollo osseo: volume di ricoveri (2023)



Sardegna - Trapianti di midollo osseo: volume di ricoveri



P.O. San Francesco - Trapianti di midollo osseo: volume di ricoveri



Il PASS (Punto Unitario dei Servizi Sanitari)

Al fine di garantire la continuità delle cure e dell'assistenza nel territorio ai pazienti fragili con bisogno complesso la ASL di Nuoro, ai sensi di quanto previsto dalla L.R. 24/2020, ha istituito ,con giusta Deliberazione del Direttore Generale n. 1154 del 18.10.2024, i PASS Ospedalieri (Punto Unitario dei Servizi Sanitari Ospedalieri) nei P.O. San Francesco e Cesare Zonchello di Nuoro e nel P.O. San Camillo di Sorgono.

Con Deliberazione del Direttore Generale n. 1081 del 2.10.2024 è stato inoltre approvato il regolamento della Centrale Operativa Territoriale Aziendale (COT) e le Linee guida Aziendali per la transizione Ospedale – Territorio. I PASS aziendali , costituiti da un'equipe multi-professionale (Assistenti Sociali, Infermieri e medico referente), afferiscono alla SC Qualità, Governo Clinico e Gestione dei Processi Clinici e Logistici e:

- svolgono la propria attività all'interno dei Presidi Ospedalieri in stretta collaborazione con le UU.OO., con la COT e i Servizi Territoriali preposti al fine di garantire l'individuazione e la presa in carica globale del paziente fragile a partire dal primo giorno di ricovero e sino alla dimissione, attraverso la sinergica integrazione della rete-ospedale territorio.
- operano in maniera trasversale e pro-attiva in tutti i reparti, supportando il personale nella raccolta delle informazioni socio-sanitarie, fornendo consulenza specifica in ambito sanitario e sociale ai pazienti che ne necessitano.
- stratificano il bisogno socio-sanitario del paziente avvalendosi di documentazione clinica e schede valutative con valenza predittiva e dotate di punteggi per l'identificazione precoce del bisogno semplice e/o complesso, con la collaborazione delle U.U.O.O. che hanno in carico il paziente.
- supportano ogni paziente fragile che si trovi in situazione di vulnerabilità a causa di una condizione sanitaria o sociale sin dal momento dell'ingresso in ospedale.
- contribuiscono altresì, interfacciandosi con la COT e con la rete di servizi e professionisti ospedalieri e territoriali, a ridurre l'incidenza dei ricoveri ripetuti o impropri secondari a dimissioni non protette/pianificate.

Al fine di garantire la funzionalità e la tempestività dei percorsi attivabili attraverso i PASS Aziendali , è indispensabile che all'interno di ogni U.U.O.O. siano individuate figure di riferimento che a partire dalle 24 ore e entro le 72 ore, anche con l'eventuale supporto degli infermieri del PASS, compilino la scheda di valutazione Blaylock Risk Assessment Screenin Score (BRASS) sul sistema GARSIA.

Si rammenta che la scheda BRASS è utile a identificare precocemente i pazienti eleggibili a una dimissione protetta. Ogni scheda con rischio medio-alto verrà analizzata e trasmessa dal PASS alla COT aziendale che, a sua volta, monitora l'intero processo di degenza e richiede l'attivazione del PUA/UVT al fine di valutare il miglior setting di cura post dimissione per il paziente.

Pertanto:

- all'atto del ricovero di ciascun paziente, tra le 24 e le 72 ore, è necessario procedere alla compilazione della scheda di valutazione Blaylock Risk Assessment Screening Score (BRASS) sul sistema GARSIA con il supporto degli infermieri facenti parte del PASS in modo da segnalare alla Centrale Operativa Territoriale l'avvenuto ricovero del paziente al fine di garantire una rapida individuazione di coloro che necessitano di dimissione protetta;
- alla compilazione delle le schede di valutazione regionali (SVAMA, CIRS, BHARTEL, ECC) sul sistema SISAR per quei pazienti identificati come eleggibili al percorso di dimissione protetta dal PASS Ospedaliero per rappresentare il quadro clinico del paziente e garantire l'idonea valutazione del setting di cura all'atto della dimissione.

- Alla dimissione, anche durante i giorni festivi e nel fine settimana dei pazienti, previa verifica della possibilità per il malato di rientrare al proprio domicilio in situazione di sicurezza e con gli ausili ritenuti necessari.

La Centrale Operativa Territoriale (COT)

La Centrale Operativa Territoriale (COT) ha il compito di facilitare e ottimizzare la gestione del paziente, attraverso una valutazione a 360° dei bisogni socio-sanitari di assistiti fragili, di fornire un accesso guidato nella rete di servizi territoriali e, nei casi di dimissione protetta ospedaliera, un orientamento guidato verso un'assistenza domiciliare integrata, semiresidenziale o residenziale. Avrà inoltre funzioni di coordinamento e collegamento dei diversi servizi sanitari territoriali, socio-sanitari e ospedalieri, nonché della rete dell'emergenza-urgenza, per garantire continuità assistenziale, accessibilità e integrazione delle cure e coordinare e monitorare le transizioni da un luogo di cura ad un altro. Inoltre la COT svolgerà una funzione di raccordo tra i diversi servizi e soggetti coinvolti nel processo assistenziale, appartenenti talvolta a setting assistenziali diversi, supportandoli nella gestione dei processi di transizione da un luogo di cura e/o da un livello clinico/assistenziale all'altro. La COT costituisce pertanto uno strumento organizzativo innovativo, in quanto svolge funzioni di coordinamento degli interventi per la presa in carico dell'assistito e di raccordo tra le attività territoriali, sanitarie e socio-sanitarie, ospedaliere e dialoga con la rete dell'emergenza urgenza. La COT di Nuoro ha sede presso la Casa della Comunità San Francesco al terzo piano.

Il ruolo della COT nel coordinamento e monitoraggio della salute al domicilio – telemonitoraggio e/o telecontrollo

Il DM 29 aprile 2022 definisce il ruolo della COT nel coordinamento dei servizi di telemedicina, tra i quali il telemonitoraggio e il telecontrollo della salute.

I Fase – Identificazione del bisogno e presa in carico della richiesta

Nell'ambito dell'assistenza territoriale, il telemonitoraggio può essere richiesto da un medico (MMG/PLS, specialista) che ravvisa la necessità di monitorare da remoto, in maniera continuativa ed automatica i parametri vitali di un paziente mediante l'utilizzo di dispositivi e sensori certificati forniti dall'Azienda sanitaria.

La COT visualizza la richiesta, prendendola in carico ed informando la Centrale operativa ADI.

Nel caso in cui venga ravvisata la necessità di coordinare ulteriori setting e professionisti, la COT attiverà l'UVM al fine di valutare la richiesta di attivazione del telemonitoraggio e/o telecontrollo.

prende in carico la richiesta;

informa la Centrale Operativa ADI;

attiva, qualora necessario, l'UVM per la valutazione della richiesta,

visualizza le schede di valutazione e, se necessario, integra informazioni sul caso comunicandole all'UVM.

II Fase – Attivazione ed erogazione

L'attivatore del telemonitoraggio/telecontrollo è la COT.

La consegna dei dispositivi prescritti e la formazione di paziente e/o caregiver è in carico al personale sanitario che segue il paziente (eventualmente coadiuvato da personale tecnico per l'installazione e l'avvio degli stessi)

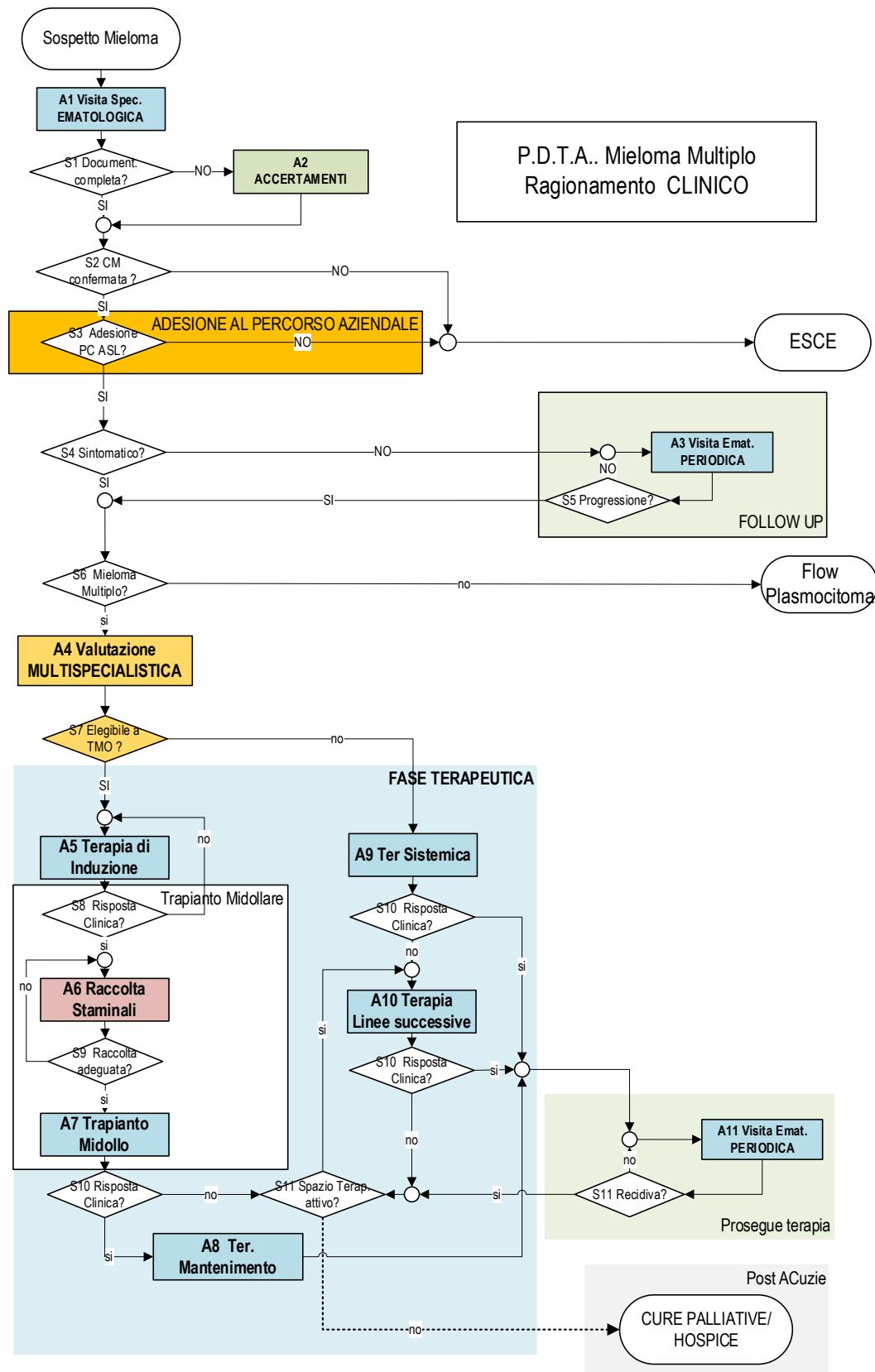
La COT monitora che la consegna dei dispositivi prescritti sia avvenuta con successo.

Il servizio di telemonitoraggio/telecontrollo, inteso come l'accesso alla piattaforma, il settaggio dei valori soglia, ecc., è erogato dal Centro servizi per la telemedicina (così come individuato dalla Regione), il cui supporto viene

richiesto dalla COT e/o dagli operatori che erogano l'assistenza. Il Centro servizi si occuperà di fornire assistenza tecnica e servizio di help desk di secondo livello (supporto tecnico) in caso di necessità (attraverso canali, orari e giornate definiti).

Il telecontrollo avviene attraverso il contributo attivo del paziente/caregiver che fornisce dati relativi al proprio stato di salute (es. questionari, sintomi, parametri fisiologici, esercizio fisico, alimentazione, aderenza alla terapia farmacologica, ecc.) agli operatori tramite una piattaforma digitale.

La gestione degli allarmi del telemonitoraggio/ telecontrollo generati dalla piattaforma prevede la stesura di uno specifico protocollo.

RAGIONAMENTO CLINICO
FLOW CHART FASE I – DIAGNOSTICO TERAPEUTICA


LEGENDA FLOW CHART FASE I – DIAGNOSTICA

Cod.	Attività/Snodo	Descrizione
A1	Visita specialistica ematologica	<p>Il paziente giunge all'attenzione del medico specialista ematologo in seguito a indicazione del medico di medicina generale o di altro specialista che identifica un'anomalia, ritenuta di competenza nosologica ematologica e/o in tutti i casi di presenza di sintomatologia clinica o di anomalie laboratoristiche. L'iter diagnostico viene in genere effettuato in regime ambulatoriale, ad eccezione dei casi ad esordio critico o nei casi in cui, soprattutto all'inizio del trattamento, possano essere prevedibili complicanze severe (es. insufficienza renale acuta da deposito renale di catene leggere con eventuale necessità dialitica, lesioni ossee severe con necessità di approccio neurochirurgico e/o ortopedico, presenza di masse comprimenti il midollo spinale).</p> <p>La maggior parte dei pazienti viene diagnosticata dal riscontro occasionale di ipergammaglobulinemia, proteinuria o anemia inspiegabile o insufficienza renale in esami di routine.</p> <p>Le manifestazioni cliniche più frequenti alla presentazione della malattia sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● sintomi correlati all'anemia sono predominanti e possono essere la sola ragione per eseguire accertamenti in molti pazienti ● dolore osseo persistente ● fratture patologiche (fratture che si verificano con un trauma minimo o assente) e schiacciamento vertebrale, che può portare a compressione midollare e paraplegia ● insufficienza renale ● manifestazioni della sindrome da iperviscosità ● neuropatia periferica, sindrome del tunnel carpale (specialmente con amiloidosi associata) ● sanguinamenti anomali e sintomi da ipercalcemia
S1	Conferma Sospetto?	<p>Il mieloma multiplo è da sospettare in soggetti con che presentano dolore osseo persistente e inspiegabile, soprattutto di notte o a riposo, altri sintomi tipici, o anomalie laboratoristiche inspiegabili (come innalzamento dei livelli gammaglobulinici ematici o urinari, ipercalcemia, insufficienza renale o anemia) o RX che evidenziano la presenza di fratture patologiche o lesioni litiche.</p>
A2	Accertamenti	<p>La prescrizione degli accertamenti necessari all'inquadramento clinico è a carico dello Specialista Ospedaliero che ha in cura il paziente. La richiesta andrà eseguita con richiesta interna, se paziente ricoverato o PS o con ricetta dematerializzata se paziente ambulatoriale, previo pagamento del ticket, qualora non esente.</p> <p>Nel caso il paziente sia già in possesso di esami dirimenti il quesito clinico lo specialista potrà richiedere l'esenzione 048 da inoltrare, con le modalità in vigore, all' ASL territorialmente competente o tramite CAS aziendale.</p> <p>Esami di laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Emocromo con formula con conta piastrinica e striscio di sangue periferico ● Glicemia ● Funzionalità renale ed elettroliti (azotemia, creatinina, calcio, acido urico, fosforo, sodio, potassio, magnesio, cloro) ● Funzionalità epatica (transaminasi, gammaGT, lattato deidrogenasi, fosfatasi alcalina) ● Elettroforesi delle proteine del siero ● Albumina, beta2 microglobulina ● Dosaggio delle immunoglobuline ● Immunofissazione su siero ● Rapporto delle catene leggere libere sieriche ● Proteinuria delle 24 ore ● Clearance della creatinina ● Immunofissazione urinaria su urine delle 24 ore ● Catene leggere urinarie su urine delle 24 ore <p>L'anemia è presente nell'80% dei pazienti sintomatici, generalmente di tipo normocitico-normocromico con formazione di rouleaux, emazie impilate osservabili all'esame microscopico dello striscio di sangue periferico. La conta dei globuli bianchi e delle piastrine è in genere normale. Azotemia, lattato deidrogenasi, beta-2 microglobulina, creatinina e acido urico sierici possono essere elevati.</p>



L'ipercalcemia è presente al momento della diagnosi nel 10% circa dei pazienti. L'elettroforesi delle proteine con immunofissazione su siero identifica la proteina Monoclonale in circa l'80-90% dei pazienti (IgG, IgA, e meno frequentemente IgD, IgM, o IgE). La maggior parte del restante 10-20% è costituito da pazienti con sole catene leggere monoclonali libere che possono essere rilevate utilizzando l'elettroforesi delle proteine urinarie e l' immunofissazione. Raramente, i pazienti hanno malattia da IgM, IgD o IgE. In una piccola percentuale di pazienti la proteina monoclonale non è evidente al momento della diagnosi ma può comparire durante il decorso della malattia. L'elettroforesi con immunofissazione può rilevare la presenza di catena leggera nei casi di immunoelettroforesi sierica negativa; l'elettroforesi con immunofissazione deve essere effettuata quando l'esame del siero è negativo ma si sospetta fortemente un mieloma multiplo. L'analisi delle catene leggere libere sieriche con la determinazione del rapporto kappa/lambda oltre a confermare la diagnosi e può anche essere utilizzata per monitorare l'efficacia della terapia e fornire dati prognostici.

I livelli sierici di beta2-microglobulina vengono misurati se la diagnosi è confermata o molto probabile e, in associazione con i livelli di albumina sierica, consente di stadiare i pazienti secondo il Sistema di Stadiazione Internazionale (vedi tabella Sistema di stadiazione internazionale per il mieloma multiplo a pag. XX). La beta-2 microglobulina è una piccola proteina sulla membrana di tutte le cellule. La sua concentrazione varia direttamente con la massa tumorale e la gravità della disfunzione renale.

Studio midollare

Esame del midollo osseo, con citogenetica convenzionale e ibridazione fluorescente in situ (FISH). Si eseguono un agoaspirato midollare e una biopsia ossea per rilevare la presenza di infiltrazione plasmacellulare; si pone la diagnosi di mieloma quando l'infiltrato plasmacellulare è $\geq 10\%$. Tuttavia, il coinvolgimento del midollo osseo è focale, pertanto, alcuni campioni di pazienti con mieloma possono mostrare < 10% di plasmacellule, ma raramente la percentuale di plasmacellule nel midollo osseo è normale. La morfologia delle plasmacellule non è correlata con la classe di immunoglobuline sintetizzate. Studi citogenetici sul midollo osseo mediante ibridazione fluorescente in situ [FISH] possono rivelare specifiche anomalie del cariotipo che sono associate a differenze in termini di sopravvivenza e determinano il grado di rischio citogenetico che guida nel processo decisionale delle scelte terapeutiche.

Indagini strumentali

- **TC scheletro in toto a bassa dose (Whole Body Low Dose CT)**

I pazienti devono eseguire uno studio TC dell'intero scheletro a bassa dose (Whole Body Low Dose CT).

L'esame viene eseguito con acquisizione volumetrica, a pz supino con arti superiori addotti al tronco; le scansioni eseguite dal vertice fino all'estremità distale degli arti inferiori (l'esame deve comunque comprendere le articolazioni tibio-tarsiche).

La WBLD-CT permette una valutazione globale dello scheletro, consente di evidenziare la presenza di lesioni osteolitiche (maggiori di 5mm) nei segmenti esaminati, la presenza di osteoporosi diffusa associata o meno a lesioni litiche, l'eventuale interessamento del midollo osseo o di tessuti molli adiacenti, la presenza di fratture patologiche.

Se presenti lesioni dubbie dei metameri vertebrali, del bacino o di altri segmenti, oppure fratture patologiche, lesioni vertebrali instabili, con possibile interessamento e/o compressione midollare, indicata l'indagine **RM colonna** (sequenze T1, T2, Stir), del bacino o di altro distretto specifico interessato, con studio dopo mdc ev., se sospetto plasmocitoma o compressione midollare.

- **PET-TC**

La PET-TC fornisce informazioni prognostiche e può aiutare a determinare se i pazienti presentano un plasmocitoma solitario o un mieloma multiplo.

La **DIAGNOSI DIFFERENZIALE** con altri tumori maligni (p. es., carcinoma metastatico, linfoma, leucemia) e dalla gammopatia monoclonale di significato incerto richiedono tipicamente l'identificazione di multipli criteri:

- Presenza nel midollo di un clone plasmacellulare o di un plasmocitoma
- Proteina M nel siero e/o nelle urine
- Compromissione d'organo (ipercalcemia, insufficienza renale, anemia o lesioni scheletriche)

Nel paziente senza proteina Monoclonale nel siero, il mieloma è indicato dalla presenza di alterato

		rapporto delle catene leggere libere nel siero, lesioni osteolitiche (senza evidenza di carcinoma metastatico o malattia granulomatosa) e infiltrazione plasmacellulare clonale nel midollo.
S2	Sospetto confermato ?	Se gli accertamenti eseguiti confermano il sospetto diagnostico di Mieloma il paziente verrà avviato al percorso previsto dal PDTA Mieloma
S3	Adesione al PDTA?	Se il paziente rientra nei criteri previsti dal percorso e accetta di essere seguito dal nostro centro, verrà arruolato nel PDTA.
S4	Sintomatico ?	<ul style="list-style-type: none"> • Se il paziente non risulta affetto da Mieloma sintomatico (Mieloma Smouldering) viene avviato a un programma di follow-up ambulatoriale che prevede periodici controlli fino ad eventuale progressione in Mieloma sintomatico. • Se viceversa il paziente mostra una condizione di Mieloma sintomatico andrà avanti secondo quanto previsto dal PDTA.
A3	Visita ematologica periodica	I pazienti non sintomatici verranno seguiti in regime ambulatoriale con cadenza trimestrale, modulabile a seconda dell'andamento clinico-laboratoristico, che prevede oltre alla valutazione clinica il monitoraggio di emocromo, azotemia, creatinina, calcemia, elettroforesi, dosaggio immunoglobuline, rapporto delle catene leggere libere plasmatiche.
S5	Progressione?	In caso di progressione a Mieloma Sintomatico il paziente rientra nel percorso previsto, se viceversa non presenta segni di progressione prosegue il programma di follow-up.
S6	Mieloma Multiplo?	Il paziente che presenta un Mieloma sintomatico, in caso di Mieloma Multiplo che richiede l'inizio di trattamento verrà sottoposto a una valutazione multidisciplinare, mentre in caso di Plasmocitoma seguirà il percorso dedicato illustrato nella flow chart apposita.
A4	Valutazione Multispecialistica (TMD/ GIC)	<p>Tutti i casi di Mielomi sintomatici, in condizioni stabili, che necessitano di trattamento programmabile, pervenuti al nosocomio sono discussi in ambito multidisciplinare (TMD) secondo il calendario previsto.</p> <p>Nei pazienti, solitamente ricoverati, nei quali è invece necessario un inizio di trattamento immediato la valutazione multidisciplinare verrà effettuata al di fuori del calendario previsto allo scopo di dare subito inizio al trattamento necessario e i casi saranno poi ridiscussi nel primo incontro successivo per la valutazione collegiale (TMD) per la definizione del trattamento più adeguato.</p> <p>Per dettagli sul TMD far riferimento al paragrafo dedicato, a pag. 20 e a pag. 46.</p>
S7	Elegibile a TMO ?	<p>Di fronte a una nuova diagnosi di Mieloma Multiplo sintomatico è fondamentale una valutazione globale del paziente (età, comorbidità, performance status) allo scopo di definire il programma di trattamento. La variabile di maggiore importanza per la scelta della terapia è l'età del paziente al momento della diagnosi. I pazienti sotto i 70 anni, con normale funzionalità cardiaca, epatica e polmonare e senza significativo rischio infettivo sono candidabili a iniziare un trattamento intensivo comprensivo di trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche. L'insufficienza renale, possibile complicanza del Mieloma alla diagnosi, non costituisce controindicazione assoluta al trapianto.</p> <p>Tutti i pazienti eleggibili al trapianto verranno inseriti nel programma del Centro Trapianti al quale afferiscono oltre l'Unità clinica di Ematologia, il Centro di Raccolta ubicato presso il Servizio Immunotrasfusionale e il Laboratorio di Manipolazione cellulare afferente al Laboratorio Specialistico di Ematologia.</p> <p>Pazienti non eleggibili al trapianto per età, comorbidità e performance status saranno avviati a terapia sistemica di Prima Linea, dopo opportuna valutazione della fragilità con l'associazione di farmaci ai dosaggi adeguati per consentire efficacia e tollerabilità del trattamento.</p> <p>Per istruzioni operative SC Trasfusionale fare riferimento all'allegato IO-CR-008 valutazione donatore pre aferesi REV1 a pag. 64</p>
A5	Terapia di Induzione	La terapia di Induzione che ha l'obiettivo di ridurre il più possibile la quantità di cellule tumorali e di alleviare i sintomi, utilizza una combinazione di quattro farmaci, che include l'anticorpo monoclonale Daratumumab, l'inibitore del proteosoma Bortezomib, l'immunomodulatore Talidomide e il Desametazone associati nello schema DaraVTD. Nella maggior parte dei casi la terapia di induzione viene somministrata in regime di day hospital ed è generalmente ben tollerata. Dopo quattro cicli DaraVTD viene eseguita una valutazione della risposta alla terapia di induzione.
S8	Risposta Clinica?	Una corretta valutazione della risposta al trattamento è essenziale nella gestione del Mieloma Multiplo. Uno dei parametri di valutazione dell'efficacia delle terapie per il mieloma multiplo è rappresentato dalla capacità della terapia stessa di "citoridurre" la massa neoplastica. Tale parametro si basa sulla

		rilevazione della quantità di proteina monoclonale circolante nel siero e nelle urine, espressione indiretta della quota di plasmacellule neoplastiche. L'identificazione e la quantificazione della componente monoclonale vengono eseguite mediante rispettivamente l'immunofissazione e l'elettroforesi proteica. Per la valutazione della risposta dei pazienti affetti da mieloma oligosecerente, è stata introdotta invece la misurazione delle catene leggere libere circolanti (kappa o lambda, FLC sieriche). In aggiunta alla ricerca della componente monoclonale nel siero e nelle urine, l'indagine del midollo emopoietico permette la rilevazione e la quantificazione delle plasmacellule monoclonali presenti nell'ambiente midollare. In base ai criteri di risposta pubblicati dall' <i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG) nel 2006 la risposta al trattamento si divide in 5 categorie differenti: malattia stabile (SD), risposta minima (MR), risposta parziale (PR), risposta parziale molto buona (VGPR) e risposta completa (CR). La progressione di malattia (PD), viene definita invece dall'assenza di risposta in corso di trattamento o dalla ripresa di malattia successivamente ad una risposta acquisita in precedenza. Tanto più profonda è la risposta migliore risulta l'outcome dopo il trapianto in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e di sopravvivenza (OS).
A6	Raccolta Staminali	La seconda fase della terapia di I linea del paziente giovane e candidabile al trapianto consiste nella mobilizzazione e nella raccolta delle cellule staminali. La mobilizzazione comporta la somministrazione del fattore di crescita granulocitario noto come G-CSF (<i>granulocyte-colony stimulating factor</i>) preceduta o meno dalla somministrazione di un chemioterapico come la ciclofosfamide (dose di 2-4 g/m ²). La stimolazione e la fuoriuscita nel sangue periferico delle cellule staminali CD34+, oggetto della raccolta viene monitorata attraverso la conta delle cellule CD34+ che permette d'identificare il momento ottimale per l'aferesi, che viene eseguita da sangue periferico in 1-2 sedute aferetiche consecutive. Il plerixafor, un antagonista del recettore chemochinico di tipo 4, consente di raggiungere il target di raccolta anche nei pazienti definiti scarsi mobilizzatori, ossia nei quali non era possibile raccogliere un numero di cellule CD34+ adeguato per permettere un successivo trapianto autologo ($\geq 2 \times 10^6 / \text{Kg}$). Attualmente i pazienti ritenuti candidabili al trapianto autologo ricevono, a seconda della categoria di rischio citogenetico, uno o due cicli di condizionamento con chemioterapia ad alte dosi seguite, ad ogni ciclo chemioterapico, da reiniezione di cellule staminali precedentemente raccolte. È opportuno pertanto che la raccolta aferetica al termine della terapia di induzione sia sufficiente per permettere al paziente di andare incontro ad almeno 2 trapianti di cellule staminali.
S9	Raccolta adeguata?	Pazienti che hanno raggiunto il target previsto vengono avviati a trapianto, mentre quelli che non hanno prodotto una quantità sufficiente di cellule staminali CD34+ saranno sottoposti a una seconda mobilizzazione.
A7	Trapianto Midollo	<p>La terza fase è quella del trapianto autologo. Al paziente viene somministrata una dose di melphalan pari a 200 mg/m² (in caso di insufficienza renale o significative comorbidità la dose di melphalan può essere ridotta a 100-140 mg/m²) con la successiva infusione delle cellule staminali precedentemente raccolte dopo 24-48 ore. La somministrazione di alte dosi di melphalan viene considerata mieloablativa, ossia capace di uccidere le cellule staminali midollari in maniera potenzialmente irreversibile. L'infusione di cellule staminali autologhe permette invece una rapida ricostituzione midollare, senza la quale la fase di aplasia conseguente alla somministrazione di melphalan sarebbe gravata da un'alta mortalità provocata da infezioni legate alla bassa conta di globuli bianchi e da emorragie conseguenti alla piastrinopenia. Il trapianto di cellule staminali può essere ripetuto una seconda volta a distanza di 3-6 mesi dal primo, al fine di ottenere la massima citoriduzione. Attualmente il doppio trapianto autologo può essere preso in considerazione in pazienti ad alto rischio, in particolare in presenza di alterazioni citogenetiche ad alto rischio, che abbiano ben tollerato e per i quali vi sia evidenza di un beneficio clinico dal primo trapianto.</p> <p>Successivamente al trapianto, il paziente riceve due cicli di terapia d'intensità uguale a quella della terapia d'induzione, al fine di ulteriormente approfondire la risposta ottenuta col trapianto. Questa fase del percorso terapeutico di I linea nei pazienti candidabili a trapianto autologo è detta di consolidamento</p>
S10	Risposta Clinica?	<p>La risposta al trattamento è indicata da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminuzione della proteina M sierica e urinaria • Diminuzione dei livelli della catena leggera libera sierica coinvolta • Aumento del numero di globuli rossi • Miglioramento della funzionalità renale nei pazienti che presentano insufficienza renale • Normalizzazione dei livelli di calcio in quelli che presentano livelli elevati • Riduzione del dolore osseo • Riduzione dell'affaticamento

		<p>Una nuova valutazione della risposta al trattamento è essenziale nella gestione del Mieloma Multiplo. Uno dei parametri di valutazione dell'efficacia delle terapie per il mieloma multiplo è rappresentato dalla capacità della terapia stessa di "citoridurre" la massa neoplastica. Tale parametro si basa sulla rilevazione della quantità di proteina monoclonale circolante nel siero e nelle urine, espressione indiretta della quota di plasmacellule neoplastiche. L'identificazione e la quantificazione della componente monoclonale vengono eseguite mediante rispettivamente l'immunofissazione e l'elettroforesi proteica. Per la valutazione della risposta dei pazienti affetti da mieloma oligosecerente, è stata introdotta invece la misurazione delle catene leggere libere circolanti (kappa o lambda, FLC sieriche).</p> <p>In base ai criteri di risposta pubblicati dall'<i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG) nel 2006 la risposta al trattamento si divide in 5 categorie differenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • malattia stabile (SD), • risposta minima (MR), • risposta parziale (PR), • risposta parziale molto buona (VGPR) • risposta completa (CR). <p>La progressione di malattia (PD), viene definita invece dall'assenza di risposta in corso di trattamento o dalla ripresa di malattia successivamente ad una risposta acquisita in precedenza. I pazienti che hanno ottenuto una risposta verranno avviati a terapia di mantenimento, mentre quelli che non hanno ottenuto una risposta andranno valutati per ulteriore spazio terapeutico attivo.</p>
A8	Terapia Mantenimento	<p>di</p> <p>L'ultima fase del trattamento di linea è rappresentata dalla terapia di mantenimento, che deve essere efficace nel mantenere e/o migliorare la risposta ottenuta e nel prolungare il periodo di remissione e la sopravvivenza globale. Il mantenimento deve essere agevolmente somministrabile al paziente, ben tollerabile, e non deve interferire con la qualità di vita del paziente. Il primo farmaco ad avere dimostrato un vantaggio in termini di PFS come mantenimento post-trapianto è stata la talidomide. Tuttavia, tale vantaggio non era esteso alla sopravvivenza globale (OS); inoltre, la scarsa tollerabilità della talidomide, gravata da elevati tassi di neuropatia periferica, incide negativamente sulla somministrazione a lungo termine di questo farmaco. La lenalidomide, analogo della talidomide, è stata approvata come farmaco in mantenimento nei pazienti precedentemente sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali sia da FDA che da EMA. La durata del mantenimento con lenalidomide è, ad oggi, indicata sino a progressione o intolleranza.</p> <p>Nonostante i benefici recati dalla terapia di mantenimento, la recidiva è pressoché inevitabile. Allo scopo di migliorare l'efficacia della terapia di mantenimento, diversi studi sono in corso per testare regimi di mantenimento a 2 farmaci, combinando lenalidomide con inibitori del proteasoma (carfilzomib e ixazomib) o anticorpi monoclonali (daratumumab e isatuximab) o inibitori del proteasoma con anticorpi monoclonali (ixazomib e daratumumab), ma tali regimi sono consentiti soltanto all'interno degli studi clinici.</p>
S11	Spazio Terapeutico attivo?	<p>Sono considerati privi di spazio terapeutico attivo i pazienti affetti da MM in stadio avanzato, non suscettibili di trattamenti antiblastici attivi per le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • condizioni cliniche estremamente scadute • presenza di comorbilità di grave entità che controindicano ulteriori trattamenti i • pazienti in stadio terminale <p>Tali pazienti saranno presi in carico o da ambulatori di cure Palliative o da strutture extra ospedaliere quali Cure Palliative Domiciliari e/o Hospice nelle fasi terminali di malattia.</p> <p>Tutti i pazienti che viceversa mostrano di possedere ancora spazio terapeutico attivo verranno avviati a nuova linea di terapia.</p>
A9	Terapia Sistemica	<p>Il paziente non candidabile al trapianto per età o comorbidità viene avviato a terapia di combinazione con nuovi farmaci. La valutazione del paziente anziano con nuova diagnosi di mieloma, non candidabile alla procedura trapiantologica, non può tenere conto soltanto delle caratteristiche biologiche della patologia e deve necessariamente contemplare una corretta valutazione geriatrica. L'introduzione di score geriatrici in grado di identificare precise sottopopolazioni all'interno del gruppo di pazienti anziani ha permesso lo sviluppo di studi clinici volti direttamente a specifici sottogruppi di pazienti al fine di testare, in maniera precisa e mirata, efficacia e sicurezza dei regimi di terapia.</p>

		<p>Le nuove linee guida della European Society of Medical Oncology (ESMO) aggiornate nel 2021, raccomandano quali combinazioni di linea per il paziente affetto da mieloma multiplo non candidabile a trapianto autologo DRd, DVMP o VRd.</p> <p>Opzioni di seconda scelta sono invece Rd e VMP.</p> <p>VMP. L'aggiunta del bortezomib alla combinazione di MP (VMP) per 9 cicli è stato approvato come terapia di linea per i pazienti non candidabili al trapianto autologo</p> <p>Dara-VMP. Un regime a 4 farmaci con 9 cicli di VMP più l'anticorpo monoclonale anti-CD38 daratumumab seguiti da terapia di mantenimento sino a progressione con solo daratumumab ha permesso di ridurre in maniera statisticamente significativa il rischio di progressione o morte con un incremento significativo della percentuale di pazienti che raggiunge la malattia minima residua (MRD) negativa</p> <p>Rd. La lenalidomide, immunomodulante di seconda generazione derivante dalla talidomide, dopo aver dimostrato la propria efficacia nei pazienti con MM ricidivato e/o refrattario, trova indicazione nei pazienti con MM di nuova diagnosi</p> <p>VRd. L'aggiunta del bortezomib alla combinazione Rd (VRd) consente un vantaggio statisticamente significativo in sia in termini di PFS che di OS e rappresenta, sia negli Stati Uniti che in Europa, uno standard of care per il paziente anziano.</p> <p>Dara-Rd. L'aggiunta di daratumumab alla doppietta Rd sino a progressione o intolleranza in pazienti anziani con nuova diagnosi di MM ha determinato un incremento del tasso di CR che si traduce in una riduzione significativa del rischio di progressione e morte.</p>
A10	Terapia Linee successive	<p>Negli ultimi anni una migliore conoscenza della biologia del mieloma e lo sviluppo di nuove molecole con dimostrata efficacia anti-mieloma hanno portato alla conduzione di trial clinici in cui questi con nuovi farmaci, dotati di differenti target, meccanismi d'azione, sono stati testati sia come agenti singoli sia in combinazione con immunomodulanti e inibitori del proteasoma, al fine di bypassare le resistenze molecolari sviluppate dopo il trattamento di linea e di offrire ai pazienti con RRMM alternative terapeutiche efficaci nel riportare la patologia a uno stato di latenza clinica e biochimica</p> <p>Le linee guida ESMO propongono una scelta della terapia alla recidiva basata in primis sul tipo di combinazione terapeutica eseguita alla diagnosi e sulla sensibilità o refrattività a lenalidomide, bortezomib e daratumumab, ossia gli attuali farmaci cardine della terapia di prima linea.</p> <p>Se il paziente è stato trattato alla diagnosi con bortezomib, la terapia alla recidiva di prima scelta verterà su combinazioni contenenti lenalidomide e desametasone (Rd) associati ad un terzo farmaco come daratumumab (DRd, se il paziente non è stato trattato con daratumumab di mantenimento o non vi è refrattario), carfilzomib (KRd), ixazomib (IRd) o elotuzumab (ERd). Se il paziente è stato invece trattato con Rd fino a progressione, le alternative terapeutiche alla prima recidiva si basano sull'adozioni di regimi contenenti un inibitore del proteasoma come bortezomib o carfilzomib, associati ad un anticorpo monoclonale come daratumumab (DVd, DKd) o isatuximab (IsaKd) oppure ad un immunomodulante come la pomalidomide (PVd).</p> <p>Sulla base delle linee precedenti, in seconda recidiva vengono raccomandate combinazioni contenenti pomalidomide o carfilzomib quali quelle già approvate per la prima recidiva, cui si aggiungono inoltre isatuximab, pomalidomide e desametasone (IsaPd) e elotuzumab, pomalidomide e desametasone (EPd).</p> <p>In caso di pluri-refrattività ai farmaci immunomodulanti, agli inibitori del proteasoma e ad anticorpi monoclonali anti-CD38, l'anticorpo coniugato belantamab-mafodotin e l'inibitore di EXPO1 selinexor sono due opzioni attualmente approvate EMA.</p> <p>Combinazioni basate su lenalidomide</p> <p>KRd. Per anni la combinazione Rd ha rappresentato lo standard alla recidiva, in particolare per i pazienti trattati con il bortezomib alla diagnosi. L'aggiunta di carfilzomib in pazienti con RRMM dopo 1-3 linee precedenti consente un incremento statisticamente significativo di ORR e CR che si riflette nel prolungamento sia della PFS che dell'OS</p> <p>IRD. L'introduzione di un nuovo inibitore del proteasoma somministrabile per via orale, l'ixazomib, ha permesso lo sviluppo della prima combinazione orale di un PI con un IMID. Tale combinazione consente un incremento della PFS ma non ha evidenziato differenze in termini di OS</p>

	<p>EloRd. L'elotuzumab è il primo anticorpo monoclonale introdotto e approvato per il trattamento del mieloma. Si tratta di un anticorpo monoclonale IgG diretto contro targeting signaling lymphocytic activation molecule F7 (SLAMF7) dotato di attività immunostimolante. I pazienti refrattari all'ultima linea di terapia, che potevano avere in precedenza ricevuto la lenalidomide, ma non essere refrattari ad essa ottengono un vantaggio in termini di PFS e di OS</p> <p>DaraRd. Il daratumumab è un anticorpo (IgG4) completamente umanizzato e diretto contro la molecola di superficie CD38, ampiamente espressa dalle plasmacellule. Laggiunta del daratumumab alla doppietta Rd ha dimostrato un incremento significativo dell'ORR di CR e di pazienti con MRD negatività traducendosi poi in un incremento del PFS mediana</p> <p>Combinazioni basate su inibitori del proteasoma</p> <p>Kd. L'inibitore del proteasoma (IP), carfilzomib associato a desametasone per il trattamento di pazienti RR con 1-3 linee precedenti consente un vantaggio sia di PFS sia di OS rispetto a Vd. Un ulteriore passo in avanti in termini di efficacia è però stato ottenuto combinando Kd con un anticorpo monoclonale anti-CD38</p> <p>Isa-Kd. Trattamento di salvataggio per pazienti con 1-3 precedenti linee di terapia, consente una riduzione del rischio di morte o progressione rispetto alla doppietta Kd anche per i pazienti refrattari a lenalidomide si è osservata una riduzione del 40% del rischio di morte o progressione rispetto al solo utilizzo di Kd. IsaKd ha dimostrato una maggiore profondità di risposta con più elevati tassi di very good partial responses e di pazienti che hanno raggiunto la MRD negatività</p> <p>DaraKd. In pazienti affetti da mieloma con 1-3 precedenti linee di terapia laggiunta di daratumumab a Kd si è tradotta in una riduzione del rischio di morte o progressione statisticamente significativa anche in caso di precedente esposizione o refrattività a lenalidomide</p> <p>DaraVd. Laggiunta di daratumumab all'altro regime standard alla recidiva, ossia Vd, mostra un chiaro vantaggio in termini di ORR, di CR e di pazienti con MRD negatività che si è tradotto in un PFS mediano significativamente più lungo</p> <p>Combinazioni basate su pomalidomide</p> <p>Pd. La pomalidomide è un IMiD di terza generazione, un analogo di talidomide e lenalidomide che è stato testato in associazione con desametasone (PomDex) e ha mostrato di indurre un ORR significativamente superiore rispetto al solo Dex e d'incrementare significativamente sia la PFS mediana che la OS mediana</p> <p>Isatuximab-Pd. Laggiunta di isatuximab alla doppietta standard pomalidomide e desametasone (IsaPd) in pazienti trattati con almeno 2 precedenti linee di terapie, inclusi lenalidomide e un inibitore del proteasoma ha incrementato il tasso di risposte almeno parziali e prolungato la PFS rispetto alla doppietta Pd anche nei pazienti refrattari a lenalidomide.</p> <p>Pvd. Laggiunta di bortezomib a Pd ha incrementato i tassi di risposte almeno parziali e ridotto il rischio di morte o progressione anche nei pazienti refrattari a lenalidomide.</p> <p>Opzioni terapeutiche per pazienti refrattari a immunomodulatori, inibitori del proteasoma e anticorpi monoclonali anti-CD38</p> <p>Belantamab-mafodotin. Belamaf è un anticorpo monoclonale IgG1 diretto contro il B-cell maturation antigen (BCMA) espresso dalle cellule di mieloma e coniugato con un agente diretto contro i microtubuli, la monometil-auristatina F (MMAF). Belamaf agisce sia attraverso un meccanismo apoptotico diretto legato al trasporto della MMAF all'interno della plasmacellula, sia attraverso meccanismi immunologici come l'antibody dependet cellular phagocytosis (ADCP) e l'antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC). La terapia con Belamaf è stata approvata in linea avanzata alla dose di 2,5 mg/kg somministrata ogni 21 giorni.</p> <p>Attualmente belantamab-mafodotin è approvato per il trattamento del Mieloma Multiplo recidivante o refrattario in combinazione con bortezomib e desametasone (BVD) in pazienti adulti che hanno ricevuto una precedente terapia e in combinazione con pomalidomide e desametasone (BPD) in pazienti sottoposti almeno a una precedente terapia con lenalidomide.</p> <p>Sd. XPO1 è una molecola, iper-espressa nelle cellule di mieloma, in grado di trasportare al di fuori del nucleo cellulare oncosoppressori. Selinexor, suo inibitore, è stato testato in uno studio di fase 2 su pazienti affetti da mieloma tripli-refrattari, ossia refrattari a immunomodulatori, inibitori del proteasoma e anticorpi monoclonali anti-CD38. Selinexor (80 mg due volte a settimana) in associazione a</p>
--	---

	<p>desametasone (Sd) è stato testato in 122 pazienti con una mediana di 7 precedenti linee di trattamento. Il 26% dei pazienti che ha ricevuto Sd ha ottenuto una risposta almeno parziale; la PFS e l'OS mediane sono risultate pari a 3,7 e 8,6 mesi.</p> <p>Attualmente Selinexor è indicato in associazione a bortezomib e desametasone (SVD) per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una terapia precedente e in associazione a desametasone (SD) per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti adulti sottoposti ad almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia è refrattaria ad almeno due inibitori del proteasoma, a due agenti immunomodulatori e a un anticorpo monoclonale anti-CD38, che abbiano dimostrato progressione di malattia nell'ultima terapia.</p> <p>PanVD. Il Panobinostat è un inibitore delle istone deacetilasi (HDAC) che in associazione a bortezomib e desametasone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario che hanno ricevuto almeno due precedenti regimi terapeutici comprendenti bortezomib e un agente immunomodulante.</p> <p>Anticorpi bispecifici</p> <p>Sono anticorpi umanizzati IgG4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA) prodotti in una coltura di cellule ovariche di criceto cinese mediante la tecnologia del DNA ricombinante indicati in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario che abbiano ricevuto almeno tre precedenti terapie, compresi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che abbiano evidenziato progressione della malattia durante l'ultima terapia</p> <p>Teclistamab è un anticorpo bispecifico diretto contro l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) e i recettori CD3.</p> <p>Elranatamab è un anticorpo bispecifico diretto contro l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) e i recettori CD3.</p> <p>Talquetamab è un anticorpo bispecifico diretto contro il recettore accoppiato alle proteine G famiglia C gruppo 5 membro D (GPRC5D) ed i recettori dei cluster di differenziazione (CD3)</p> <p>CAR-T</p> <p>Le CAR-T richiedono una complessa preparazione che ha inizio con il prelievo dei linfociti dal sangue del paziente mediante aferesi. I linfociti vengono poi spediti nei laboratori deputati al processo di ingegnerizzazione, secondo un rigido protocollo di controllo di qualità. Una volta in laboratorio, all'interno dei linfociti viene introdotto il recettore CAR (Chimeric Antigen Receptor) capace di riconoscere le cellule tumorali: i CAR-T così ottenuti esprimono sulla propria superficie il recettore che individua l'antigene specifico, una proteina caratteristica delle cellule del mieloma. La procedura può essere eseguita soltanto in centri autorizzati e ha una durata di circa 3-4 settimane, trascorse le quali i linfociti CAR-T possono essere infusi nel sangue del paziente, al fine di attaccare e distruggere le cellule tumorali.</p> <p>Ciltacel (ciltacabtagene autoleucel) è un medicinale a base di cellule autologhe geneticamente modificate, contenente cellule T trasdotte ex vivo usando un vettore lentivirale (LVV) incompetente per la replicazione, che codifica per un recettore antigenico chimerico (CAR) diretto contro l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA), comprendente due domini di riconoscimento singolo legati a un dominio co-stimolatorio 4-1BB e a un dominio di segnalazione CD3-zeta. Carvykti è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, inclusi un agente immunomodulante e un inibitore del proteasoma, nei quali si è verificata progressione della malattia durante l'ultima terapia e sono refrattari a lenalidomide.</p> <p>Ide-Cel (idecabtagene vicleucel) è un prodotto a base di cellule autologhe geneticamente modificate che contiene cellule T trasdotte ex vivo utilizzando un vettore lentivirale (LVV) incompetente per la replicazione che codifica per un recettore chimerico per l'antigene (chimeric antigen receptor, CAR) che riconosce l'antigene di maturazione delle cellule B (B-cell maturation antigen, BCMA), costituito da un frammento variabile a singola catena (scFv) anti-BCMA umano di derivazione murina collegato al dominio costimolante 4-1BB e al dominio di segnalazione CD3-zeta. Abecma è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno due precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.</p>
--	--

A11	Visita Ematologica PERIODICA	I pazienti in terapia di mantenimento verranno seguiti con cadenza mensile, che prevede oltre alla valutazione clinica il monitoraggio di emocromo, azotemia, creatinina, calcemia, elettroforesi, dosaggio immunoglobuline, rapporto delle catene leggere libere plasmatiche allo scopo di confermare il mantenimento della risposta.
S11	Progressione ?	In caso di progressione di malattia il paziente verrà avviato a nuova linea di terapia, altrimenti prosegue il trattamento in corso con visita ematologica periodica

REFERTAZIONE ANATOMO-PATOLOGICA MIELOMA

Il **referto anatomo-patologico** del Mieloma deve essere allineato alle Linee Guida della **Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPeC)**

CRITERI DI RISPOSTA

adattata dalla Tabella 6 delle linee-guida ASCO

sCR	CR (come definito sotto) e FLC ratio normale e assenza di cellule clonali nel midollo osseo all'immunoistochimica o all'immunofluorescenza
RISPOSTA COMPLETA (CR)	Negatività dell'immunofissazione sierica e urinaria e scomparsa di plasmocitomi dei tessuti molli e meno del 5% di plasmacellule midollari
VGPR	scomparsa della componente proteina monoclonale nel siero e/o nelle urine all'elettroforesi ma persistenza all'immunofissazione. Oppure, riduzione del 90% della proteina monoclonale serica con riduzione nelle urine a <100 mg/24 ore.
RISPOSTA PARZIALE	Riduzione del 50% della proteina monoclonale e riduzione della stessa nelle urine di almeno il 90% o a meno di 200 mg/24 ore Nel caso in cui non sia misurabile la proteina monoclonale, va rilevata una riduzione del 50% della differenza tra le FLC o una riduzione delle plasma cellule midollari > 50% (se al basale erano > 30%) Se presenti al basale, va ottenuta anche una riduzione del 50% delle dimensioni dei plasmocitomi dei tessuti molli.
MALATTIA STABILE (SD)	Non raggiunti i criteri per CR, VGPR, PR, PD
PROGRESSIONE (PD)	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del 25% rispetto al livello minimo rilevato di: <ul style="list-style-type: none"> ○ componente monoclonale serica (aumento assoluto di almeno 5g/l) ○ componente monoclonale urinaria (aumento assoluto di almeno 200 mg/24 ore) ○ aumento della differenza tra le FLC di almeno 10 mg/dl (se non misurabile la componente monoclonale né nel siero né nelle urine) <p>oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento delle plasmacellule midollari a > 10% • Sviluppo di nuove lesioni ossee o plasmocitomi dei tessuti molli o aumento delle dimensioni di lesioni ossee o di plasmocitomi dei tessuti molli esistenti • Sviluppo di ipercalcemia (> 11.5 mg/dl) attribuibile unicamente alla neoplasia plasmacellulare.
RECIDIVA	<ul style="list-style-type: none"> • Indicatori diretti di aumento della malattia^ • Comparsa di CRAB (nuove lesioni ossee, ipercalcemia) o aumento delle dimensioni delle lesioni ossee o dei tessuti molli (>50% & > 1 cm) • Riduzione dell'emoglobina di 2 g/dl e/o



	<ul style="list-style-type: none">• Aumento della creatinina superiore a 2 mg/dl
RECIDIVA dopo CR	Ricomarsa della proteina monoclonale e/o Aumento delle plasmacellule midollari a >= 5% e/o Comparsa di altri segni di progressione (ipercalcemia, plasmocitomi, lesioni litiche)

Legenda

^ verifica degli indicatori almeno 2 volte

NOTE FASE I – TERAPEUTICA

Il trattamento del mieloma è migliorato negli ultimi 2 decenni, e la sopravvivenza a lungo termine è un ragionevole obiettivo terapeutico. La terapia comprende il trattamento diretto delle cellule neoplastiche nei pazienti sintomatici o in quelli con disfunzioni d'organo correlate al mieloma (anemia, insufficienza renale, ipercalcemia o malattia ossea):

TERAPIA CONVENZIONALE PER I PAZIENTI SINTOMATICI

La chemioterapia convenzionale trova sempre meno spazio nella gestione del Mieloma Multiplo grazie all'avvento dei nuovi farmaci

- Ciclofosfamide (2 g/mq ev) come terapia di mobilizzazione delle cellule staminali in pazienti candidati a trapianto autologo
- Melphalan ad alte dosi (100 – 140 – 200 mg/mq) come terapia di condizionamento al trapianto di cellule staminali
- Melphalan orale in associazione a prednisone (MP) un tempo terapia standard del paziente anziano, oggi in associazione a nuovi farmaci come bortezomib (VMP) e Daratumumab (DaraVMP)

Corticosteroidi

desametazone

Nuovi agenti

- Immunomodulatori Talidomide, lenalidomide, pomalidomide
- Inibitori del proteosoma bortezomib, carfilzomib, ixazomib,
- Anticorpi monoclonali daratumumab, elotuzumab, isatuximab
- Anticorpi monoclonali coniugati belantamab-mafodontin
- Anticorpi monoclonali bispecifici teclistamab, elranatamab, talquetamab
- CAR-T CiltaCel, IdeCel

Le nuove strategie di trattamento del Mieloma prevedono l'associazione di diversi farmaci a formare delle Triplette o delle quadriplets che risultano particolarmente efficaci nel contenimento della malattia generando una buona quota di risposte e lunghi periodi di sopravvivenza

Farmaci per linee avanzate

In particolare per il mieloma recidivo o refrattario:

- l'inibitore selettivo dell'esportazione nucleare (SINE, selective inhibitor of nuclear export) selinexore l'inibitore dell'istone deacetilasi panobinostat

In particolare per il mieloma recidivante o refrattario:

- i trattamenti immunitari che agiscono sull'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA, B-cell maturation antigen), che è altamente espresso sulle cellule del mieloma,

L'inibitore del BCL-2 (BCL2 apoptosis regulator) venetoclax per i pazienti le cui cellule maligne hanno il marcitore genetico t(11;14)

Trapianto autologo di cellule staminali

per i pazienti eleggibili

Terapia di mantenimento

con lenalidomide dopo trapianto

Possibile radioterapia

per specifiche aree sintomatiche che non rispondono alla terapia

Terapia

Linee successive

Negli ultimi anni una migliore conoscenza della biologia del mieloma e lo sviluppo di nuove molecole con dimostrata efficacia anti-mieloma hanno portato alla conduzione di trial clinici in cui questi con nuovi farmaci, dotati di differenti target, meccanismi d'azione, sono stati testati sia come agenti singoli sia in combinazione con immunomodulanti e inibitori del proteasoma, al fine di bypassare le resistenze molecolari sviluppate dopo il trattamento di I linea e di offrire ai pazienti con RRMM alternative terapeutiche efficaci nel riportare la patologia a uno stato di latenza clinica e biochimica

Le linee guida ESMO propongono una scelta della terapia alla recidiva basata in primis sul tipo di combinazione terapeutica eseguita alla diagnosi e sulla sensibilità o refrattività a lenalidomide, bortezomib e daratumumab, ossia gli attuali farmaci cardine della terapia di prima linea.

Se il paziente è stato trattato alla diagnosi con bortezomib, la terapia alla recidiva di prima scelta verterà su combinazioni contenenti lenalidomide e desametasone (Rd) associati ad un terzo farmaco come daratumumab (DRd, se il paziente non è stato trattato con daratumumab di mantenimento o non vi è refrattario), carfilzomib (KRd), ixazomib (IRd) o elotuzumab (ERd). Se il paziente è stato invece trattato con Rd fino a progressione, le alternative terapeutiche alla prima recidiva si basano sull'adozioni di regimi contenenti un inibitore del proteasoma come bortezomib o carfilzomib, associati ad un anticorpo monoclonale come daratumumab (DVd, DKd) o isatuximab (IsaKd) oppure ad un immunomodulante come la pomalidomide (PVd).

Sulla base delle linee precedenti, in seconda recidiva vengono raccomandate combinazioni contenenti pomalidomide o carfilzomib quali quelle già approvate per la prima recidiva, cui si aggiungono inoltre isatuximab, pomalidomide e desametasone (IsaPd) e elotuzumab, pomalidomide e desametasone (EPd).

In caso di pluri-refrattività ai farmaci immunomodulanti, agli inibitori del proteasoma e ad anticorpi monoclonali anti-CD38, l'anticorpo coniugato belantamab-mafodotin e l'inibitore di EXPO1 selinexor sono due opzioni attualmente approvate EMA.

Combinazioni basate su lenalidomide

KRd. Per anni la combinazione Rd ha rappresentato lo standard alla recidiva, in particolare per i pazienti trattati con il bortezomib alla diagnosi. L'aggiunta di carfilzomib in pazienti con RRMM dopo 1-3 linee precedenti consente un incremento statisticamente significativo di ORR e CR che si riflette nel prolungamento sia della PFS che dell'OS

IRD. L'introduzione di un nuovo inibitore del proteasoma somministrabile per via orale, l'ixazomib, ha permesso lo sviluppo della prima combinazione orale di un PI con un IMID. Tale combinazione consente un incremento della PFS ma non ha evidenziato differenze in termini di OS

EloRd. L'elotuzumab è il primo anticorpo monoclonale introdotto e approvato per il trattamento del mieloma. Si tratta di un anticorpo monoclonale IgG diretto contro targeting signaling lymphocytic activation molecule F7 (SLAMF7)

dotato di attività immunostimolante. I pazienti refrattari all'ultima linea di terapia, che potevano avere in precedenza ricevuto la lenalidomide, ma non essere refrattari ad essa ottengono un vantaggio in termini di PFS e di OS

DaraRd. Il daratumumab è un anticorpo (IgG4) completamente umanizzato e diretto contro la molecola di superficie CD38, ampiamente espressa dalle plasmacellule. L'aggiunta del daratumumab alla doppietta Rd ha dimostrato un incremento significativo dell'ORR di CR e di pazienti con MRD negatività traducendosi poi in un incremento del PFS mediana

Combinazioni basate su inibitori del proteosoma

Kd. L'inibitore del proteasoma (IP), carfilzomib associato a desametasone per il trattamento di pazienti RR con 1-3 linee precedenti consente un vantaggio sia di PFS sia di OS rispetto a Vd. Un ulteriore passo in avanti in termini di efficacia è però stato ottenuto combinando Kd con un anticorpo monoclonale anti-CD38

Isa-Kd. Trattamento di salvataggio per pazienti con 1-3 precedenti linee di terapia, consente una riduzione del rischio di morte o progressione rispetto alla doppietta Kd anche per i pazienti refrattari a lenalidomide si è osservata una riduzione del 40% del rischio di morte o progressione rispetto al solo utilizzo di Kd. IsaKd ha dimostrato una maggiore profondità di risposta con più elevati tassi di very good partial responses e di pazienti che hanno raggiunto la MRD negatività

DaraKd. In pazienti affetti da mieloma con 1-3 precedenti linee di terapia l'aggiunta di daratumumab a Kd si è tradotta in una riduzione del rischio di morte o progressione statisticamente significativa anche in caso di precedente esposizione o refrattarietà a lenalidomide

DaraVd. L'aggiunta di daratumumab all'altro regime standard alla recidiva, ossia Vd, mostra un chiaro vantaggio in termini di ORR, di CR e di pazienti con MRD negatività che si è tradotto in un PFS mediano significativamente più lungo

Combinazioni basate su pomalidomide

Pd. La pomalidomide è un IMiD di terza generazione, un analogo di talidomide e lenalidomide che è stato testato in associazione con desametasone (PomDex) e ha mostrato di indurre un ORR significativamente superiore rispetto al solo Dex e d'incrementare significativamente sia la PFS mediana che la OS mediana

Isatuximab-Pd. L'aggiunta di isatuximab alla doppietta standard pomalidomide e desametasone (IsaPd) in pazienti trattati con almeno 2 precedenti linee di terapie, inclusi lenalidomide e un inibitore del proteasoma ha incrementato il tasso di risposte almeno parziali e prolungato la PFS rispetto alla doppietta Pd anche nei pazienti refrattari a lenalidomide.

Pvd. L'aggiunta di bortezomib a Pd ha incrementato i tassi di risposte almeno parziali e ridotto il rischio di morte o progressione anche nei pazienti refrattari a lenalidomide.

Opzioni terapeutiche per pazienti refrattari a immunomodulanti, inibitori del proteasoma e anticorpi monoclonali anti-CD38

Belantamab-mafodotin. Belamaf è un anticorpomonoclonale IgG1 diretto contro il B-cell maturation antigen (BCMA) espresso dalle cellule di mieloma e coniugato con un agente diretto contro i microtubuli, la monometil-auristatina F

(MMAF). Belamaf agisce sia attraverso un meccanismo apoptotico direttamente legato al trasporto della MMAF all'interno della plasmacellula, sia attraverso meccanismi immunologici come l'antibody dependent cellular phagocytosis (ADCP) e l'antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC). La terapia con Belamaf è stata approvata in linea avanzata alla dose di 2,5 mg/kg somministrata ogni 21 giorni.

Attualmente belantamab-mafodotin è approvato per il trattamento del Mieloma Multiplo recidivante o refrattario in combinazione con bortezomib e desametasone (BVD) in pazienti adulti che hanno ricevuto una precedente terapia e in combinazione con pomalidomide e desametasone (BPD) in pazienti sottoposti almeno a una precedente terapia con lenalidomide.

Sd. XPO1 è una molecola, iper-espressa nelle cellule di mieloma, in grado di trasportare al di fuori del nucleo cellulare oncosoppressori. Selinexor, suo inibitore, è stato testato in uno studio di fase 2 su pazienti affetti da mieloma tripli-refrattari, ossia refrattari a immunomodulanti, inibitori del proteasoma e anticorpi monoclonali anti-CD38. Selinexor (80 mg due volte a settimana) in associazione a desametasone (Sd) è stato testato in 122 pazienti con una mediana di 7 precedenti linee di trattamento. Il 26% dei pazienti che ha ricevuto Sd ha ottenuto una risposta almeno parziale; la PFS e l'OS mediane sono risultate pari a 3,7 e 8,6 mesi.

Attualmente Selinexor è indicato in associazione a bortezomib e desametasone (SVD) per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una terapia precedente e in associazione a desametasone (SD) per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti adulti sottoposti ad almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia è refrattaria ad almeno due inibitori del proteasoma, a due agenti immunomodulatori e a un anticorpo monoclonale anti-CD38, che abbiano dimostrato progressione di malattia nell'ultima terapia.

PanVD. Il Panobinostat è un inibitore delle istone deacetilasi (HDAC) che in associazione a bortezomib e desametasone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario che hanno ricevuto almeno due precedenti regimi terapeutici comprendenti bortezomib e un agente immunomodulante.

Anticorpi bispecifici

Sono anticorpi umanizzati IgG4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA) prodotti in una coltura di cellule ovariche di criceto cinese mediante la tecnologia del DNA ricombinante indicati in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario che abbiano ricevuto almeno tre precedenti terapie, compresi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che abbiano evidenziato progressione della malattia durante l'ultima terapia

Teclistamab è un anticorpo bispecifico diretto contro l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) e i recettori CD3.

Elranatamab è un anticorpo bispecifico diretto contro l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) e i recettori CD3.

Talquetamab è un anticorpo bispecifico diretto contro il recettore accoppiato alle proteine G famiglia C gruppo 5 membro D (GPRC5D) ed i recettori dei cluster di differenziazione (CD3)CAR-T

Le CAR-T richiedono una complessa preparazione che ha inizio con il prelievo dei linfociti dal sangue del paziente mediante aferesi. I linfociti vengono poi spediti nei laboratori deputati al processo di ingegnerizzazione, secondo un

rigido protocollo di controllo di qualità. Una volta in laboratorio, all'interno dei linfociti viene introdotto il recettore CAR (Chimeric Antigen Receptor) capace di riconoscere le cellule tumorali: i CAR-T così ottenuti esprimono sulla propria superficie il recettore che individua l'antigene specifico, una proteina caratteristica delle cellule del mieloma. La procedura può essere eseguita soltanto in centri autorizzati e ha una durata di circa 3-4 settimane, trascorse le quali i linfociti CAR-T possono essere infusi nel sangue del paziente, al fine di attaccare e distruggere le cellule tumorali.

Cilta Cel (ciltacabtagene autoleucel) è un medicinale a base di cellule autologhe geneticamente modificate, contenente cellule T trasdotte ex vivo usando un vettore lentivirale (LVV) incompetente per la replicazione, che codifica per un recettore antigenico chimerico (CAR) diretto contro l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA), comprendente due domini di riconoscimento singolo legati a un dominio co-stimolatorio 4-1BB e a un dominio di segnalazione CD3-zeta. Carvykti è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, inclusi un agente immunomodulante e un inibitore del proteasoma, nei quali si è verificata progressione della malattia durante l'ultima terapia e sono refrattari a lenalidomide.

Ide Cel (idecabtagene vicleucel) è un prodotto a base di cellule autologhe geneticamente modificate che contiene cellule T trasdotte ex vivo utilizzando un vettore lentivirale (LVV) incompetente per la replicazione che codifica per un recettore chimerico per l'antigene (chimeric antigen receptor, CAR) che riconosce l'antigene di maturazione delle cellule B (B-cell maturation antigen, BCMA), costituito da un frammento variabile a singola catena (scFv) anti-BCMA umano di derivazione murina collegato al dominio costimolante 4-1BB e al dominio di segnalazione CD3-zeta. Abecma è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno due precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.

TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE

Oltre al trattamento diretto delle cellule maligne, la terapia deve anche essere diretta alle complicanze, che comprendono:

- Anemia
- Ipercalcemia
- Iperuricemia
- Infezioni
- Insufficienza renale
- Lesioni scheletriche

Anemia

L'anemia può essere trattata con eritropoietina ricombinante nei pazienti in cui non migliora con la chemioterapia. Se l'anemia produce sintomi cardiovascolari o sintomi sistematici significativi, è necessaria la trasfusione di globuli rossi concentrati.

La plasmaferesi è indicata se il paziente sviluppa iperviscosità, la quale si verifica raramente nei pazienti con mieloma.

Spesso i pazienti sono carenti di ferro per ragioni non correlate al loro mieloma e richiedono ferro per via endovenosa. I pazienti con anemia devono essere sottoposti a una misurazione periodica della sideremia, transferrina, e dei livelli di ferritina per monitorare le riserve di ferro così come i livelli di vitamina B12.

Ipercalcemia

Il trattamento dell'ipercalcemia prevede vigorosa idratazione, bifosfonati EV (preferibilmente acido zoledronico) dopo la reidratazione, e talvolta calcitonina o prednisone. Il denosumab può anche essere usato per trattare l'ipercalcemia in particolare nei pazienti con insufficienza renale grave. I pazienti devono evitare cibi contenenti calcio, integratori di calcio e vitamina D.

Iperuricemia

L'iperuricemia può comparire in alcuni pazienti con conspicua massa tumorale e problemi metabolici sottostanti. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti non richiede allopurinolo.

L'allopurinolo o il rasburicase sono indicati per i pazienti con elevati livelli sierici di acido urico o importante massa tumorale e di conseguenza un elevato rischio di sindrome da lisi tumorale con il trattamento.

Infezioni

È altamente probabile lo sviluppo di un'infezione nel corso della neutropenia indotta da chemioterapia.

Inoltre, le infezioni con il virus dell'herpes zoster si verificano frequentemente nei pazienti trattati con i certi farmaci antimieloma specialmente gli inibitori del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) e gli anticorpi monoclonali (daratumumab, isatuximab, elotuzumab).

I nuovi trattamenti diretti contro l'antigene di maturazione delle cellule B sono associati a un rischio molto elevato di infezione grave.

Le infezioni batteriche documentate devono essere trattate con antibiotici. L'uso profilattico di antibiotici non è raccomandato di routine.

L'uso profilattico dei farmaci antivirali (es., aciclovir, valganclovir, famciclovir) è indicato per i pazienti trattati con un inibitore del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) o con anticorpo monoclonale (daratumumab, isatuximab, elotuzumab).

Le immunoglobuline profilattiche EV possono ridurre il rischio di infezione, ma sono generalmente riservate ai pazienti con bassi livelli di immunoglobuline non coinvolte e frequenti infezioni ricorrenti.

Il vaccino pneumococcico e il vaccino influenzale sono indicati per prevenirne le infezioni, ma non sono efficaci nella maggior parte dei pazienti a causa della loro immunodeficienza correlata alla malattia e al trattamento. L'uso di vaccini con microrganismi vivi attenuati non è raccomandato in pazienti immunocompromessi.

Il vaccino zoster ricombinante non viabile, a differenza del precedente vaccino zoster vivo attenuato, può essere somministrato per prevenire l'herpes zoster ma è anche di efficacia più limitata.

Insufficienza renale

La compromissione della funzionalità renale spesso può essere migliorata con un'adeguata idratazione. Anche pazienti con prolungata e massiva proteinuria di Bence-Jones ($\geq 10-30$ g/die) possono presentare una funzionalità renale intatta se mantengono una diuresi > 2000 mL/die.

La disidratazione combinata con mezzo di contrasto EV iperosmolare può causare un'insufficienza renale acuta oligurica in pazienti con proteinuria di Bence-Jones.

In alcuni casi può essere efficace la plasmaferesi (scambi plasmatici). Farmaci nefrotossici devono essere evitati. Il trattamento rapido e aggressivo del mieloma sottostante per ridurre i livelli di immunoglobulina monoclonale nefrotossica è importante per invertire questa condizione.

Lesioni scheletriche

Le lesioni scheletriche richiedono multiple misure di sostegno. Mantenere la deambulazione e supplementare calcio e vitamina D contribuiscono a preservare la densità ossea.

I livelli di vitamina D devono essere misurati al momento della diagnosi e periodicamente in modo tale che il dosaggio della vitamina D venga adeguato di conseguenza.

Gli analgesici e la terapia radiante palliativa (18-24 gray) possono alleviare il dolore osseo. Tuttavia, la radioterapia può causare una significativa tossicità e, dal momento che sopprime le funzioni del midollo osseo, può compromettere la capacità del paziente di ricevere dosi citotossiche di chemioterapia sistematica. La maggior parte dei pazienti, in particolare quelli con lesioni litiche e osteoporosi generalizzata o osteopenia,

deve ricevere un bifosfonato mensile EV (sia pamidronato o acido zoledronico). I bifosfonati riducono le complicanze scheletriche, attenuano il dolore osseo e possono avere un effetto antitumorale.

Per i pazienti con insufficienza renale potenzialmente reversibile causata da mieloma, ma non correlato all'ipercalcemia o con reazioni in corso di infusione dopo infusione di bifosfonati, un'opzione è il denosumab mensile (somministrato per via sottocutanea), che, a differenza dei bifosfonati, non viene eliminato dal rene e non provoca reazioni da infusione. Sia i bifosfonati che il denosumab possono raramente causare osteonecrosi della mandibola.

È importante mantenere un'eccellente salute dentale ed evitare espianti e impianti dentali per ridurre al minimo il rischio di questa complicanza.

RADIOTERAPIA

La radioterapia trova indicazione nel trattamento del Plasmocitoma Solitario con dosi totali di 40/50 Gy (2 Gy frazione /20-25 frazioni totali).

RADIOTERAPIA PALLIATIVA

Le dosi previste per i trattamenti palliativi su lesioni da Mieloma sono le seguenti:

- 30 Gy/ 3 Gy frazione per 10 frazioni totali
- 20 Gy/ 5 frazioni per 5 frazioni totali
- 8 Gy in "single shot" monofrazione

Frazionalimenti sovrapponibili come beneficio da utilizzare per lesioni patologiche causa di dolore importante, elevato rischio di frattura o compressione midollare. Il frazionalmento può essere deciso in base al singolo caso e alla gravità dei sintomi.

WBRT ADIUVENTE

La dose utilizzata per l'irradiazione panencefalica è di 20 Gy in 5 frazioni (4 Gy/frazione); generalmente ha sempre uno scopo palliativo che si può intendere come adiuvente dopo eventuale riduzione, ma non scomparsa, di masse encefaliche.

GESTIONE DELLA TERAPIA SISTEMICA DURANTE LA RADIOTERAPIA

Nella gestione del Mieloma Multiplo, la radioterapia è prevista principalmente per scopi palliativi; un paziente sotto terapia medica per il mieloma non deve essere sottoposto contemporaneamente a Radioterapia, che andrebbe differita sempre al termine della terapia medica; una concomitanza di entrambi i trattamenti sottoporrebbe il paziente a un rischio di tossicità elevato.

FASE I – VALUTAZIONI SPECIALISTICHE PERIODICHE

clinica	cadenza	prestazioni	Note
Paz asintomatico	Trimestrale		intervallo variabile in presenza di modifiche della stabilità del quadro clinico
Paz Amb in trattamento	variabile	in base al trattamento	
Trattamento avanzato	mensile /quindicinale	valutazione clinica e laboratoristica	
Mantenimento post TM	mensile	valutazione clinica e laboratoristica	
sospetto progressione		<ul style="list-style-type: none"> • Aspirato midollare • TC 	

	Tool	Diagnosis	At response	At follow-up	At relapse
Blood	Blood count and blood smear	Obligatory	Obligatory	Obligatory	Obligatory
	Serum electrophoresis and IF	Obligatory	Obligatory (IF for CR confirmation)	Obligatory (IF for CR patients)	Obligatory
	Serum-free light chain	Obligatory	Obligatory to confirm sCR	Obligatory	Obligatory
	Serum immunoglobulin levels	Obligatory	Obligatory	Obligatory	Obligatory
	Renal and liver function tests	Obligatory	Obligatory	Obligatory	Obligatory
	Calcium	Obligatory	Obligatory	Obligatory	Obligatory
	Lactate dehydrogenase	Obligatory	Obligatory	Obligatory	Obligatory
	Albumin, β 2m	Obligatory	Not required	Optional	Obligatory
Urine	Flow cytometry	Optional	Not required	Not required	Optional
	Urine sample from 24 h urine collection to check for proteinuria and light-chain proteinuria	Obligatory	Obligatory	Obligatory	Obligatory
Bone marrow	Urine electrophoresis and IF electrophoresis	Obligatory	Obligatory (IF for CR confirmation)	Obligatory (IF for CR patients)	Obligatory
	BM cytology and biopsy to confirm plasmacytosis and monoclonality	Obligatory	Obligatory to confirm CR or for non-secretory MM	Not required	Optional (obligatory for non-secretory disease)
	NGF or NGS to detect clonal plasma cells	Obligatory	Obligatory to confirm MRD negativity in CR or sCR patients	Every 12 months in CR and/or MRD-negative patients ^a	Optional
	Cytogenetics: karyotype and FISH for detection of del17p, t(4;14), t(14;16), ampl 1q/ gain 1q, t(11;14)	Obligatory	Not required	Not required	Obligatory for del17p, ampl 1q/ gain 1q and t(11;14)
Imaging	Advanced techniques: GEP, NGS	For clinical trials use only	For clinical trials use only	For clinical trials use only	For clinical trials use only
	WBLD-CT	Obligatory	Not required	When symptomatic (or CT of the symptomatic area)	Obligatory
	PET-CT	Optional (it may be carried out instead of WBLD-CT if available)	Obligatory to confirm imaging MRD	Every 12 months in bone marrow MRD-negative patients ^b	Optional
	Whole-body MRI	Obligatory in WBLD-CT-negative cases and if PET-CT is not carried out	Not required	When symptomatic	Optional

ASCT, autologous stem cell transplantation; β 2m, beta-2 microglobulin; BM, bone marrow; CR, complete response; CT, computed tomography; FISH, fluorescent *in situ* hybridisation; GEP, gene expression profiling; IF, immunofixation; IMWG, International Myeloma Working Group; MM, multiple myeloma; MRD, minimal residual disease; MRI, magnetic resonance imaging; NGF, next-generation flow cytometry; NGS, next-generation sequencing; PET, positron emission tomography; PFS, progression-free survival; sCR, stringent complete response; WBLD-CT, whole-body low-dose computed tomography.

^a Sustained MRD negativity is supported by IMWG guidelines,³ although it is not fully reimbursed in several countries. In a recent 'Real-World' study, MRD assessments were carried out in 139 patients before starting lenalidomide maintenance after ASCT and/or at the achievement of CR, while additional assessments were subsequently carried out on an annual basis until sustained MRD negativity was confirmed. In total, 34.3% of patients who were MRD-positive after induction treatment achieved MRD-negative status during maintenance and ultimately had improved PFS. Sequential MRD assessments identified patients with progressively decreasing MRD levels who also had better PFS outcomes, compared with patients not showing a decreasing pattern of MRD.⁹⁰

^b Recommended based on panel consensus in order to confirm extramedullary MRD negativity in patients who are MRD-negative in the bone marrow.

Adapted with permission from Caers et al.⁸⁵

Tab.10 – mieloma elenco esami raccomandati –LG EHA/ESMO 2021

MM - LOCALIZZAZIONI VERTEBRALI RUOLO DELLA NEUROCHIRURGIA

La lesione è apparentemente solitaria nel 5-10% dei casi, ma nel tempo la malattia solitamente diventa generalizzata, con lesioni litiche multiple.

La patogenesi delle alterazioni scheletriche si sviluppa attraverso le successive fasi di infiltrazione midollare, erosione delle strutture scheletriche provocata dall'attivazione osteoclastica, fino allo sviluppo di vere e proprie masse neoplastiche. Il quadro anatomo-patologico d'esordio di conseguenza è molto raramente quello dell'osteosclerosi, provocata da una reazione osteoblastica all'infiltrazione midollare; più frequentemente è quello dell'osteolisi con o senza rischio di frattura patologica (FP), o della FP ab initio.

Clinicamente un plasmocitoma vertebrale si manifesta con una sintomatologia che varia da una rachialgia prevalentemente notturna, senza o con minimo rapporto con il carico, ad una rachialgia acuta con insufficienza statica da frattura patologica, fino a sintomi da compressione neurologica.

L'apporto della **Risonanza Magnetica** nella documentazione di tale evoluzione è tale da ritenerla esame di elezione per la stadiazione di questo tumore.

La compressione midollare, presente nei due terzi dei pazienti con plasmocitoma solitario a localizzazione vertebrale, è dovuta prevalentemente a frattura e collasso vertebrale o più raramente a compressione diretta da parte della neoplasia stessa; questa percentuale scende al 7 - 16% nei casi con mieloma multiplo.

Trattamento chirurgico indicato in caso di:

- dolore intrattabile
- disfunzione neurologica
- instabilità vertebrale

La chirurgia è un'opzione terapeutica utile, talora indispensabile nel mieloma vertebrale, soprattutto oggi che trattamenti medici e radioterapici sempre più efficaci permettono di allungare l'attesa di vita nella maggior parte dei pazienti e ingenerano in loro il desiderio di attività funzionale sempre più intensa. La chirurgia certamente è indispensabile nei casi in cui una sensibilità parziale o una resistenza alle terapie mediche e/o radioterapiche comporta una progressione o una ricaduta di malattia.

La chirurgia vertebrale svolge due ruoli nella cura del mieloma:

chirurgia funzionale

- per decomprimere le strutture nervose, restituendo la funzione neurologica o prevenendone la perdita,
- per attenuare il dolore da frattura o da compressione,
- per consentire il carico, la deambulazione e la stabilità della colonna,
- per ripristinare un corretto allineamento tridimensionale sagittale;

chirurgia oncologica (escisionale)

- per ridurre la massa neoplastica,
- per escidere un mieloma dimostratosi non sensibile ai protocolli chemio-radioterapici

La **chirurgia funzionale** è importante al fine di garantire, per quanto possibile, una buona qualità di vita ad un paziente che può avere oggigiorno una lunga sopravvivenza.

La **chirurgia escisionale** prevede vari interventi con i quali è possibile rimuovere parte o tutto il tessuto neoplastico, talvolta anche in blocco con tessuto sano circostante.

Tali interventi possono essere effettuati per via posteriore, per via anteriore o mediante vie combinate. La relativa morbidità di ogni tecnica dovrà essere valutata caso per caso in rapporto al risultato che si desidera ottenere e alla prognosi del paziente. Nella maggior parte dei casi si tratta – sul piano oncologico – di interventi intralesionali, di curettage extracapsulare, trovando solo in una minoranza di casi indicazione alla chirurgia di resezione in blocco, assai più utile ed indicata nel controllo locale dei tumori primitivi e di alcune metastasi solitarie resistenti alla radioterapia ed alle terapie mediche. La semplice **laminectomia** consente una modesta decompressione a fronte di un elevato rischio di instabilità e deformità iatrogena con possibile danno neurologico conseguente. Inoltre, la laminectomia non strumentata, nel trattamento del danno neurologico, presenta efficacia analoga alla radioterapia,

rispetto alla quale però ha un maggior rischio di complicazioni. È pertanto da preferire la **laminectomia allargata**, estesa ai peduncoli e talora al muro posteriore, necessariamente seguita da una strumentazione efficace nel rispetto dell'equilibrio tridimensionale del rachide. Escidendo anche parte del corpo al davanti della dura è possibile ottenere una decompressione circonferenziale assai efficace in quanto la compressione è prevalentemente anteriore. Per via posteriore, a livello toraco-lombare, è possibile asportare praticamente tutto il corpo vertebrale in maniera intralesionale per via transpeduncolare; l'escissione intralesionale può essere praticata anche per via anteriore, unica via possibile per la corporectomia cervicale. La doppia via d'accesso (anteriore e posteriore combinate) permette di asportare la vertebra in toto o, attraverso tecniche particolari, di rimuovere in blocco parte della vertebra con margine ampio. Quando si esegua una chirurgia escisionale è necessario, ristabilire le migliori condizioni di stabilità con la ricostruzione del corpo vertebrale e con un ripristino del balance tridimensionale il più vicino possibile a quello fisiologico. La ricostruzione del corpo vertebrale asportato, può essere attuata utilizzando innesto osseo autoplastico (crestă iliaca, coste, perone) o omoplastico di banca, mediante l'impiego di cilindri in titanio, di cemento (polimetilmacrilato) o di protesi di carbonio.

La **vertebroplastica** è riservata ai soli casi in cui, dopo adeguato trattamento medico o radioterapico, la TC e la RM hanno documentato assenza di massa neoplastica con residue aree cavitarie ad elevato rischio, o in presenza, di frattura. Questo permette di iniettare a bassa pressione del cemento all'interno della vertebra, riducendo il rischio di complicazioni quali la dislocazione di materiale neoplastico all'interno del canale vertebrale o l'embolia polmonare. L'elevata distruzione ossea da parte del mieloma crea dei difetti soprattutto a carico della parete posteriore della vertebra e che quindi anche la vertebroplastica non è priva di rischi iatrogeni di "leakage" di cemento all'interno dello speco vertebrale. Secondo alcuni Autori, la **cifoplastica** ridurrebbe di molto questo rischio.

Come nel trattamento delle metastasi vertebrali, la chirurgia dovrebbe precedere la radioterapia perché la percentuale di complicazioni nella sequenza inversa è molto alta.

Il radioterapista dovrebbe dunque a sua volta consultare un chirurgo vertebrale con esperienza oncologica prima di impostare un trattamento radiante, che è comunque la prima scelta nelle lesioni che non minacciano la stabilità del rachide e non comprimono le strutture neurologiche.

Conclusioni

La chirurgia del mieloma ha due obiettivi principali: il raggiungimento ed il mantenimento dell'integrità neurologica ed il ripristino della stabilità e dell'allineamento tridimensionale del rachide. La seria morbidità di cui è potenzialmente gravata ogni tecnica deve essere tuttavia soppesata con il risultato che si desidera ottenere e con la prognosi del paziente. La filosofia della scelta chirurgica deve essere quella di ottenere "il miglior risultato con il minimo rischio".

Le **indicazioni** migliori sul piano tecnico sono le seguenti:

- laminectomia allargata circonferenziale e strumentazione per il trattamento della compressione neurologica, sufficiente al fine di ottenere una ripresa neurologica nonché un buon allineamento del rachide nella quasi totalità dei casi;
- escissione intralesionale extracapsulare del tumore (debulking) nei casi resistenti alla chemioterapia o alla radioterapia, o da concordare con l'oncoematologo (necessità della multidisciplinarietà);
- ricostruzione anteriore del corpo vertebrale in rapporto a necessità biomeccaniche del rachide;
- vertebroplastica o cifoplastica negli esiti cavitari di mieloma trattato.

Il piano operatorio deve essere discusso e concordato con l'oncoematologo, il radioterapista e l'anestesista, in un quadro di collaborazione interdisciplinare con il fine di migliorare la qualità di vita del paziente evitando un decadimento delle condizioni neurologiche, riducendo l'uso di farmaci analgesici e donando una stabilità duratura della colonna vertebrale.

STRATIFICAZIONE RISCHIO ANESTESIOLOGICO

Per l'inquadramento del rischio anestesiologico viene utilizzata a livello internazionale la classificazione ASA (American society of Anesthesiologists)

ASA Physical Status Classification

ASA PS Classification	Definition	Examples including, but not limited to:
ASA I	A normal healthy patient	Healthy, non-smoking, no or minimal alcohol use
ASA II	A patient with mild systemic disease	Mild diseases only without substantive functional limitations. Examples include (but not limited to): current smoker, social alcohol drinker, pregnancy, obesity ($30 < \text{BM} < 40$), well-controlled DM/HTN, mild lung disease
ASA III	A patient with severe systemic disease	Substantive functional limitations; One or more moderate to severe diseases. Examples include (but not limited to): poorly controlled DM or HTN, COPD, morbid obesity ($\text{BMI} \geq 40$), active hepatitis, alcohol dependence or abuse, implanted pacemaker, moderate reduction of ejection fraction, ESRD undergoing regularly scheduled dialysis, premature infant PCA < 60 weeks, history (>3 months) of MI, CVA, TIA, or CAD/stents.
ASA IV	A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life	Examples include (but not limited to): recent (< 3 months) MI, CVA, TIA, or CAD/stents, ongoing cardiac ischemia or severe valve dysfunction, severe reduction of ejection fraction, sepsis, DIC, ARD or ESRD not undergoing regularly scheduled dialysis
ASA V	A moribund patient who is not expected to survive without the operation	Examples include (but not limited to): ruptured abdominal/thoracic aneurysm, massive trauma, intracranial bleed with mass effect, ischemic bowel in the face of significant cardiac pathology or multiple organ/system dysfunction
ASA VI	A declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes	

Per poter attribuire una corretta classificazione ASA l'anestesista avrà bisogno di avvalersi di una serie di esami diagnostico-laboratoristici e strumentali.

L'incompletezza o la mancanza di dati diagnostici preoperatori o la loro alterazione possono, salvo i casi di chirurgia indifferibile, richiedere il rinvio dell'intervento fino al loro completamento o al ripristino dei relativi valori di normalità e stabilità.

Per una corretta classificazione ASA sono richiesti i seguenti esami:

- Emocromo + Assetto coagulativo (PT, PTT, FGN, ATIII), Funzionalità renale (Creatinina e Azotemia)
- Funzionalità epatica (AST, ALT, γGT, LDH, Bilirubina) + G6PD + Assetto proteico Colinesterasi, CPK, Glicemia, Na; K; Ca; Cl; Mg Assetto lipidico
- ECG
- Rx Torace
- Prove di funzionalità respiratoria ed EGA arterioso
- BNP Emoglobina Glicata se pz diabetico
- ECO TSA
- Test gravidanza in donne in età fertile
- Esame urine con Urinocoltura
- Tampone nasofaringeo
- Emogruppo e T&S (Test di Coombs indiretto per ricerca anticorpi irregolari) per Richiesta al Centro Trasfusionale di Sangue ed emoderivati
- Ecocardiocolordoppler cardiaco (in casi dubbi da ripetere presso il nostro laboratorio di Ecocardiografia)
- CVG (evitare il giorno dell'intervento) seguita dalla ripetizione della funzionalità renale

Sulla base dei risultati ottenuti negli esami preoperatori e a discrezione dell'anestesista potranno rendersi necessari accertamenti aggiuntivi o consulenze specifiche.

LINEE GUIDA E BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

LINEE GUIDA

- AIOM- Associazione Italiana di Oncologia Medica- Linee guida: trattamento delle metastasi ossee. Santini D, Lanzetta G. et al., 2016.
- AIOM - Associazione Italiana di Oncologia Medica guidelines on myeloma AIOM 2017 Oct
- AIMN- Associazione Italiana di Medicina Nucleare – Raccomandazioni Procedurali per lo studio dell'apparato Scheletrico 2017
- AIMN- Associazione Italiana di Medicina Nucleare- Imaging Mediconucleare del Midollo Osseo- 2018
- EHA (European Hematology Association)- ESMO (European Society for Medical Oncology)-LG trattamento dei pazienti con mieloma multiplo (MM). 2021 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34857439/>
- ESC - Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Lyon AR, et al.; Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022 Sep 10;23(10):e333-e465. doi: 10.1093/ehjci/jeac106. Erratum in: Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023 May 31;24(6):e98. PMID: 36017575.
- ESMO Guidelines Working Group Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J Ann Oncol. 2014
- SIE - Società Italiana di Ematologia – “La terapia del Mieloma Multiplo: linee-guida”. ver. 3.5 del 18 aprile 2021
- American Cancer Society. Key Statistics About Multiple Myeloma. Atlanta, Ga., American Cancer Society; 2023.
- American Cancer Society: Multiple Myeloma: Early Detection, Diagnosis, and Staging. Survival Rates for Multiple Myeloma. Atlanta, Ga., American Cancer Society; 2023.
- Linee guida, buone pratiche ed evidenze scientifiche in Medicina Fisica e Riabilitativa - Secondo Volume. Santilli. Valter
- SIAARTI-SICP- LG sedazione palliativa nell'adulto – vers.1.1, 11 maggio 2023
- SIAPeC - Società Italiana di Anatomia Patologica e Citolgia Linee guida refertazione AP

TESTI

- Medicina riabilitativa. Volume quarto. Nino Basaglia-Idelson-Gnocchi.
- Schieroni M.P con il patrocinio di SIMFER, La riabilitazione in oncologia. La presa in carico multidisciplinare e i percorsi riabilitativi, diagnostico-terapeutici dei pazienti affetti da tumore. di Edizioni Medico scientifiche, 2017

ARTICOLI

- Abdallah N, Kumar SK. Daratumumab in untreated newly diagnosed multiple myeloma. Ther Adv Hematol 2019;10: 2040620719894871. doi:10.1177/2040620719894871
- Cappuccio M., Paderni S., Gasbarrini A. Bandiera S., Reggiani A., Boriani S. - Il ruolo della chirurgia nelle localizzazioni vertebrali del mieloma - Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
- Gan JH, Sim CYL, Santorelli LA. The effectiveness of exercise programmes in patients with multiple myeloma: A literature review. Crit Rev Oncol Hematol. 2016
- Keilani M, Kainberger F, Pataria A, et al. Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone disease or multiple myeloma. Wien Klin Wochenschr. 2019.
- Nielsen LK, Larsen RF, Jarlbaek L, et al.: Health-related quality of life in patients with multiple myeloma participating in a multidisciplinary rehabilitation program. Ann Hematol, 2021.
- Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016;375(8):754-766. doi:10.1056/NEJMoa1606038
- Rajkumar SV: Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 97(8):1086-1107, 2022. doi:10.1002/ajh.26590
- Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. N Engl J Med 2022;387(2):132-147. doi:10.1056/NEJMoa2204925
- Sidiqi MH, Al Saleh AS, Kumar SK, et al. Venetoclax for the treatment of multiple myeloma: Outcomes outside of clinical trials. Am J Hematol 2021;96(9):1131-1136. doi:10.1002/ajh.26269
- Sive J, Cuthill K, Hunter H, Kazmi M, Pratt G, Smith D and on behalf of British Society of Haematology: Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. Brit J Haematol 193:245–268, 2021. doi:10.1111/bjh.17410
- SIMFER, La riabilitazione in oncologia. La presa in carico multidisciplinare e i percorsi riabilitativi, diagnostico-terapeutici dei pazienti affetti da tumore. Schieroni M.P di Edizioni Medico scientifiche, 2017.
- Smith L, McCourt O, Henrich M, et al. Multiple myeloma and physical activity: a scoping review. BMJ Open. 2015.
- Snowden J.A et al., Guidelines for screening and management of late and long-term consequences of myeloma and its treatment, Br J Haematol, 2017.

PERCORSO ORGANIZZATIVO

Descrizione, per ogni punto, di cosa deve essere fatto

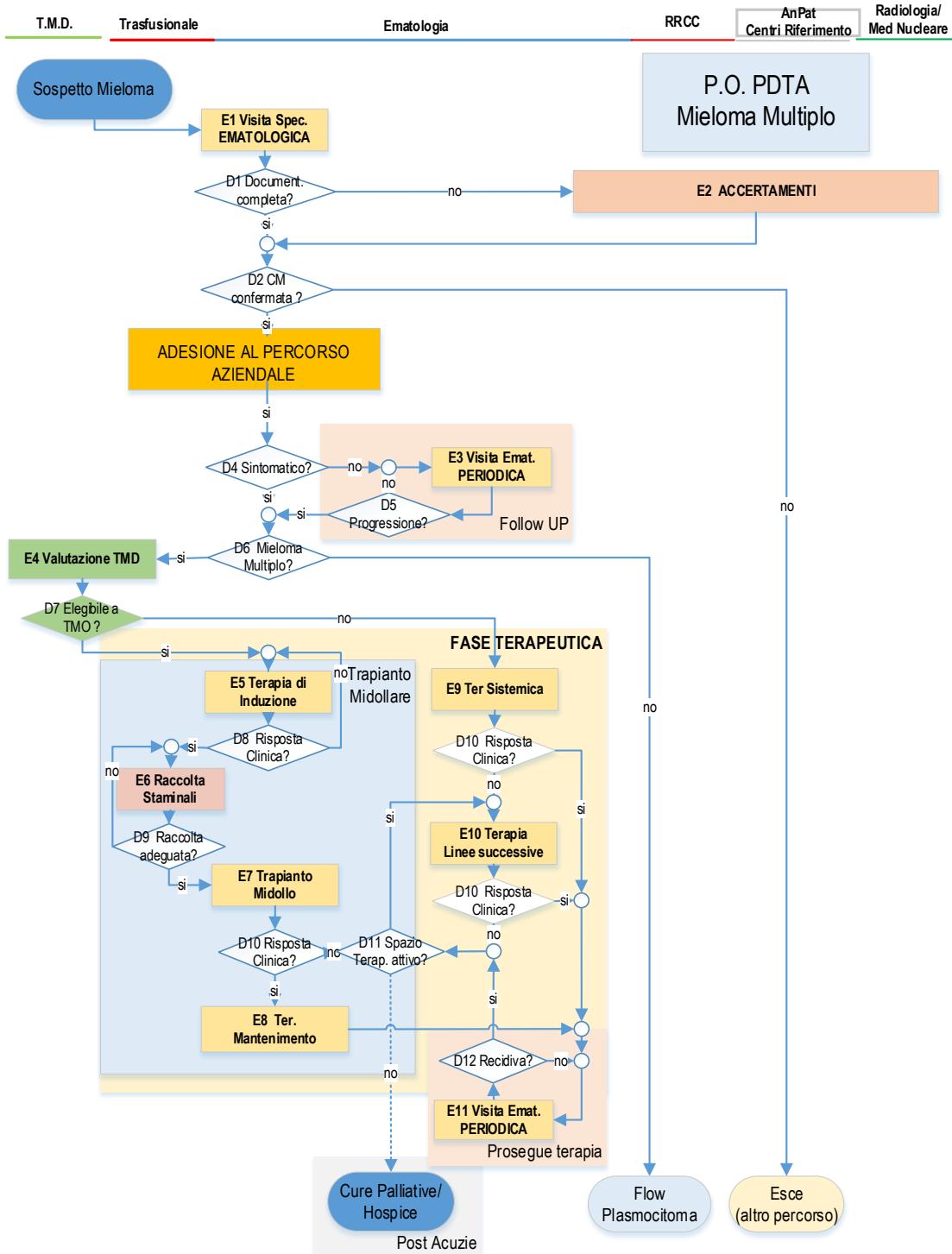
I contenuti sono **chi fa cosa** per ciascun episodio (E) e gli **obiettivi da raggiungere** per il superamento dello snodo decisionale. (Matrice delle responsabilità)

NOTE GENERALI

REGOLAMENTO - VALUTAZIONI COLLEGIALI TMD /GIC MIELOMA

Coordinatore	dr. Marco Murineddu - Dirigente medico SC Ematologia Tel. DH 0784 240404 mail: marco.murineddu@aslnuoro.it
Segreteria	Le riunioni TMD si svolgono con cadenza mensile come da planner annuale prestabilito. Eventuali annullamenti/spostamenti sono comunicati via mail ai componenti del TMD (esclusivamente mail aziendali) da parte del coordinatore o suo sostituto.
Sede dell'incontro	Sala Contouring SC Radioterapia, Piano 0, Ospedale San Francesco Nuoro
Incontro-periodicità e orario	Come da planner annuale prestabilito con cadenza mensile, il secondo mercoledì non festivo, orientativamente dalle ore 15 Ogni riunione è verbalizzata secondo il format Mo_CMie_001 (rif allegato) Alle varie riunioni, su preavviso, vengono invitati i referenti di disciplina o eventuali specialisti utili alla discussione del caso clinico.
Modalità di refertazione	Verbale cartaceo firmata dai diversi referenti di patologia presenti all'incontro. Tale scheda è archiviata in un apposito raccoglitore ubicato in SC Ematologia, armadio dedicato, accessibile per la consultazione da parte dei diversi referenti che ne richiedano la visione.
Descrizione sintetica del funzionamento	Tutti i casi di Mielomi sintomatici, <u>in condizioni stabili</u> , che necessitino trattamenti, pervenuti al nosocomio sono discussi in ambito multidisciplinare. I singoli casi vengono presentati al TMD e discussi durante l'incontro. Al termine di ogni singolo caso clinico viene completo il verbale TMD di presentazione del caso, con la proposta terapeutica condivisa. Tale verbale viene quindi stampato e fatto firmare dai presenti. Al termine della riunione ogni singola scheda TMD firmata, viene raccolta dal coordinatore e archiviata in un apposito raccoglitore in sala riunioni Ematologia. <u>Le decisioni del TMD sono mandatorie e vincolanti</u> per il proseguo del percorso. ►N.B. Qualsiasi proposta di modifica o integrazione, rispetto alle indicazioni prese in collegiale, dovrà necessariamente passare attraverso una nuova valutazione del TMD e l'emissione di un verbale integrativo. La comunicazione al paziente dell'esito discussione TMD è demandata allo Specialista di riferimento (ecc) che proseguirà l'iter del paziente come da indicazione TMD. Qualora sia previsto un trattamento radioterapico, lo Specialista di riferimento prenota una visita presso la struttura interessata (DEM se ambulatoriale, gestionale Order entry, se ricoverato). Il Radioterapista fissa la data della visita presso la propria struttura
Descrizione del percorso assistenziale	La presa in carico assistenziale del paziente/famiglia avviene al momento di contatto con la struttura (S. C. Ematologia). Sono state elaborate schede di valutazione infermieristica che devono essere compilate da personale formato, in ambiente appositamente dedicato. La prima valutazione infermieristica deve prendere in considerazione le problematiche assistenziali (psicosociali, presenza di fragilità, presenza/necessità CVC, valutazioni geriatriche, problematiche specifiche). La presa in carico delle problematiche del contesto familiare avviene durante la prima valutazione infermieristica e successivamente condivise con lo Specialista di riferimento. Le schede sono aggiornate ogni qualvolta venga ritenuta necessaria una rivalutazione, con mantenimento dello storico e possibilità di monitoraggio delle varie problematiche assistenziali, durante tutto il percorso di cura. La cartella infermieristica viene completata con dotti di eventuali fragilità sociali e/o familiari.

P.O. FLOW CHART DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA



MATRICE RESPONSABILITÀ FASE DIAGNOSTICA

EVENTO E1	Visita specialistica ematologica (prima visita)
Figure coinvolte e relative attività	Medico specialista ematologo – valutazione clinica e primo inquadramento della ipergammaglobulinemia con prescrizione degli ulteriori accertamenti necessari Infermiere Ematologia – Presa in carico del paziente
Logistica	Ambulatorio di Ematologia , quarto piano DEA Ospedale San Francesco Ambulatorio Day Hospital Ematologia , primo piano
Tempistiche	Come da classe di priorità
Documentazione prodotta	Relazione clinica con programma clinico assistenziale Certificazione per esenzione ticket per patologia negli aventi diritto
Allegati	Impegnative per esami di laboratorio e accertamenti strumentali ritenuti necessari Impegnativa per la successiva visita di controllo e relativa prenotazione o programmazione ricovero in day hospital o in regime ordinario a seconda della gravità del quadro clinico
Indicazioni al paziente	Modalità raccolta urine delle 24 ore
Alert particolari (indirizzati agli Operatori)	n.a.
Rischi correlati	n.a.
Obiettivi/traguardi sanitari	Avviare gli accertamenti necessari per confermare o escludere il sospetto di Mieloma Multiplo
Note	

EVENTO E2	ACCERTAMENTI
E2a	Esami di laboratorio
Figure coinvolte e relative attività	Medico Ematologo – prescrizione Infermiere Ematologia – prelievo Ausiliario – Rapporto esami in laboratorio Analisi / Trasfusionale Personale Laboratorio analisi /Trasfusionale – esecuzione e validazione degli esami Centro prelievi o Laboratori esterno se non eseguiti in Ematologia
Logistica	Ambulatorio/day hospital/reparto Ematologia Centro prelievi Zonchello o centro ASL territoriale Laboratorio esterno
Tempistiche	Variabili a seconda della presentazione clinica, con possibilità di esecuzione al momento, se la clinica lo richiede
Documentazione prodotta	Referti esami di laboratorio
Allegati	n.a.
Indicazioni al paziente	Digiuno il giorno dei prelievi
Alert particolari (indirizzati agli Operatori)	n.a.
Rischi correlati	

Obiettivi/traguardi sanitari	
Note	
E2b	Aspirato Midollare
Figure coinvolte e relative attività	<p>Medico Ematologo – esecuzione aspirato midollare ed eventuale biopsia osteomidollare</p> <p>Infermiere ematologia – presa in carico del paziente, assistenza al medico e medicazione del paziente</p> <p>OSS – collabora nel posizionamento del paziente e preparazione del materiale</p> <p>Ausiliario – traporto esami in laboratorio Ematologia</p> <p>Tecnico di Laboratorio di Ematologia - colorazione dei vetrini per l'osservazione microscopica, separazione plasmacellulare</p> <p>Biologo Laboratorio Specialistico di Ematologia – esecuzione analisi molecolare per definire rischio genetico</p> <p>Personale Amministrativo – Spedizione biopsia osteomidollare al Centro di Riferimento (Anatomia Patologica Città della Salute- Torino)</p>
Logistica	Day hospital/reparto di Ematologia Laboratorio Specialistico di Ematologia
Tempistiche	
Documentazione prodotta	Conclusione diagnostica e definizione del successivo percorso
Allegati	Referto aspirato midollare Referto studio genetico Referto biopsia osteomidollare
Indicazioni al paziente	Sospensione temporanea di eventuale terapia anticoagulante Eventuale terapia antidolorifica Istruzioni sul trattamento della medicazione (evitare di bagnarla e quando rimuoverla)
Alert particolari (indirizzati agli Operatori)	In caso di terapia anticoagulante/antiaggregante si procede con sospensione due giorni prima della procedura
Rischi correlati	
Obiettivi/traguardi sanitari	Diagnosi corretta e monitoraggio dell'efficacia terapeutica
E2b2	Aspirato Midollare- Refertazione Anatomo Patologica
Figure coinvolte e relative attività	Eseguita presso centri esterni di riferimento (Anatomia Patologica Città della Salute - Torino) Il referto è inviato preventivamente via mail e successivamente via posta ordinaria
E2c	TC
Figure coinvolte e relative attività	Medico radiologo: verifica corretta esecuzione e procede con refertazione della TC low dose dell'intero scheletro; Personale infermieristico: assiste il paziente e collabora col personale medico Tecnico di radiologia: esecuzione TC
Logistica	Radiologia P.O. San Francesco – Nuoro 1 piano
Tempistiche	Entro 15 gg dalla richiesta
Documentazione prodotta	referto TC
Allegati	supporto digitale consenso informato
Indicazioni al paziente	n.a.
Alert particolari (indirizzati agli Operatori)	n.a.
Rischi correlati	Legati alla dose radiante utilizzata
Obiettivi/traguardi sanitari	Stadiazione malattia; verifica presenza di lesioni ossee e/o extra ossee

EVENTO E3/E11	Visita ematologica di controllo / Visita Ematologica Periodica
Figure coinvolte e relative attività	Medico specialista ematologo – monitoraggio clinico e prescrizione degli esami ematici e strumentali necessari Infermiere Ematologia – Presa in carico del paziente
Logistica	Ambulatorio di Ematologia , quarto piano DEA Ospedale San Francesco Ambulatorio Day Hospital Ematologia , primo piano
Tempistiche	Variabili a seconda del percorso in atto, osservazione o terapia orale in atto
Documentazione prodotta	Relazione clinica con aggiornamento del programma clinico assistenziale
Allegati	Impegnative per esami di laboratorio e accertamenti strumentali ritenuti necessari Impegnativa per la successiva visita di controllo e relativa prenotazione o programmazione ricovero in day hospital o in regime ordinario a seconda della gravità del quadro clinico
Indicazioni al paziente	Portare la documentazione pregressa
Alert particolari (indirizzati agli Operatori)	n.a.
Rischi correlati	n.a
Obiettivi/traguardi sanitari	Monitoraggio della evoluzione clinica
Note	

EVENTO E4	Valutazione Multispecialistica (TMD/GIC)
Figure coinvolte e relative attività	fare rif a paragrafo REGOLAMENTO - VALUTAZIONI COLLEGIALI TMD /GIC MIELOMA a pag 46

EVENTO E5	Terapia di Induzione
Figure coinvolte e relative attività	Medico Ematologo: visita il paziente e valuta se presenti criteri per l'avvio della terapia; prescrive la terapia; se necessaria emotrasfusione, nel caso di terapia con monoclonale anti-CD38, allerta il Centro Trasfusionale. Farmacista /Tecnico di Farmacia: dispensa il farmaco (nelle more dell'attivazione UFA) Infermiere Day Hospital/reparto di Ematologia: accoglie e prende in carico il paziente; compila la cartella infermieristica e le relative schede di valutazione previa anamnesi; valuta patrimonio venoso e sceglie il device più appropriato; esegue prelievi esame ematochimici; prepara (nelle more dell'attivazione UFA) e somministra la terapia; effettua counseling al paziente. Medico/Tecnico Trasfusionale: in caso di necessità di trasfusione assegna le unità di emazie. Se paziente in trattamento con anticorpo monoclonale anti-CD38 esegue tipizzazione
Logistica	Day Hospital Ematologia / Degenza ordinaria Ematologia
Tempistiche	Accessi in DH una/due volte alla settimana a seconda della fase del ciclo di terapia
Documentazione prodotta	Foglio di uscita con programmazione dell'accesso successivo Gruppo Sanguigno + type screen pre trattamento
Allegati	
Indicazioni al paziente	Prescrizioni dettagliate sul foglio di uscita Istruzioni sulla corretta gestione del PICC e calendarizzazione delle medicazioni
Alert particolari (indirizzati agli Operatori)	Verifica dei siti di iniezione nel caso di terapia sottocutanea e alternanza degli stessi con l'utilizzo dell'apposito schema
Rischi correlati	Reazioni ai farmaci

Obiettivi/traguardi sanitari	Remissione di malattia /risposta clinica
Note	
EVENTO E6	Raccolta Staminali
Figure coinvolte e relative attività	Medico trasfusionista – Valutazione preventiva della idoneità alla procedura, staminoafresi Infermiere Centro di Raccolta – valutazione accessi venosi, staminoafresi Come da procedure immunotrasfusionale condivise con Programma Trapianti (in allegato)
Logistica	Centro Trasfusionale Ospedale San Francesco piano zero
Tempistiche	Al raggiungimento del target di cellule CD34 dopo mobilizzazione
Documentazione prodotta	Modulistica prevista dal Programma Trapianti
Allegati	Consenso informato e modulistica Programma Trapianti
Indicazioni al paziente	Sospensione ACE inibitori e Beta bloccanti (24 ore prima della raccolta) Modulo Informativo CVC
Alert particolari (indirizzati agli Operatori)	
Rischi correlati	Raccolta inadeguata, reazioni da ipocalcemia da citrato, reazioni avverse
Obiettivi/traguardi sanitari	Raggiungimento del target di raccolta
Note	
EVENTO E7	Trapianto di Midollo (ATMO)
Figure coinvolte e relative attività	Medico specialista ematologo-trapiantologo: valuta il paziente; verifica la presenza degli esami e delle condizioni propedeutiche al Trapianto; compila e aggiorna la cartella clinica e la STU; somministra i consensi informati al paziente; richiede le Cellule Staminali al Laboratorio di Manipolazione; prescrive la Terapia di Condizionamento al trapianto; monitora le condizioni del paziente; al momento del trapianto scongela il prodotto cellulare ricevuto dal Laboratorio di Manipolazione e lo infonde al paziente. Infermieri Ematologia (min 3): accetta e prende in carico il paziente; valuta la perniciosa dell'accesso venoso centrale; compila la cartella infermieristica con le relative scale di valutazione; allestisce e somministra la Terapia di Condizionamento sovraccarico; allestisce il campo sterile al letto del paziente e collabora con il medico nella fase di scongelamento e di infusione del prodotto; garantisce il monitoraggio continuo dei PV e l'assistenza al paziente durante tutta la procedura. OSS: collabora con l'infermiere nell'assistenza al paziente durante la procedura Ausiliario: trasporta i campioni al Laboratorio di Ematologia per i Test di qualità Come da procedura infusione staminali allegata
Logistica	Settore Sterile del Reparto di Ematologia
Tempistiche	Ricovero ordinario di circa tre settimane salvo complicazioni Trapianto secondo procedura
Documentazione prodotta	Cartella clinica Modulistica prevista dal Programma Trapianti Lettera di dimissione Consensi informati
Allegati	
Indicazioni al paziente	Prescrizioni dettagliate sul foglio di uscita relative alla terapia farmacologica e agli aspetti comportamentali

Alert particolari (indirizzati agli Operatori)	Valutazione del paziente prima e durante la procedura Valutazione dell'integrità della sacca
Rischi correlati	
Obiettivi/traguardi sanitari	
Note	
EVENTO E8	Terapia di Mantenimento
Figure coinvolte e relative attività	Medico Ematologo – Follow up clinico, valutazione dello stato di malattia e modulazione della terapia; prescrizione terapia di mantenimento Farmacista: dispensa il farmaco (monitoraggio AIFA)
Logistica	Ambulatorio di Ematologia, quarto piano DEA Ospedale San Francesco Ambulatorio Day Hospital Ematologia, primo piano
Tempistiche	Ogni 28 giorni salvo complicazioni La terapia di mantenimento è mantenuta fino a progressione di malattia o intolleranza
Documentazione prodotta	Foglio di uscita con programmazione dell'accesso successivo
Allegati	Impegnative per esami di laboratorio e accertamenti strumentali ritenuti necessari Impegnativa per la successiva visita di controllo e relativa prenotazione o in caso di ripresa di malattia programmazione ricovero in day hospital o in regime ordinario a seconda della gravità del quadro clinico
Indicazioni al paziente	Prescrizioni dettagliate sul foglio di uscita
Alert particolari (indirizzati agli Operatori)	
Rischi correlati	
Obiettivi/traguardi sanitari	Mantenere la risposta ottenuta col Trapianto
Note	

EVENTO E9/E10	Terapia Sistemica/Terapia Linee successive
Figure coinvolte e relative attività	Medico Ematologo: visita il paziente e valuta se presenti criteri per l'avvio della terapia; prescrive la terapia; se necessaria emotrasfusione, nel caso di terapia con monoclonale anti-CD38, allerta il Centro Trasfusionale. Farmacista /Tecnico di Farmacia: dispensa il farmaco (nelle more dell'attivazione UFA) Infermiere Day Hospital/reparto di Ematologia: accoglie e prende in carico il paziente; compila la cartella infermieristica e le relative schede di valutazione previa anamnesi; valuta patrimonio venoso e sceglie il device più appropriato; esegue prelievi esame ematochimici; prepara (nelle more dell'attivazione UFA) e somministra la terapia; effettua counseling al paziente. Medico/Tecnico Trasfusionale: in caso di necessità di trasfusione assegna le unità di emazie. Se paziente in trattamento con anticorpo monoclonale anti-CD38 esegue tipizzazione
Logistica	Day Hospital Ematologia / Degenza ordinaria Ematologia
Tempistiche	Accessi in DH con periodicità variabile a seconda del ciclo di terapia
Documentazione prodotta	Foglio di uscita con programmazione dell'accesso successivo
Allegati	
Indicazioni al paziente	Prescrizioni dettagliate sul foglio di uscita

Alert particolari (indirizzati agli Operatori)	
Rischi correlati	
Obiettivi/traguardi sanitari	Eradicazione /controllo di malattia
Note	

Intervento Psiconcologico	Servizio di Psicologia
Figure coinvolte relative attività	<p>Lo psiconcologo è una figura professionale specializzata, che valuta il disagio emozionale del paziente e dei familiari e predispone interventi mirati.</p> <p>La psiconcologia mira a migliorare la qualità della vita dei pazienti, accompagnandoli ad affrontare la malattia e le terapie con maggiore resilienza.</p> <p>L'attività dello psiconcologo è quindi centrata sul supporto psicologico ai pazienti e familiari ed implica una presa in carico globale del paziente considerando non solo le emozioni ma anche il benessere psicologico e fisico.</p> <p>Laddove ci fosse la necessità, il supporto deve essere garantito anche agli operatori sanitari con l'obiettivo di ridurre così il rischio di burnout e migliorare l'assistenza offerta ai pazienti.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supporto psicologico • Gestione delle emozioni • Promozione della salute per il miglioramento della vita e del benessere psicologico • Prevenzione del burnout per gli operatori • Miglioramento della comunicazione tra paziente, familiari e operatori sanitari • Supporto in contesti di cure palliative e fine vita
Logistica	Reparto di Oncologia medica, Ematologia
Tempistiche	Presa in carico entro 3 giorni
Documentazione prodotta	Compilazione cartella/diario psicologico Refertazione sul SISAR
Indicazioni al paziente	<p>Attivazione del servizio tramite l'Ematologia</p> <p>Richiesta Order entry per paziente ricoverato</p> <p>Richiesta impegnativa per "Colloquio psicologico clinico" per paziente esterno.</p>
Familiari	Il supporto psiconcologico è garantito anche ai familiari e al caregiver del paziente oncologico laddove ne avessero necessità
Operatori	Il supporto psicologico è garantito anche agli operatori sanitari che gravitano attorno al paziente oncologico
Attivazione psiconcologo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Momento della diagnosi 2. Durante il percorso di cura nel momento in cui l'operatore avverte la necessità o nel momento in cui durante il percorso venga richiesto dal paziente. 3. A fine trattamento nel momento della riorganizzazione della quotidianità 4. Durante il passaggio (laddove ci sia) alle cure palliative

Intervento Assistente Sociale	Punto Unico di Accesso Distrettuale
Figure coinvolte e relative attività	<p>Il PUA del Distretto Sociosanitario è un servizio dedicato a persone, adulti e minori, con bisogni sociosanitari semplici e complessi, in situazioni di fragilità, che richiedono un intervento strutturato da parte di un'equipe multidisciplinare in sinergia con più servizi e diverse professionalità. È il luogo di attivazione della rete sociosanitaria territoriale, basato su un modello operativo volto alla "presa in carico" della persona, che supera il concetto del "curare" con quello del "prendersi cura" dell'individuo, nella sua complessità e nella globalità dei suoi bisogni, prestando particolare attenzione alla famiglia e al contesto sociosanitario di riferimento. L'obiettivo è garantire equità di accesso e promuovere la continuità delle cure e dell'assistenza, in particolar modo a domicilio.</p> <p>L'equipe è composta da Assistenti Sociali, Infermiere, Dirigente Medico e MMG/PLS e altre figure in base alla necessità.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Segretariato Sociale; • Cure Domiciliari Integrate; • Dimissioni protette ospedaliere; • Assistenza socio-sanitaria residenziale (RSA, Comunità integrata); • Assistenza riabilitativa neuro-motoria globale ed a valenza socio-riabilitativa (residenziale, semi-residenziale, domiciliare, ambulatoriale, ecc.); • Percorsi sociosanitari personalizzati (es. Ritornare a casa, Dopo di Noi, ecc.); • Procedure relative alla Protesica complessa e fornitura protesica in regime di noleggio Full Service; • Valutazioni in Delega; • Monitoraggio PAI.
Logistica	Casa della Comunità
Tempistiche	Presa in carico entro 3 giorni
Documentazione prodotta	Compilazione cartella cartacea e schede sul SISAR
Indicazioni al paziente e ai familiari	Per usufruire del Servizio il Destinatario delle prestazioni richieste o il Referente Familiare o il Legale Rappresentante deve presentarsi presso gli uffici "Punto Unico d'Accesso" (P.U.A.) del Distretto Sociosanitario di appartenenza con la Tessera Sanitaria e il Documento di Identità proprio e/o dell'interessato, negli orari di apertura al pubblico o su appuntamento.
Operatori	La collaborazione avviene con qualsiasi operatore sanitario coinvolto nel percorso di cura e assistenza del paziente, per una presa in carico globale, ciascuno per le sue specificità professionali
Attivazione Assistente Sociale	Il colloquio di segretariato sociale può avvenire in qualsiasi momento del percorso sanitario, o più in generale quando il paziente o familiare lo ritenga necessario per meglio comprendere la rete dei servizi

Intervento Farmacista Ospedaliero	Farmacia Ospedaliera
Figure Coinvolte	Farmacista Ospedaliero

e relative attività	<ul style="list-style-type: none"> Distribuzione medicinali in regime Erogazione Diretta Farmaci (EDF) secondo L. 405/2001 art.8 verifica aderenza terapeutica e appropriatezza counseling al paziente
Logistica	Servizio di Farmacia Ospedaliera P.O. San Francesco
Tempistiche	Erogazione terapia orale o di supporto all'atto della dimissione da: <ul style="list-style-type: none"> ricovero ordinario ricovero Day Hospital Visita Specialistica
Documentazione prodotta	<ul style="list-style-type: none"> Piani terapeutici AIFA per ritiro medicinali orali o di supporto. Prescrizione altri medicinali secondo modulistica interna. Registrazioni EDF su SISAR
Allegati	
Indicazioni al paziente	Locali distribuzione farmaci situati al piano zero dell'edificio corpo "L" dalle h 8:00 alle h 15:00, dal lunedì al venerdì Possibile consegna dei medicinali anche al care giver se in possesso di prescrizione o mediante delega o documento di riconoscimento
Alert particolari (indirizzati agli operatori)	
Rischi correlati	
Obiettivi/traguardi sanitari	<ul style="list-style-type: none"> Fornire la terapia prescritta al paziente dopo visita di controllo o al termine della somministrazione dell'eventuale terapia sistemica in reparto o DH. Garantire continuità e aderenza terapeutica.
Note	

DESCRIZIONE SINTETICA DELL'ITER DIAGNOSTICO

MGUS GAMMOPATIA MONOCLONALE DI SIGNIFICATO INDETERMINATO

MGUS (gammopatia monoclonale di significato indeterminato) - Nei pazienti a basso rischio alla diagnosi, non è raccomandata l'esecuzione di una valutazione midollare e radiologica dello scheletro, rimandandola al momento in cui ci sia un cambiamento rilevante del quadro clinico e di laboratorio o riservandola a casi selezionati.

In pazienti con MGUS non va dimenticata una corretta valutazione clinica al fine di evidenziare patologie sistemiche particolari, quali Amiloidosi (macroglossia, edemi declivi, proteinuria, porpora, insufficienza cardiaca congestizia, neuropatia periferica, ipotensione ortostatica) e POEMS syndrome (neuropatia periferica, acrocianosi, endocrinopatie, alterazioni cutanee, edemi ed organomegalia).

Per i pazienti con MGUS non è prevista la valutazione TMD, salvo la non conferma della diagnosi

Condizione	Procedure	Modalità di accesso	Tempistica di accesso
Il rischio evolutivo delle MGUS è attualmente stratificato sulla base di tre parametri: - il tipo di CM (IgA o IgM) associata ad immunoparesi, - l'entità della stessa CM (1,5 g/dl) -alterazione rapporto catene leggere K/L libere nel siero (FLC ratio) con eventuale positività della BJ: 1. Basso rischio, (Nessun fattore presente). 2. Rischio basso-intermedio ed intermedio-alto (1-2 fattori). 3. Alto rischio (3 fattori).	Visita specialistica: Anamnesi e valutazione clinica Prescrizione di Esami SCREENING di 1° LIVELLO: Emocromo, immunofissazione siero ed urine, dosaggio Immunoglobuline, elettroforesi proteine, funzionalità renale ed epatica, calcemia, PCR , ferritina. Eventuale prescrizione di Esami screening di 2° livello riservati a MGUS rischio intermedio/alto: Dosaggio catene leggere libere kappa e lambda; Proteinuria di Bence Jones; Beta 2 microglobulina NT-proBNP protein.24 h	Paziente inviato con impegnativa per l visita ematologia compilata da: <ul style="list-style-type: none"> • MMG • DEA (prescrizione DEM) • specialisti convenzionati (prescrizione DEM) • Specialisti privati (tramite prescrizione MMG) - Specialisti ematologi in consulenza presso altre strutture (impegnativa interna): consulenza interna Sede: DH /Ambulatori Ematologia Modalità di accesso del pz: senza prenotazione CUP se classe priorità U, con prenotazione CUP per tutte le altre classi di priorità.	Tempi in relazione al rischio: alto = Classe U entro 48 ore intermedio =Classe B entro 15 giorni basso = Classe D entro 30 giorni generalmente entro 15 giorni (entro 24-48 ore se quadro sospetto per malattia sintomatica)
	Rx scheletro se clinicamente indicato o in caso di CM sierica elevata	Sede: punto prelievi (salvo specifiche esigenze del paziente per cui la prestazione viene eseguita in DAY SERVICE) Presa in carico da parte dell'infermiere del TMD per informare semplificando il percorso al paziente. Modalità di accesso: impegnativa compilata dallo specialista CAS	entro 15-30 giorni, in base al quadro clinico Entro 7 giorni dalla prescrizione
	Aspirato midollare e Biopsia osteomidollare se clinicamente indicato	Sede di esecuzione: RX scheletro: SC Radiodiagnostica Modalità di accesso: impegnativa compilata dal medico CAS/specialista ospedaliero con prescrizione de materializzata.	Entro 7-15 giorni dalla prescrizione
	Visita CAS	Non prevista	In base alla clinica: contestuale alla visita o entro 7 giorni dalla prescrizione
	Valutazione TMD	vedi regolamento TMD	

MIELOMA MULTIPLO (MM) ASINTOMATICO

La definizione di MM asintomatico descrive un paziente con MM (CM sierica ≥ 3 g/dl o CM urinaria ≥ 500 mg/24h e/o plasmocitosi midollare compresa fra 10%-60%) in assenza di segni e sintomi attribuibili alla patologia stessa (sintomi d'organo CRAB e marcatori di malignità) (vedi MM sintomatico).

Condizione	Procedure	Modalità accesso	Tempistica di accesso
MM asintomatico	Visita specialistica (cod.897.32): Anamnesi e valutazione clinica 1 - Nota 1.2	Paziente inviato con impegnativa per l visita ematologia prescritta da: <ul style="list-style-type: none"> • MMG (prescrizione DEM) • DEA (prescrizione DEM) • Specialisti convenzionati (prescrizione dematerializzata) • Specialisti privati (tramite prescrizione MMG) • Specialista ematologo in consulenza presso altre strutture (impegnativa interna): consul. interna Sede: DH /Ambulatori ematologia S. Francesco Modalità di accesso del pz: senza prenotazione CUP se classe priorità U, con prenotazione CUP per tutte le altre classi di priorità	Classe B entro 15 giorni
	Prescrizione Esami Screening 1° Livello: Emocromo, immunofissazione siero ed urine, dosaggio Immunoglobuline, elettroforesi proteine, funzionalità renale ed epatica, calcemia, PCR, ferritina. Eventuale prescrizione di Esami screening di 2° livello riservati a MGUS rischio intermedio/alto: Dosaggio catene leggere libere kappa e lambda; Proteinuria di Bence Jones; Beta 2 microglobulina NT-proBNP proteinuria 24 ore	Sede: punto prelievi (salvo specifiche esigenze del paziente per cui la prestazione viene eseguita in DAY SERVICE) Presa in carico da parte dell'infermiere del TMD per informare semplificando il percorso al paziente. Modalità di accesso: impegnativa compilata dallo specialista	Entro 7 giorni
	Rx scheletro, RM colonna + Bacino, RM whole body, TC total body low dose.	Sede di esecuzione: SC Radiodiagnostica Modalità di accesso: impegnativa compilata dal medico CAS/specialista ospedaliero con prescrizione de materializzata.	Entro 15 gg dalla prescrizione per Tc Entro 25 gg dalla prescrizione per Rm
	Aspirato midollare e Biopsia osteomidollare	Ambulatorio SC Ematologia S. Francesco Modalità di accesso: impegnativa dematerializzata compilata dal medico / Specialista ospedaliero	In base alla clinica: contestuale alla visita o entro 15 gg da prescrizione

MIELOMA MULTIPLO (MM) SINTOMATICO

La sintomaticità del mieloma multiplo e la conseguente indicazione al trattamento è definita in presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

- Criteri CRAB così definiti:
 - ipercalcemia calcemia >11 mg/dl
 - compromissione renale: creatininemia >2 o clearance creatinina <40 mmol/min
 - anemia Hb<10 gr/l o riduzione di almeno 2 gr rispetto al limite inferiore di normalità
 - uno o più lesioni osteolitiche su RX, TC o TC-PET
- Biomarkers di malignità identificati dall'IMWG così definiti:
 - plasmacellule monoclonali midollari >60%
 - >1 lesione ossea focale di dimensioni maggiori di 5 mm con RM
 - Involved / uninvolved FLC ratio ≥ 100
 - lesioni ossee uno o più lesioni litiche su RX, TC o TC-PET

Condizione	Procedure	Modalità di accesso	Tempistica di accesso
Presenza sintomi d'organo (CRAB) o Presenza di marcatori di malignità: Nota 1.1	Visita specialistica (cod.897.32): Anamnesi e valutazione clinica	Paziente inviato con impegnativa per l visita ematologia prescritta da: <ul style="list-style-type: none"> • MMG (prescrizione DEM) • DEA (prescrizione DEM) • Specialisti convenzionati (prescrizione dematerializzata) • Specialisti privati (tramite prescrizione MMG) • Specialisti ematologo chiamato in consulenza presso altre strutture (impegnativa interna): cons. interna Sede: DH/Ambulatori ematologia S. Francesco Modalità di accesso del pz: senza prenotazione CUP se classe priorità U, con prenotazione CUP per tutte le altre classi di priorità.	Come da classe prenotazione (U entro 48 ore)
	Visita CAS, se non già effettuata	Prescrizione dematerializzata di visita CAS	Immediatamente successiva alla visita specialistica
	Esami riportati per MGUS + esami screening Il livello (dosaggio catene leggere libere κ e λ, beta2microglobulina, LDH, NtproBNP, Biopsia osteomidollare con analisi FISH: del13q, del 17p; t(4-14) t(4-16); t(11-14); t(6-14) + eventuale RM rachide e bacino + PET se clinicamente indicato	Prescrizione dematerializzata Nota 1.2	Entro 7 giorni Entro 7/10 giorni
	Esecuzione accertamenti, inclusa BOM	Vd. modalità di accesso per MGUS	Entro 7 giorni
	Discussione TMD , se paziente complesso	Vd. Regolamento TMD	Entro 15 giorni
	- Programmazione colloquio con il paziente per la restituzione diagnosi e comunicazione della terapia concordata. - Acquisizione del consenso ai trattamenti sanitari - Consegnna della relazione della visita TMD, se precedentemente effettuata.	Visita di controllo programmata e prescritta da specialista ospedaliero	

NEOPLASIE PLASMACELLULARI - DESCRIZIONE SINTETICA DEI TRATTAMENTI

Condizione	Procedure	Modalità di accesso	Tempistica di accesso
MGUS	L'MGUS non richiede alcun trattamento ma unicamente di controlli atti a valutarne evoluzione nel tempo, con un programma di follow-up periodico, la cui frequenza varia tra i 6 e i 12 mesi, in base all'entità della CM e all'alterazione di alcuni fattori prognostici (vd. tabelle precedenti)	visite ematologiche di controllo con prescrizione DEM da parte dello Specialista ospedaliero /Ematologo o da parte del MMG Esami di F.U prescritti da specialista ematologo	secondo programmazione
Mieloma multiplo asintomatico	Non è indicato alcun trattamento chemioterapico né con bifosfonati, se non nel contesto di studi clinici	-	n.a.
Plasmocitoma osseo o extra-osseo, solitario	La radioterapia risulta essere l'opzione primaria, valutando preliminarmente eventuale necessità di asportazione chirurgica - Nota 1.1 RT	con prescrizione DEM da parte dello Specialista ospedaliero	programmata in base alla clinica
Mieloma multiplo sintomatico	<p>I pazienti con MM sintomatico sono avviati a trattamento di prima linea (linee guida ESMO) e, in casi selezionati, a successiva terapia di consolidamento intensificato con supporto di cellule staminali autologhe (ASCT). Nota 1.2</p> <p>Terapia di induzione: effettuata nel centro di provenienza del paziente (HUB o Spoke) Terapia di induzione pretrapianto autologo Daratumumab + Bortezomib + Talidomide + Desametasone (DaraVTD). Il numero di cicli di induzione raccomandati è di 4-6. Raccolta delle cellule staminali e successiva fase terapeutica comprensiva di trapianto. La raccolta delle cellule staminali va effettuata dopo 4-6 cicli di induzione</p>	Sede di valutazione preliminare: amb. ematologici strutture con prescr. dematerializzate degli accertamenti/visite indicate nell'iter diagnostico	Entro 7 giorni dalla discussione TMD se urgente, entro 15 giorni per i non urgenti
	In caso la terapia di induzione abbia avuto esito positivo (sec. criteri IMWG 2009) si procede a mobilizzazione di cellule staminali (con ciclofosfamide 2-3 g/mq) e successiva raccolta di cellule staminali presso il SIMT aziendale. Raccolta e reinfusione (Trapianto) di cellule staminali autologhe - presso Ematologia S. Francesco, secondo le procedure certificate JACIE e CNT/CNS	Terapia di induzione: ambulatori ematologici strutture (DH o ambulatorio) con programmazione a cura dello specialista ematologo in collaborazione con infermiere che somministra la terapia prescritta, rispondendo ad eventuali domande di tipo assistenziale, facilitando la compliance del paziente. L'infermiere valuta inoltre il patrimonio venoso e programma invio al PICC team aziendale Successivamente applica le medicazioni/controlli dello accesso venoso come da protocolli	Entro 7 gg se urgente, entro 15 giorni per i non urgenti
	Terapia di mantenimento post- trapianto: la terapia di mantenimento post ASCT può essere effettuata, mediante l'utilizzo di lenalidomide.	In regime di DO: Raccolta staminali e successiva fase terapeutica (comprensiva del trapianto): SIMT S. Francesco, previo invio documentazione sanitaria e contatto diretto con ematologia , se paziente proveniente da Centri esterni	programmazione in base al decorso clinico e al programma
	PAZIENTI > 65-70 ANNI O NON CANDIDABILI A TERAPIE INTENSIVE CT I linea DaraVMP (daratumumab, bortezomib, melphalan e prednisone)	Terapia di mantenimento post-trapianto effettuata nel centro di provenienza del paziente (DH o ambulatorio) con programmazione della prestazione a cura dello specialista ematologo su indicazione del centro	programmazione in base al decorso clinico e al programma
		Sedi Ospedaliere (DH o ambulatorio ematologico) con programmazione della prestazione a cura dello specialista ematologo in collaborazione con infermiere che	Entro 7 giorni dalla discussione TMD se urgente, entro 15 giorni per i non urgenti

Condizione	Procedure	Modalità di accesso	Tempistica di accesso
	DaraRD (daratumumab, lenalidomide-desametasone) CT linee successive DaraRD (lenalidomide-desametasone) KRD (carfilzomib-lenalidomide-desametasone) EloRD (elotuzumab-lenalidomide-desametasone) IxaRD (ixazomib-lenalidomide-desametasone) DaraVD (daratumumab-bortezomib-desametasone) DaraPD (daratumumab-pomalidomide-desametasone) PVD (pomalidomide-bortezomib-desametasone) IsaPD (isatuximab-pomalidomide-desametasone) IsaKD (isatuximab-carfilzomib-desametasone) DaraKD (daratumumab-carfilzomib-desametasone) EloPD (elotuzumab-pomalidomide-desametasone) BVD (belantamab-bortezomib-desametasone) BPD (belantamab-pomalidomide-desametasone) SD (selinexor-desametasone) SVD (selinexor-bortezomib-desametasone) PanVD (panobinostat-bortezomib-desametasone) Teclistamab Elranatamab Talquetamab Car-T CiltaCel Car-T IdeCel Le scelte terapeutiche saranno effettuate in accordo al PDTA regionale	somministra la terapia prescritta, rispondendo ad eventuali domande di tipo assistenziale, facilitando la compliance del paziente. L'infermiere valuta inoltre il patrimonio venoso e programma invio al PICC team aziendale Successivamente applica le medicazioni/controlli dell'accesso venoso come da protocolli	Entro 7 giorni dalla discussione TMD se urgente, entro 15 giorni per i non urgenti
	Terapie ancillari /Supporto/Sintomatiche Cure Palliative	Nota 1.3 Nota 1.4	In base alle clinica In base alle clinica

NOTA 1.1 - RT PLASMOCITOMA

La radioterapia è il trattamento di prima scelta nel Plasmocitoma solitario osseo, poiché è in grado di ottenere un eccellente controllo locale e ottimi risultati in overall survival. La RT è indicata anche in caso di massiva asportazione chirurgica per eradicare focolai microscopici residui.

Nel plasmocitoma extramidollare la radioterapia è l'opzione terapeutica primaria nei casi di localizzazioni non aggredibili chirurgicamente o nei casi in cui la chirurgia potrebbe essere estremamente mutilante (tipicamente nelle localizzazioni della regione testa-collo). Nel caso in cui la chirurgia venga utilizzata come prima opzione terapeutica, verrà valutato l'utilizzo di radioterapia adiuvante.

NOTA 1.2 - MM ASCT

Il principale criterio d'inclusione per l'ASCT è rappresentato dall'età del paziente e dall'assenza di comorbilità importanti. Generalmente, i pazienti con età maggiore di 65-70 anni sono esclusi dalle procedure trapiantologiche, mentre i pazienti più giovani, possono essere avviati all'ASCT previa valutazione della funzionalità cardiaca, polmonare, renale, epatica e l'esclusione di eventuali foci infettivi.

I pazienti con età < 65-70 anni e assenza di comorbilità cardiache polmonari renali ed epatiche effettueranno valutazione clinica preliminare presso il centro HUB (generalmente dovrebbero essere visti prima dell'avvio di terapia di induzione per confermare la strategia terapeutica trapiantologica)

NOTA 1.3 - MM TERAPIE DI SUPPORTO

Nei pazienti affetti da MM sintomatico è previsto l'utilizzo terapeutico di bifosfonati (zoledronato 4 mg o pamidronato 90 mg/mese sino ad un massimo di 24 infusioni complessive e con eventuali aggiustamenti posologici in base alla funzionalità renale) al fine di ridurre il rischio di eventi avversi scheletrici e il dolore osseo. La somministrazione di

bifosfonati deve essere preceduta da idonei accertamenti preventivi (es. ortopantomografia OPT, visita odontoiatrica con eventuale bonifica, etc) e sottoposta ad un attento monitoraggio clinico, conforme alle Linee Guida.

Tale screening in corso di terapia con bifosfonati è finalizzato ad evitare possibili effetti collaterali connessi all'utilizzo dei farmaci stessi (es. peggioramento della funzionalità renale, osteonecrosi mandibolare e mascellare ONJ, etc).

NOTA 1.4 - MM CURE PALLIATIVE

Sono considerati privi di spazio terapeutico attivo i pazienti affetti da MM in stadio avanzato, non suscettibili di trattamenti antiblastici attivi per le seguenti condizioni:

- scadute condizioni cliniche
- presenza di comorbilità di grave entità che controindicano i trattamenti antiblastici
- pazienti in stadio terminale (aspettativa di vita ≤ 3 mesi)
- pazienti plurichemiotrattati, per i quali non sono prevedibili ulteriori trattamenti alternativi.

Tali pazienti saranno presi in carico o da ambulatori di cure Palliative o da strutture extra ospedaliere quali Cure Palliative Domiciliari e/o Hospice nelle fasi terminali di malattia.

In caso di progressione di malattia il paziente verrà preso in carico o da ambulatori di cure Palliative o, nelle fasi terminali di malattia, da strutture extra ospedaliere quali Cure Palliative Domiciliari e/o Hospice, secondo le procedure in essere nelle diverse aziende, cui si rimanda.

MONITORAGGIO

INDICATORI volume - processo - esito

N.	Criterio	Fonte Data Base	Periodo Rilevazione	Standard atteso
1	Volume nuovi pazienti	DB Ematologia	Annuale	n.a.
2	Volume pazienti in carico	DB Ematologia	Annuale	n.a.
3	Tempi di valutazione aspirato midollare	DB Ematologia	Annuale	≤ 4 gg
4	Trapianto-tempo di attecchimento	Db Nazionale Trapianti	Annuale	≤ 14 gg
5	Mortalità trapianto correlata	Db Nazionale Trapianti	Annuale	zero
6	Pz Trapiantati- degenza media N. di pazienti trapiantati che superano la degenza soglia/totale pazienti	Controllo gestione	Annuale	≤ 21 gg
7	Ricoveri urgenti/ricoveri totali (differenziato tra prima diagnosi, ricoveri successivi)	Controllo gestione	Annuale	Da definire in base allo storico
8	N° incontri multidisciplinari/mese ?	Verbali/Riassuntivo excel	Annuale	≥ 10/anno
9	Media di n.° casi per incontro?	Verbali/Riassuntivo excel	Annuale	≤ 5/incontro

INDICATORI IMMUNOTRASFUSIONALE

n.	Indicatori di Risultato	Attività Monitorata	Standard atteso
1	Numero di procedure di raccolta per ottenere un trapianto autologo	efficacia aferetica	
2	Numero medio di cellule CD34 + / immediatamente prima della prima raccolta HPC dei pazienti	adeguatezza timing di raccolta	

3	Percentuale di pazienti che richiedono mobilizzazione aggiuntiva (ad es. Plerixafor)	Appropriatezza	
4	Efficienza di raccolta percentuale media delle raccolte HPC autologhe	efficienza	
5	Concentrazione di CD34+ sul prodotto raccolto	efficienza	
6	Numero di prodotti raccolti positivi nei test microbiologici dopo la raccolta	sicurezza	
7	Incidenza di eventi avversi gravi sul prodotto/paziente	sicurezza	
8	Volume sanguigno medio dei pazienti elaborato per procedura HPC	appropriatezza metodologica	
9	Rapporto CD34 + cellula misurata / resa prevista nei casi di metodi di previsione	appropriatezza metodologica	
10	Numero medio di granulociti (PMN) in raccolte HPC autologhe espresso come PMN x 10 ⁹ per ogni singola procedura aferetica	selettività della procedura	
11	Volume medio di globuli rossi (espresso in ml) contaminante ogni raccolta di HPC autologa	selettività della procedura	

ALLEGATI

All. N.	Codice	Titolo descrittivo documento
1	Mo_NU_003	Format Consenso Informato
2	Mo_NU_004	Nulla osta Invio Referti Via email
3	Mo_NU_005	SISPAC_Check_List_SO
4	Mo_NU_008	Richiesta esenzione patologia
5	Mo_NU_009	Richiesta esenzione patologia 048
6	Mo_CAS_001	Mo_CAS_001_Presentazione_CAS_Nu
7	Mo_CAS_002	Mo_CAS_002_Delega_Ritiro_Esami_Nu
8	Mo_CAS_003	Mo_CAS_003_Scheda_Infermieristica_Nu
9	Mo_CAS_005	Delega Invio Ritiro esenzione_Nu
10	Mo_AnP_001	Modulo richieste valutazione anatomo patologica
11	Mo_AnP_002	Modulo non conformità
12	Mo_CMie_001	Collegiali MIELOMA
13	Mo_MedN_002	Modulo Prenotazione PET F FDG S. Michele - Cagliari
14	Mo_SS_PET	Modulo Prenotazione PET Sassari
15	Mo_Ema_01	Scale valutazione ematologia
16	PR-CTMO-012	Ematologia - Procedura Infusione Staminali

ALLEGATI SERVIZIO IMMUNOTRASFUSIONALE

All. N.	Codice	Titolo descrittivo documento
1	IO-CR-008	Valutazione donatore pre aferesi
2	PR-64	Procedura di convalida raccolta HPC-A
3	IO-20	Aferesi mediante CVC
4	IO-21	Aferesi mediante accessi venosi periferici
5	IO-22	Gestione del CVC al termine dell'aferesi
6	IO-23	Trasporto Unita' Aferetica Cellule Staminali al LM
7	IO-CR-001	Raccolta HPC-A
8	IO-CR-002	Preparazione Materiali Pre Raccolta
9	IO-CR-004	Montaggio Circuito Raccolta
10	IO-CR-005	Disinfezione Della Cuta
11	IO-CR-006	Programma Raccolta HPCA
12	IO-CR-007	Gestione CVC Post Raccolta HPCA
13	IO-CR-008	valutazione donatore pre aferesi
14	IO-CR-009	Deposito scadenza prodotto di raccolta aferetica
15	IO-CR-010	Pulizia e sanificazione dei locali
16	IO-CR-011	Controlli di Qualità del processo aferetico
17	MO-CR-001	Referto idoneità al prelievo di cellule staminali
18	MO-CR-002	Scheda Valutazione Pre-Aferesi
19	MO-CR-003	Raccolta HPC-A
20	MO-CR-004	Consegna Unità HPC-A
21	MO-CR-005	Consenso informato leucaferesi autologo