

GAMMAPATIE MONOCLONALI

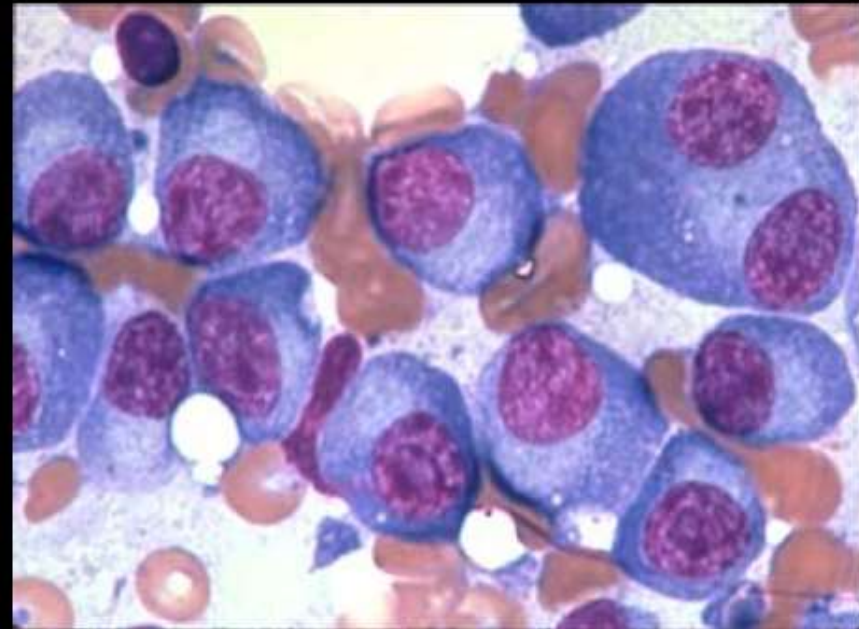
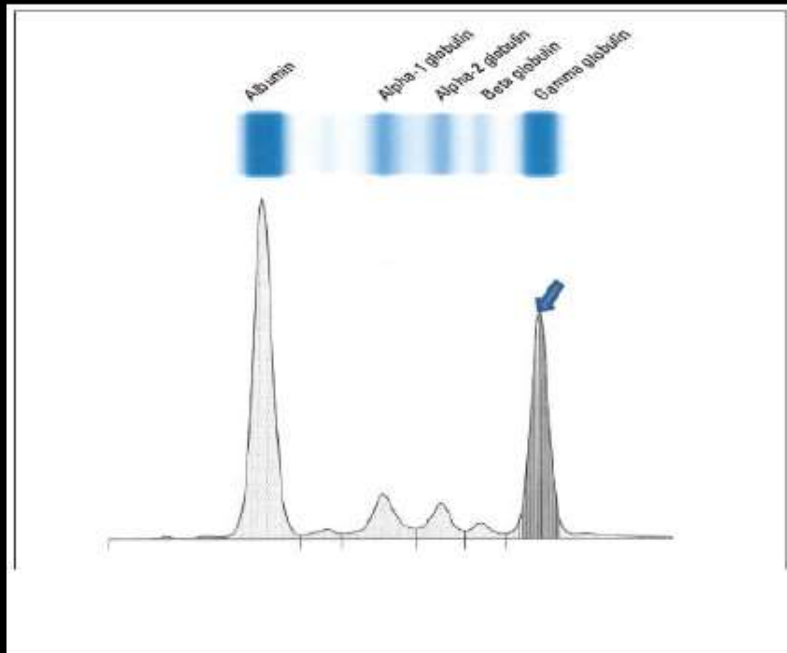
**MALATTIE DEI LINFOCITI B CARATTERIZZATE
DALLA PROLIFERAZIONE DELLE CELLULE CHE
PRODUCONO GLI ANTICORPI E DALLA SINTESI
E SECREZIONE DI UNA IMMUNOGLOBULINA
OMOGENEA MONOCLONALE**

Clinical Case

- 52 years-old man
- Asymptomatic.
- Routine analysis
- **Elevated total serum proteins (10.2 g/dL) with normal albumin**
- Hemogram and biochemistry normal

Clinical Case

- 52 years-old man
- Asymptomatic.
- Routine analysis
- **Elevated total serum proteins (10.2 g/dL) with normal albumin**
- Hemogram and biochemistry normal



MGUS/SMM/MM: diagnostic criteria

	Monoclonal Gammopathy of uncertain significance (MGUS)	Smouldering Multiple Myeloma (SMM)	Symptomatic Multiple Myeloma
Monoclonal component	< 3 g/dL serum AND	≥ 3 g/dL serum AND/OR	Present (serum/urine) AND
Bone Marrow Plasma Cells (%)	< 10% AND	10-60% AND	> 10% ^b AND
Myeloma-defining event	Absent	Absent	Present

Hypercalcaemia: serum calcium >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) higher than the upper limit of normal or >2.75 mmol/L (>11 mg/dL)

Renal insufficiency: creatinine clearance <40 mL per min† or serum creatinine >177 µmol/L (>2 mg/dL)

Anaemia: haemoglobin value of >20 g/L below the lower limit of normal, or a haemoglobin value <100 g/L

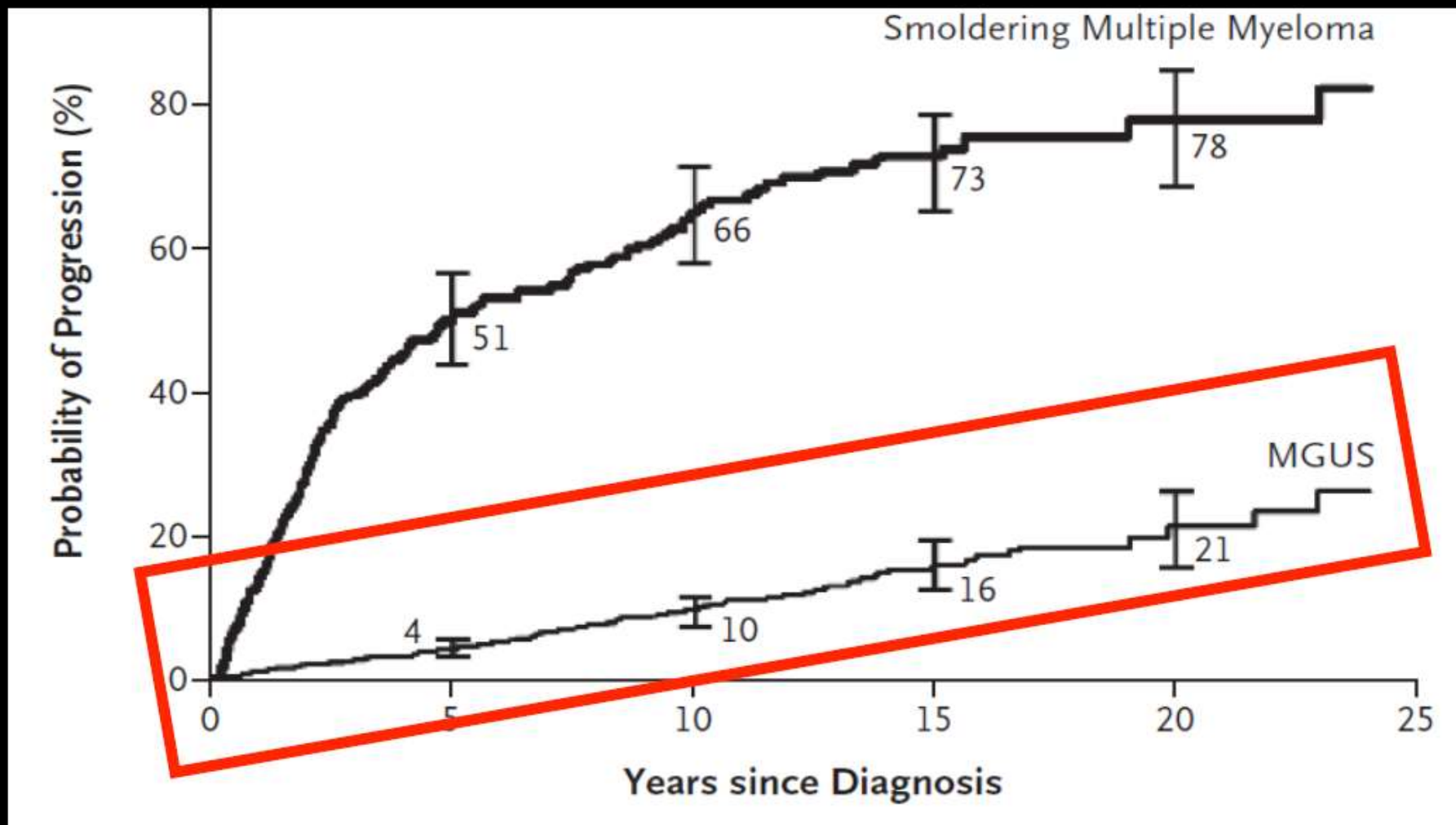
Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT‡

Concomitant diseases that can mimic MM:

- Increase of serum Cr due to diabetes or hypertension
- Anemia due to iron-vitamin deficiency, chronic disease,..

- Diffuse osteoporosis
- Hyperparathyroidism
- Single asymptomatic bone lesion

MGUS: Risk of progression to MM

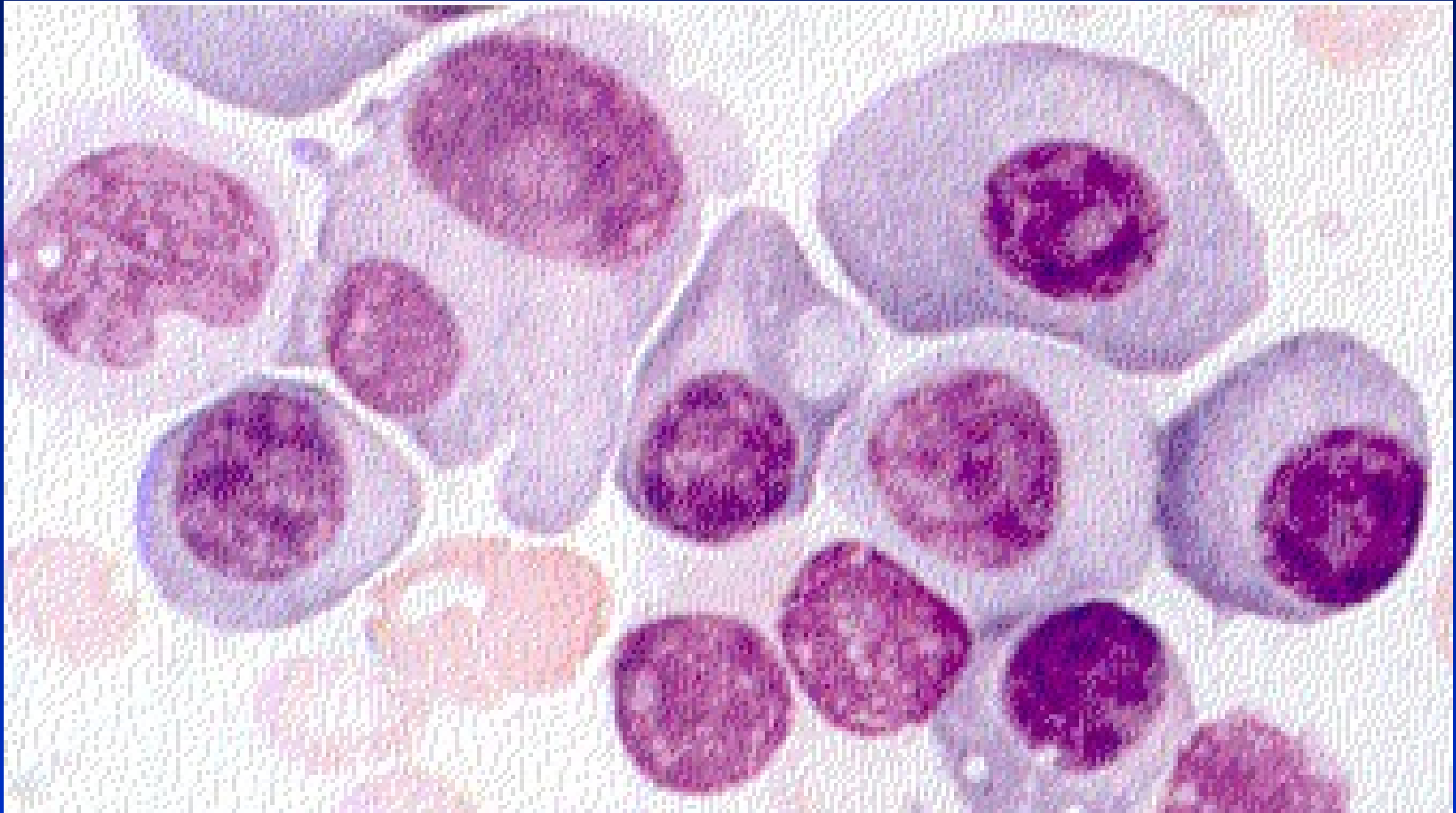


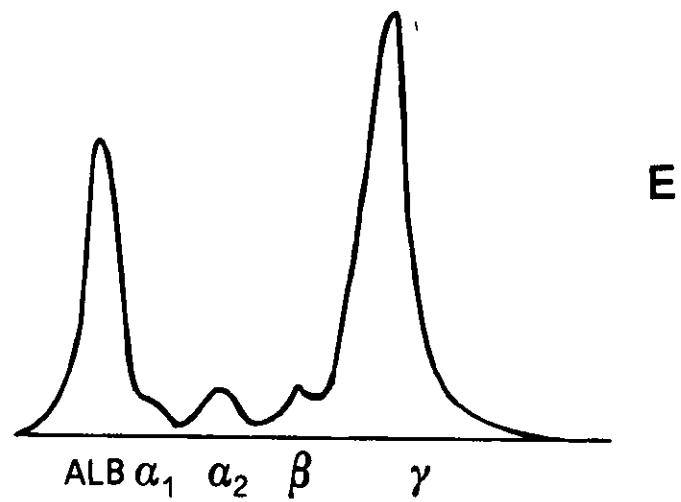
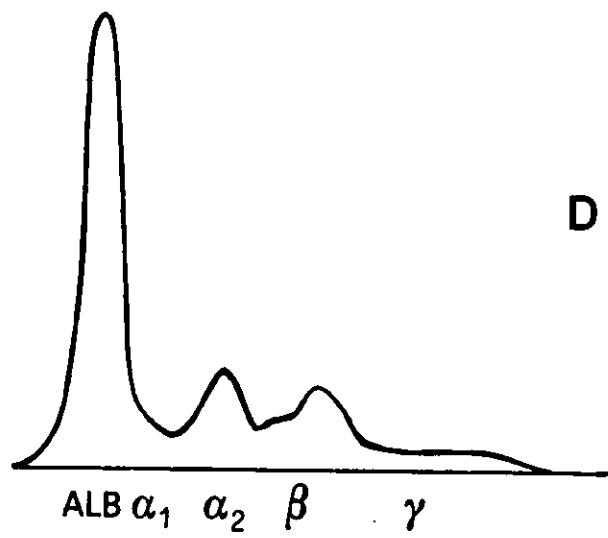
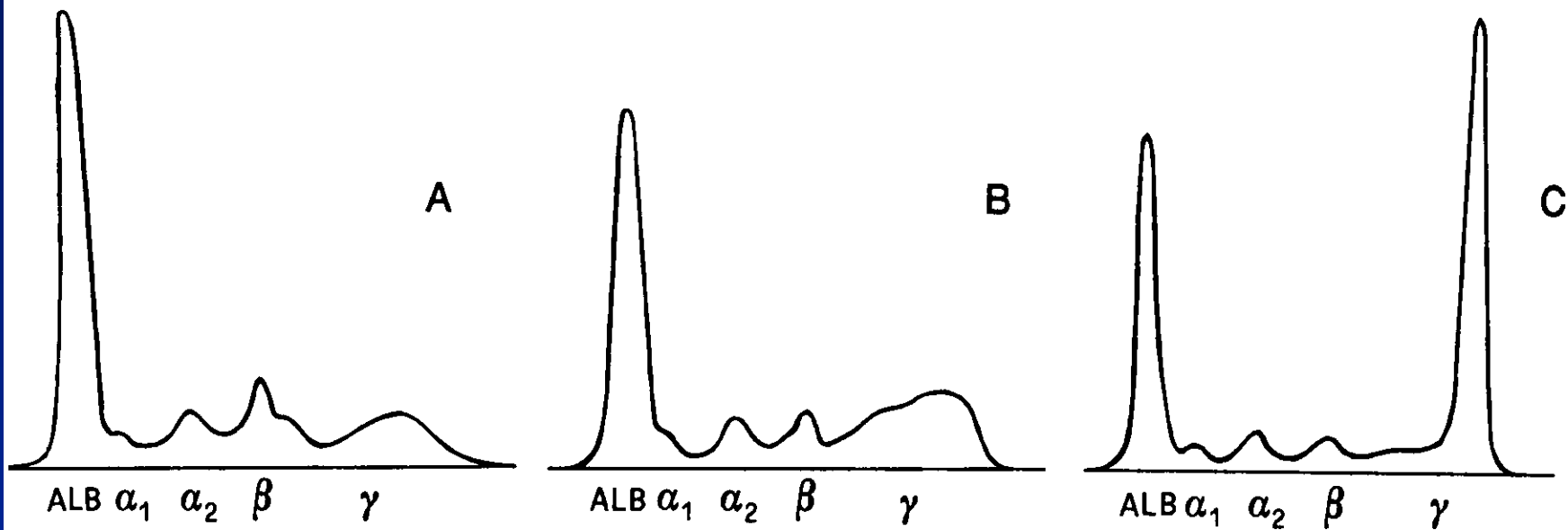
Is possible to evaluate the risk of progression?

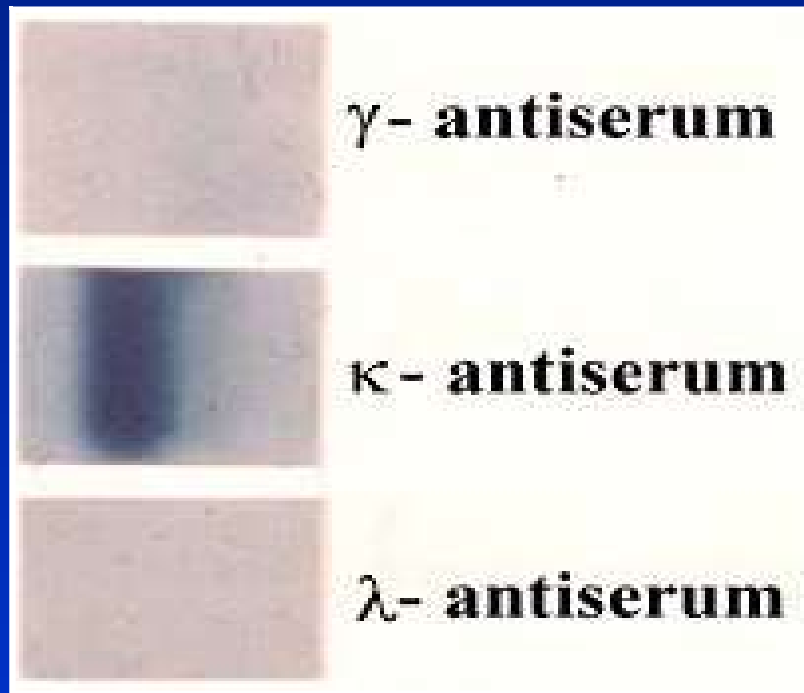
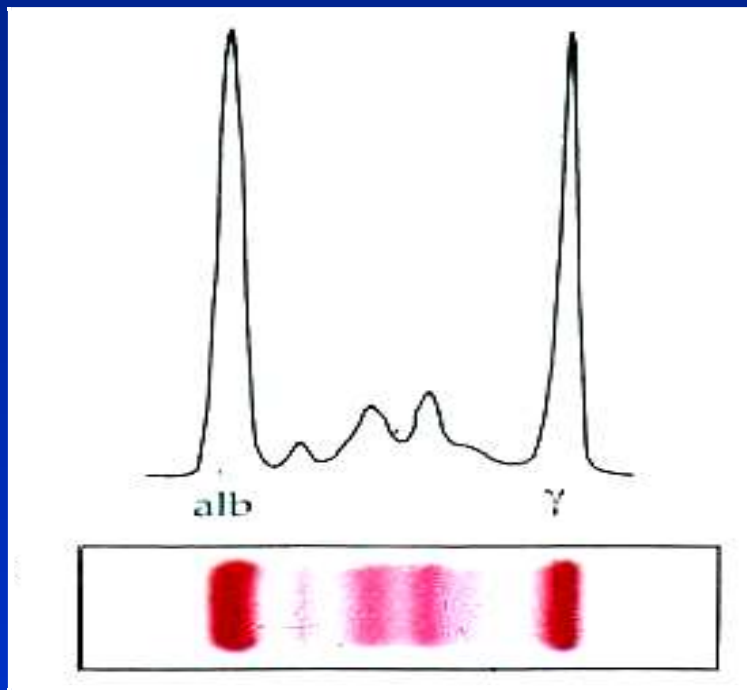
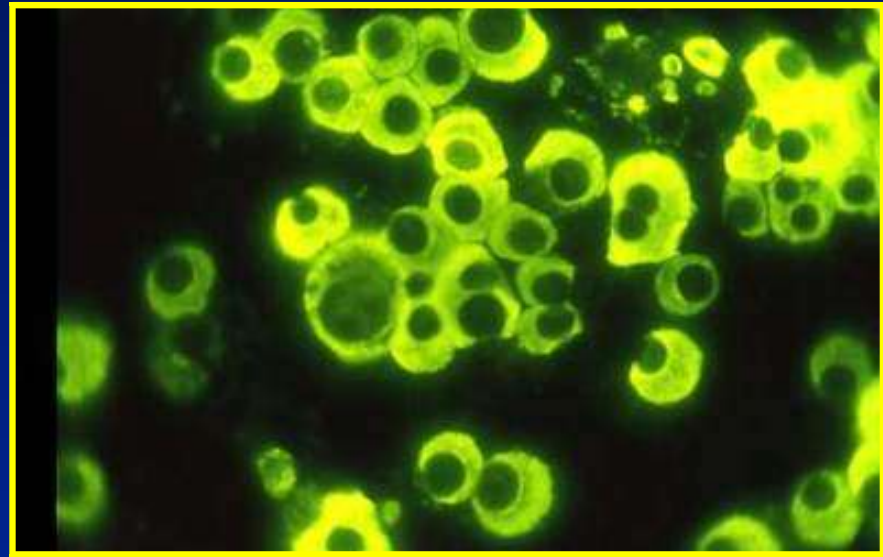
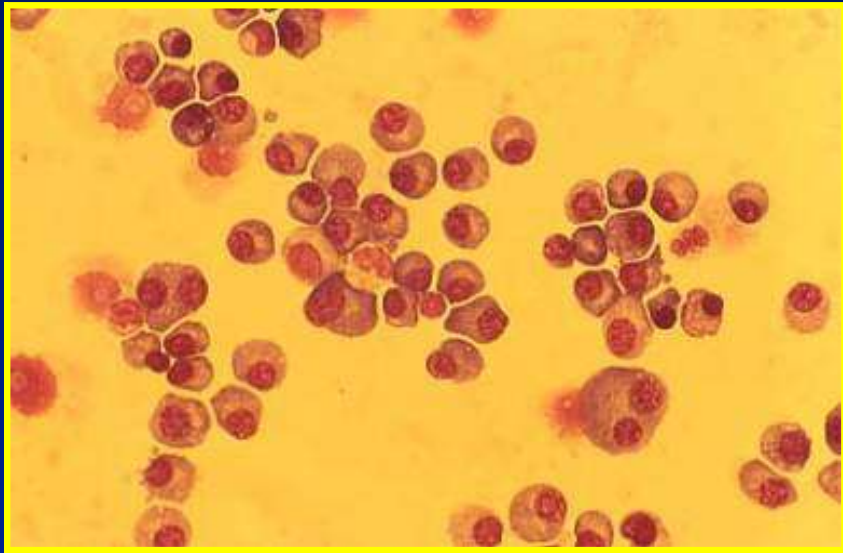
CLASSIFICATION OF PLASMA CELL PROLIFERATIVE DISORDERS

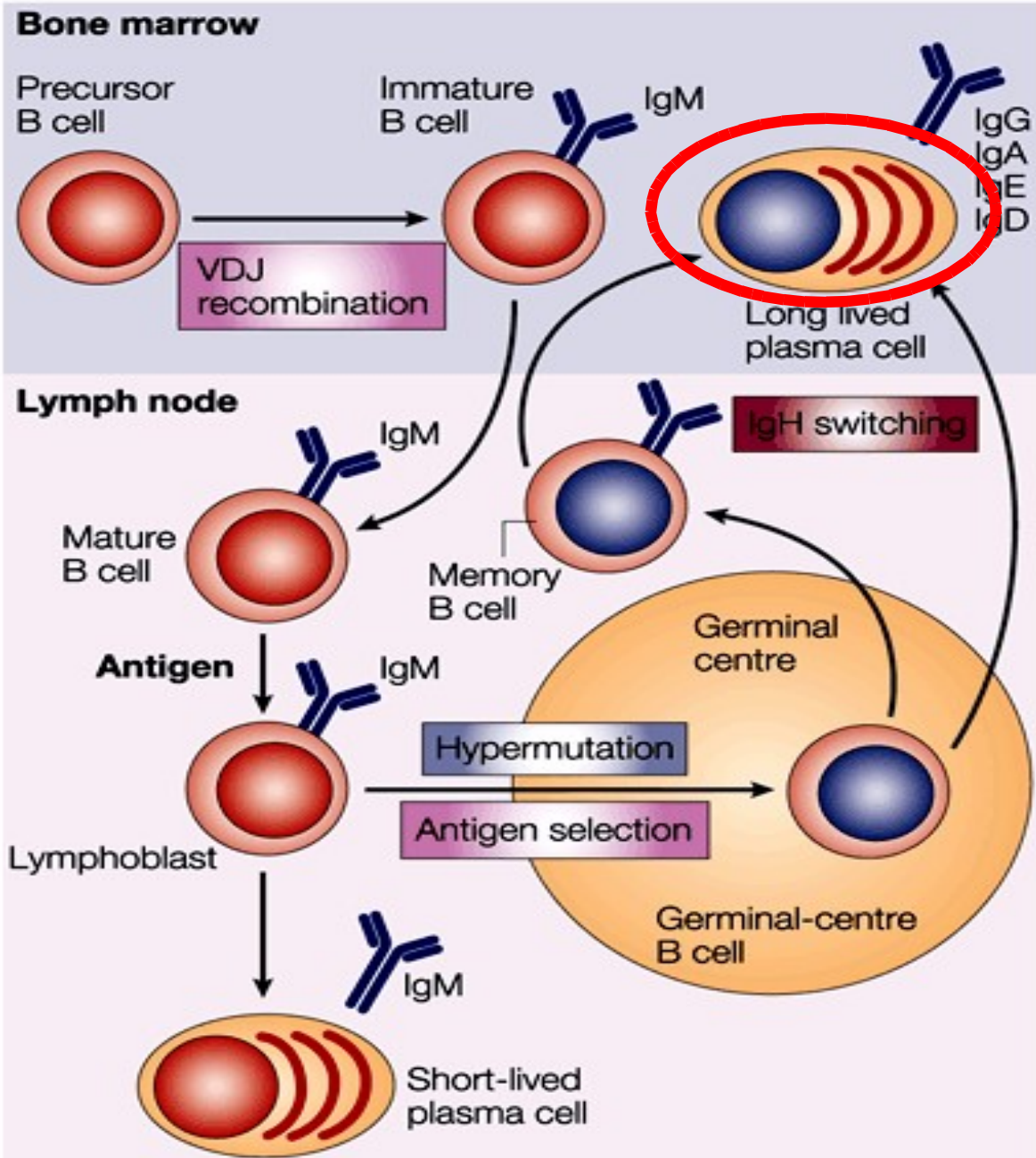
- **MONOCLONAL GAMMOPATHIES OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE**
- **MULTIPLE MYELOMA**
- **PLASMACYTOMA**
- **WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA**
- **HEAVY - CHAIN DISEASES**
- **CRYOGLOBULINEMIA**
- **PRIMARY AMYLOIDOSIS**

MIELOMA MULTIPLO





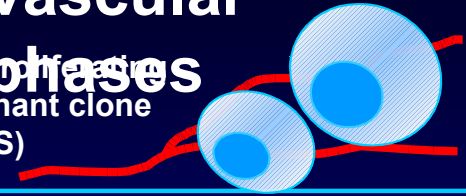




Multiple Myeloma: Angiogenesis and Progression

Avascular phases

Non-malignant clone (MGUS)

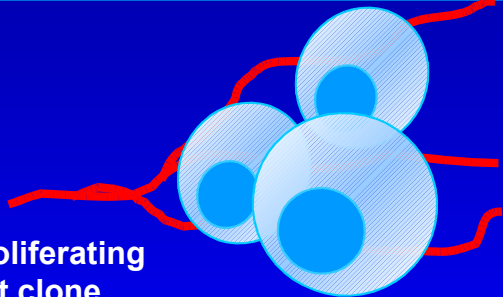


Primary Ig translocations and chromosomal instability

Activation of oncogenes and inactivation of tumor-suppressor genes

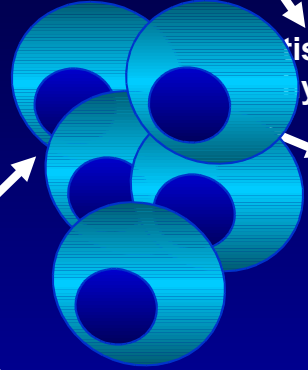
Secondary Ig translocations and chromosomal instability

Lowly-proliferating malignant clone (smouldering myeloma)



Angiogenic switch

Proliferation



Tissue hypoxia

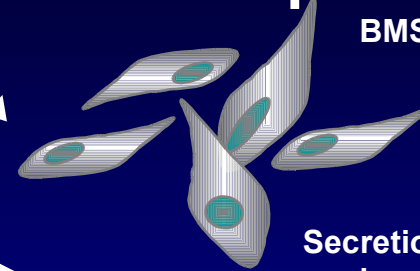
VEGF

Recruitment Activation

Secretion of angiogenic cytokines: VEGF, FGF-2, HGF/SF, Ang-1, IL-6

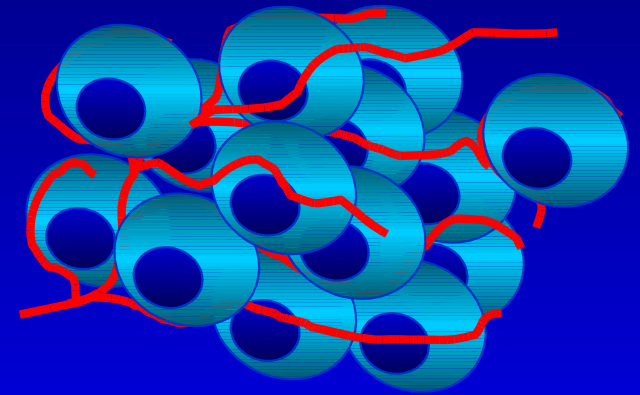
Vascular phase

BMSC



Secretion of angiogenic cytokines

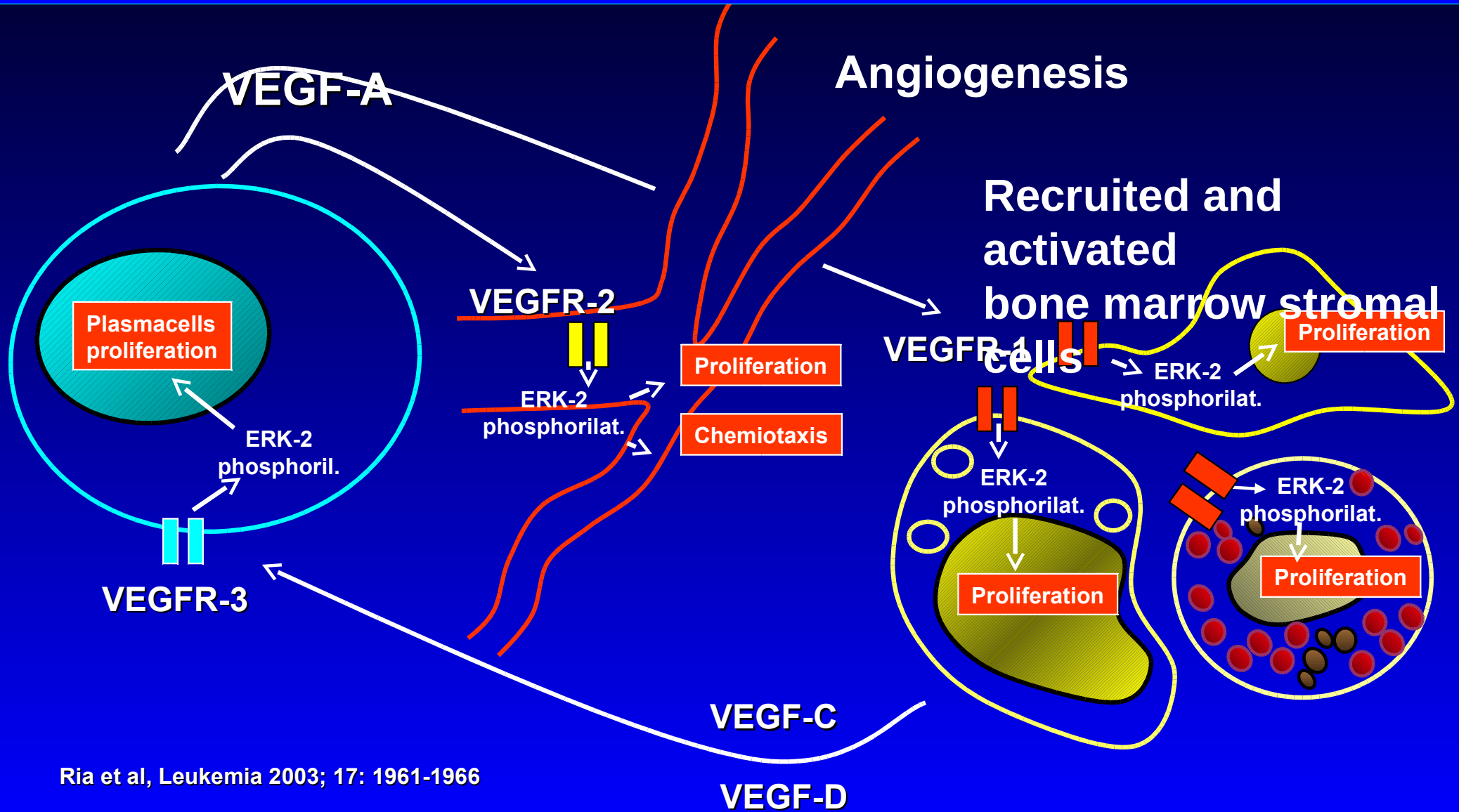
Angiogenesis



Proliferating malignant clone
MULTIPLE MYELOMA

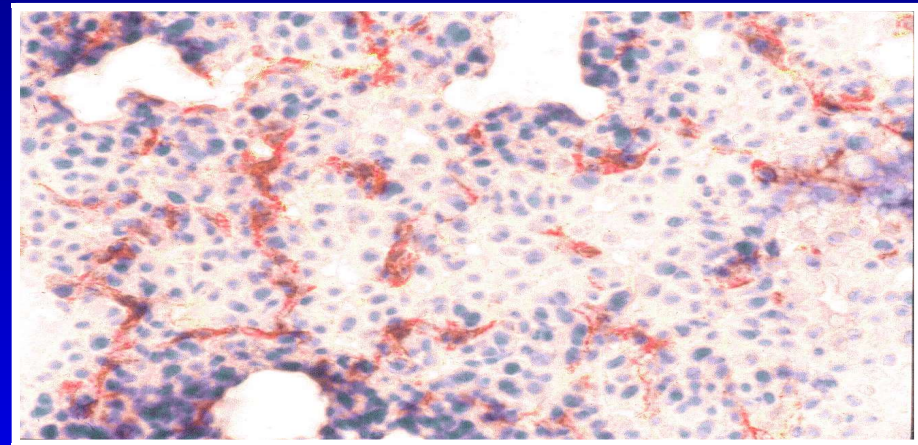
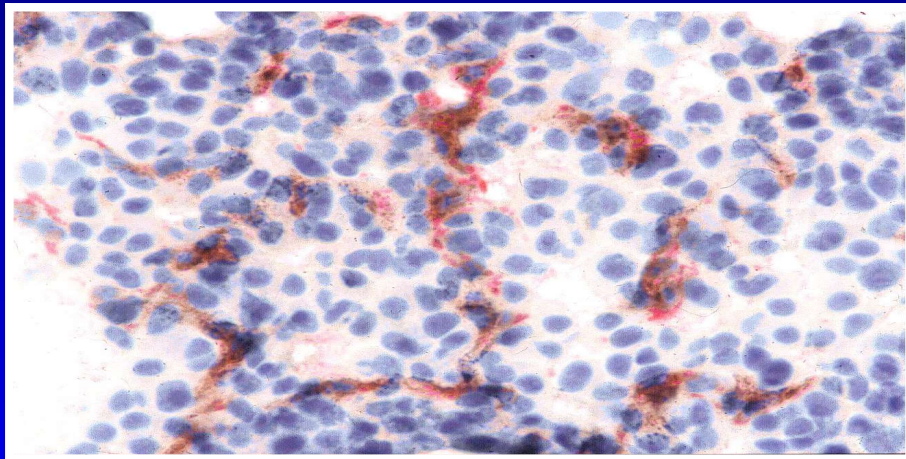
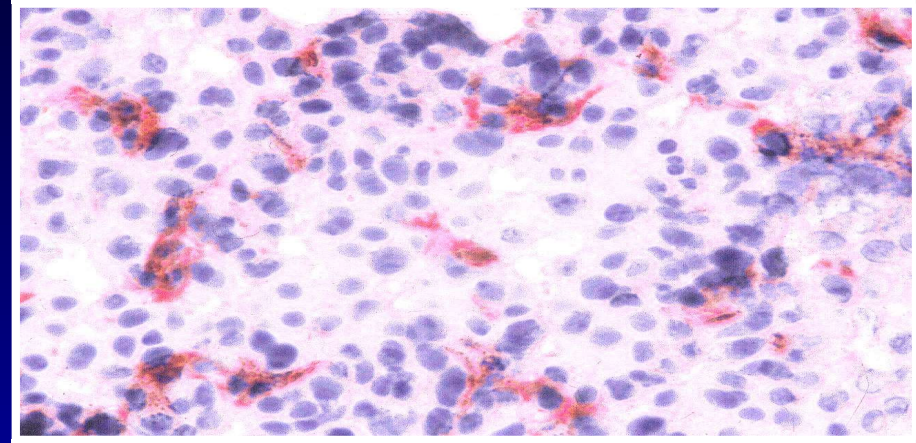
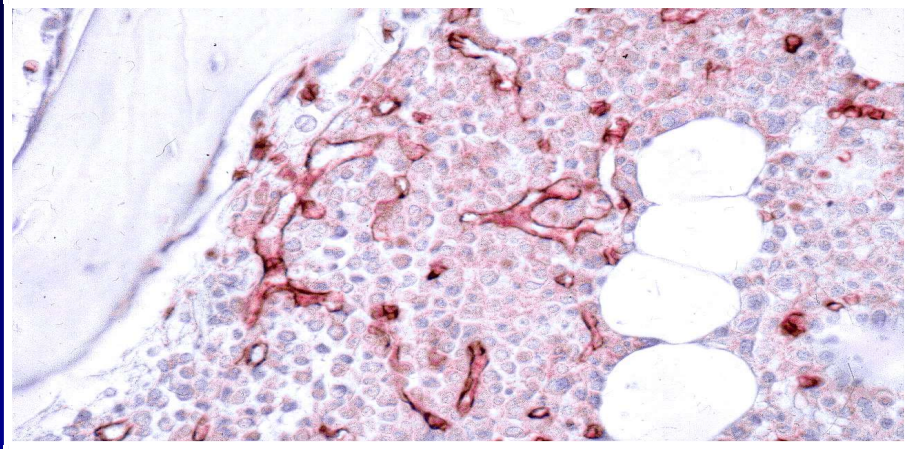
VEGF paracrine loop: plasmacells, endothelial cells, residual stromal cells.

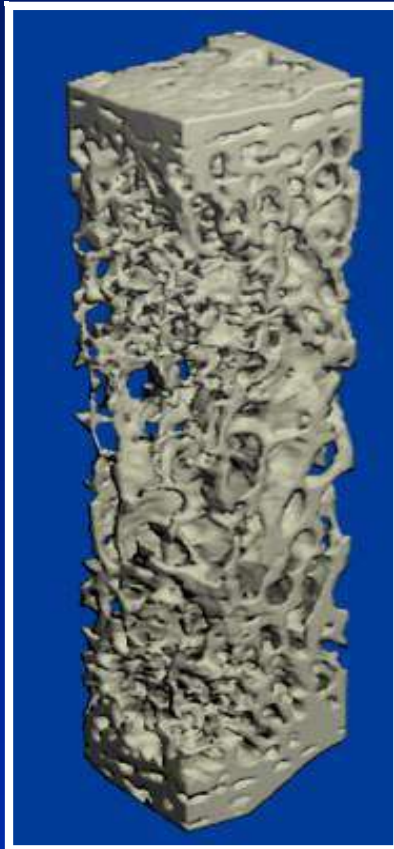
Induction of angiogenesis and plasmacells growth in patients with MM



Bone marrow angiogenesis in patients with active multiple myeloma

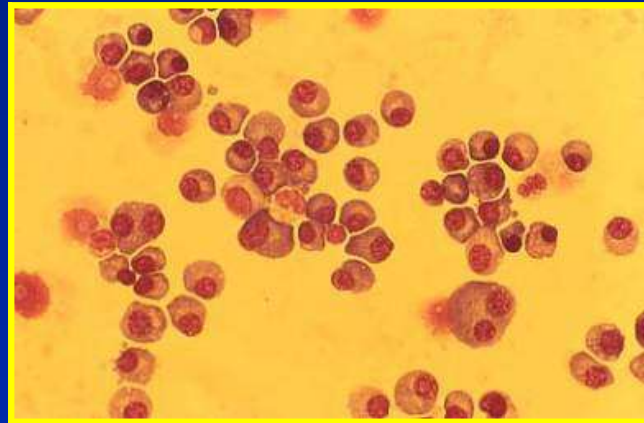
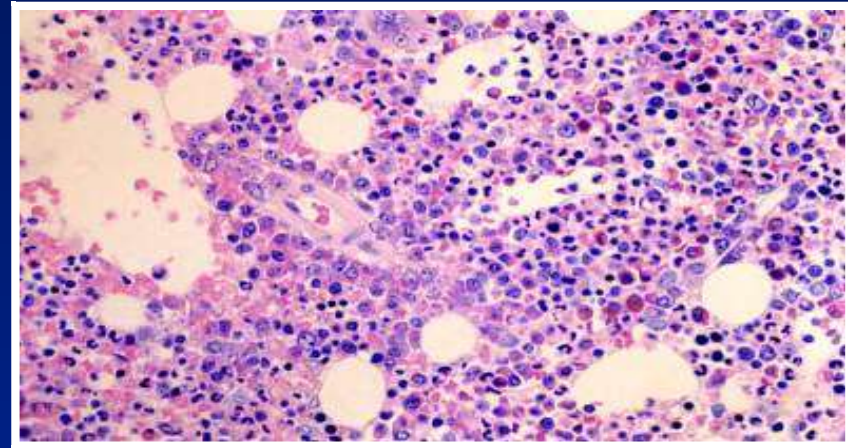
Isolated or clustered FVIII-RA positive-endothelial cells





OSSO:

- matrice ossea (trabecole)
- osteoclasti
- osteoblasti
- osteociti

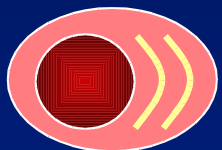
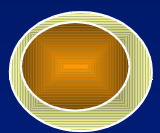


MIDOLLO OSSEO

- cellule emopoietiche
- vasi
- cellule stromali
 - adipociti
 - fibroblasti
 - macrofagi
 - mastociti
- matrice extracellulare

B linfocita
CG

Long-lived PC



MGUS

smoldering
myeloma

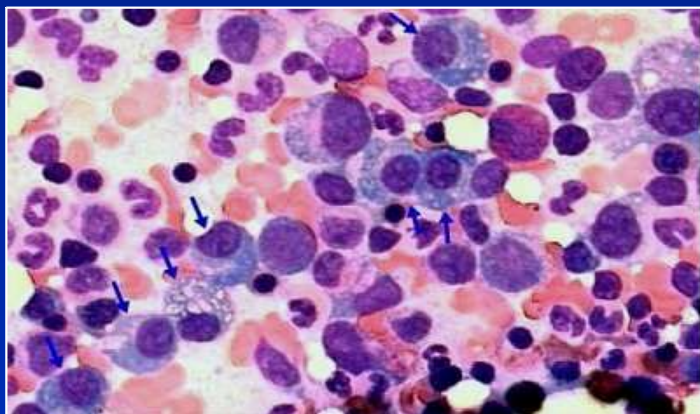
symptomatic
myeloma
intramedullary

symptomatic
myeloma
extramedullary

instabilita' genetica

alterazioni genetiche

microambiente



- homing delle PC nel midollo
- paracrinia
 - sopravvivenza*
 - differenziazione*
 - proliferazione*
- angiogenesi
- osteoclastogenesi
- inibizione osteogenesi

sistema immunitario

interazione diretta
interazione indiretta

Adapted from
Nature Reviews - Cancer 2. 177-189, 2002

Table 4. Multiple Myeloma Risk Stratification

Standard risk

Hyperdiploidy

t(11;14)

t(6;14)

Intermediate risk

t(4;14)

Deletion 13

Hypodiploidy by conventional karyotyping

High risk

Deletion 17q13

t(14;16)

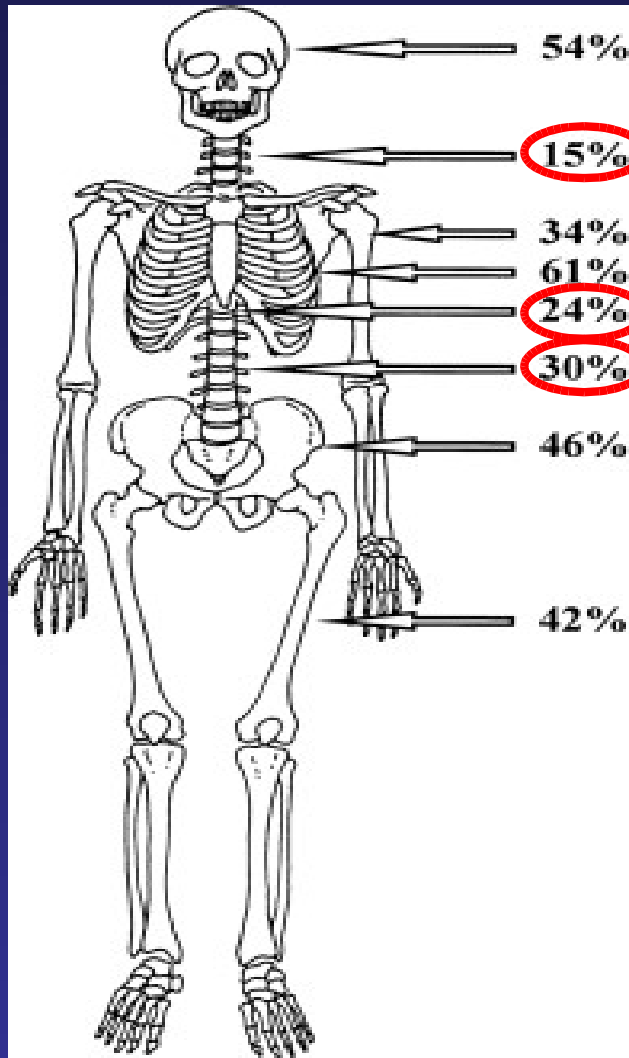
t(14;20)

High-risk gene expression profiling signature

MIELOMA MULTIPLO CLINICA

- **INTERESSAMENTO APPARATO SCHELETRICO**
- **INSUFFICIENZA RENALE**
- **MORBILITA' INFETTIVA**
- **IPERCALCEMIA**
- **MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE**
- **SINDROME DA IPERVISCOBITA'**

Malattia ossea nel MM



	1960-1970	1985-1998
Nr pazienti	869	1027
Osteoporosi	6%	4%
Osteolisi	13%	27%
Fratture	60%	48%
Negativo	21%	21%

Kyle et al, Mayo Clinic Proceedings 1975 e 2003

MM: caratteristiche cliniche all' esordio

Età > 40 aa	98%
Proteinuria	88%
Lesioni scheletriche	79%
Dolori scheletrici	68%
Anemia	62%
Insufficienza renale	55%
BJ proteinuria	49%
Ipercalcemia	30%
Ipogammaglobulinemia	9%

MALATTIA OSSEA NEL MIELOMA MULTIPLO

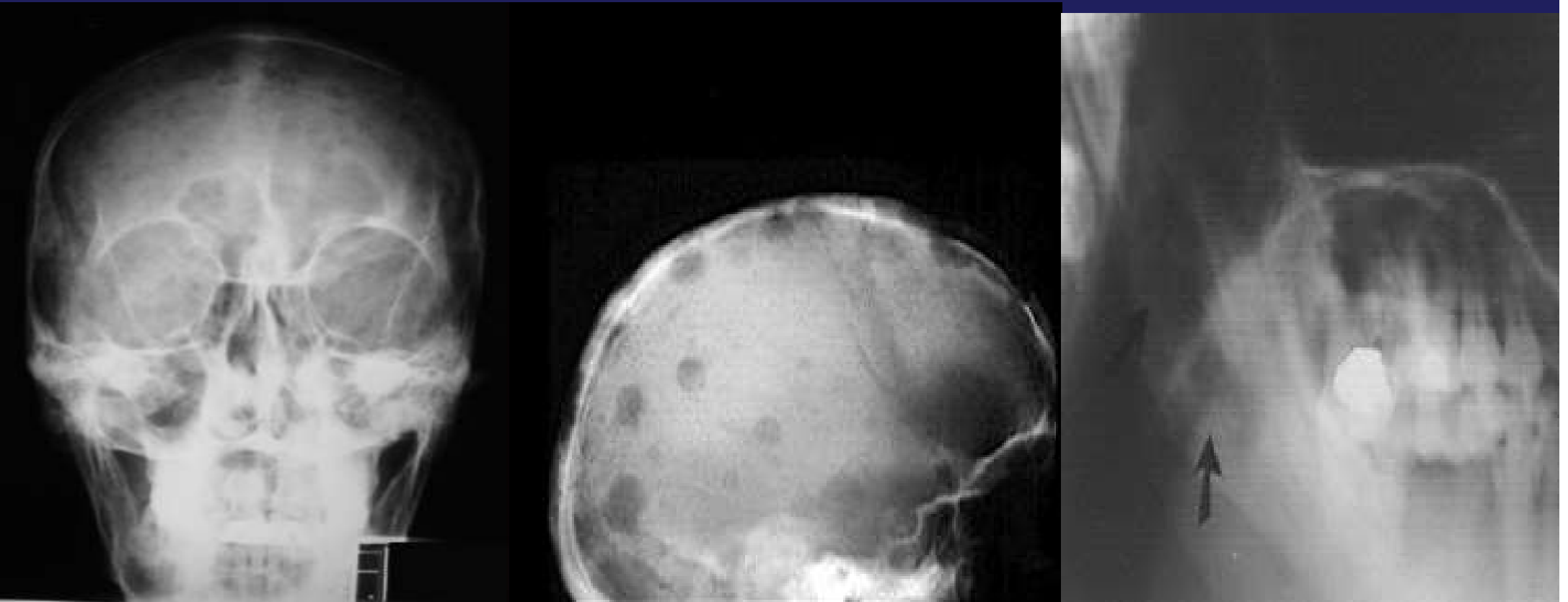
**ALLA DIAGNOSI DI MM PRESENTE NEL 60-80%
DEI PAZIENTI**

- **LESIONI OSTEOLITICHE 80 – 85%**
- **OSTEOPOROSI DIFFUSA 10 – 15%**
- **LESIONI OSTEOSCLEROTICHE 3%**

**PUO' PROGREDIRE ANCHE NEI PAZIENTI
RESPONSIVI ALLA CHEMIOTERAPIA**

Malattia ossea nel MM

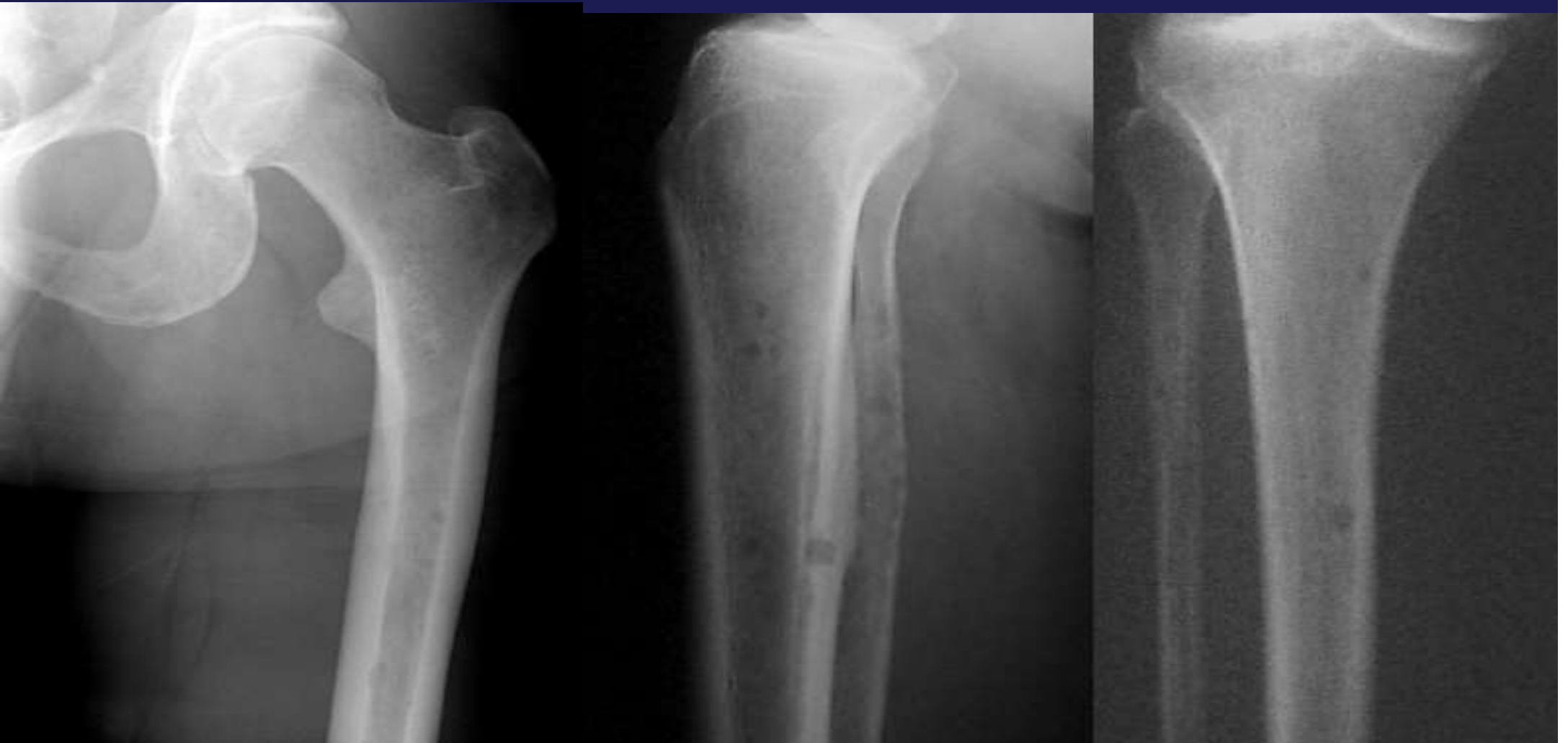
L'aspetto radiologico è caratterizzato da: osteolisi piccole, multiple, a margini netti (a stampo), di dimensioni uniformi. ASSENZA DI FENOMENI DI OSTEOTRASCIAZIONE REATTIVA.



Lesioni osteolitiche multiple, tondeggianti, regolari, a livello delle ossa del cranio. Localizzazione mandibolare.



Malattia ossea nel MM



Tipiche lesioni osteolitiche a femore, tibia e perone

Malattia ossea nel MM

- Nel rachide l'accrescimento di tipo infiltrativo e lo spessore cospicuo della spongiosa vertebrale spiegano il segno radiologico della diffusa osteopenia, talora così marcata da arrivare al collasso vertebrale;
- a volte si apprezzano lacune osteolitiche che interessano sia i somi che i peduncoli vertebrali;
- talvolta si osservano sconfinamenti al di fuori dei metameri colpiti, con masse paravertebrali.



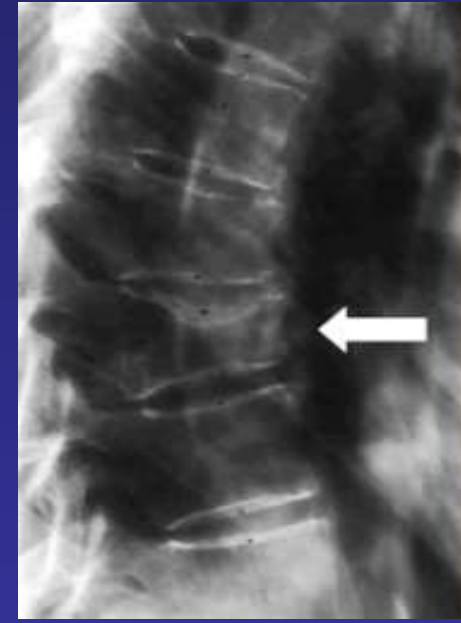
Compressione midollare nel MM

- Il 10-20% dei pazienti sviluppa sintomi da compressione midollare o della cauda
- nel 5% dei pazienti la compressione midollare è la prima manifestazione di malattia
- il meccanismo della compressione è di tipo epidurale

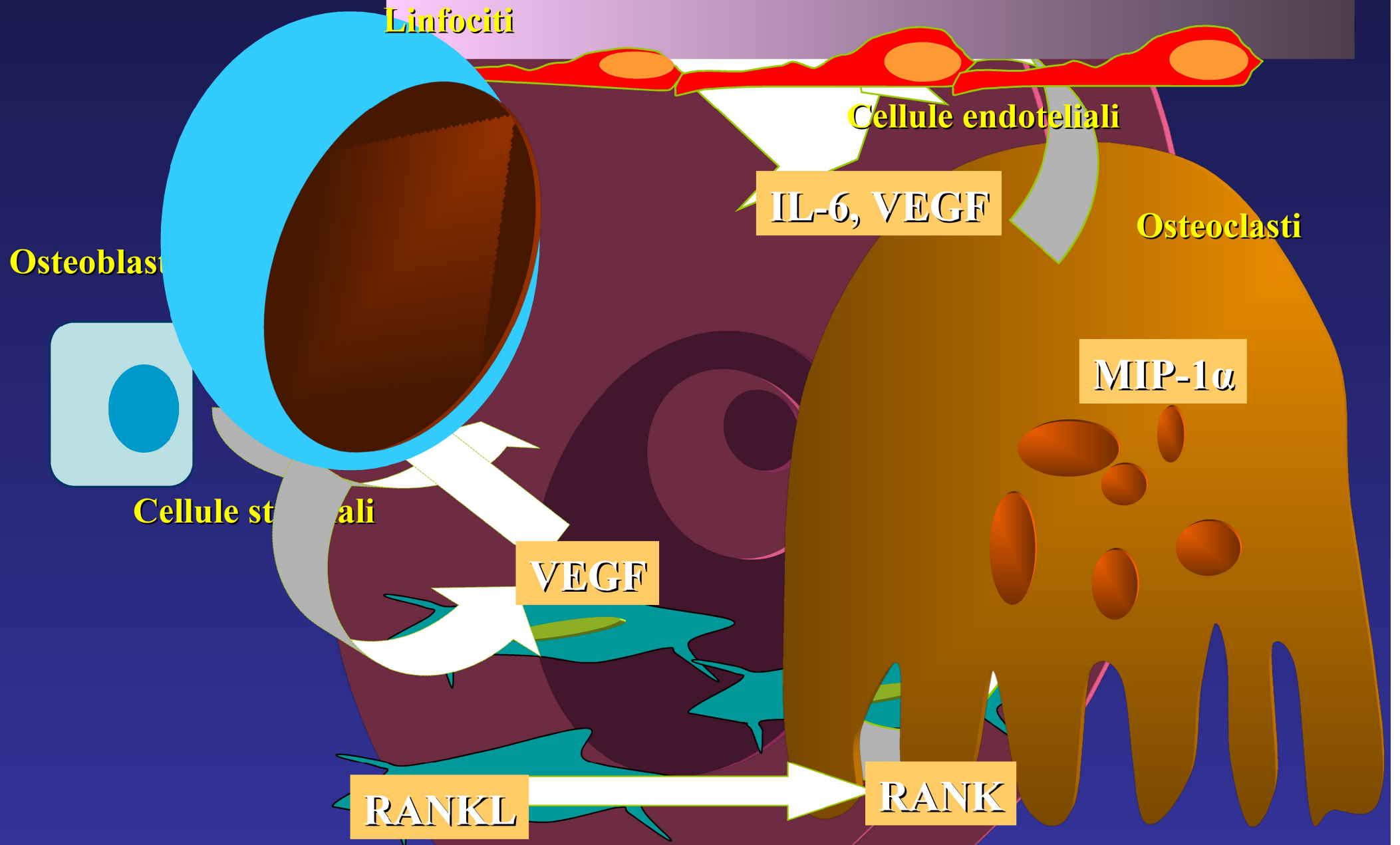


Fratture patologiche nel MM

- Si presentano nel 54% dei pazienti alla diagnosi;
- la frattura patologica può avvenire senza nessun trauma o per minime sollecitazioni meccaniche (movimenti bruschi o colpi di tosse);
- nella maggior parte dei casi causate da lesioni osteolitiche.

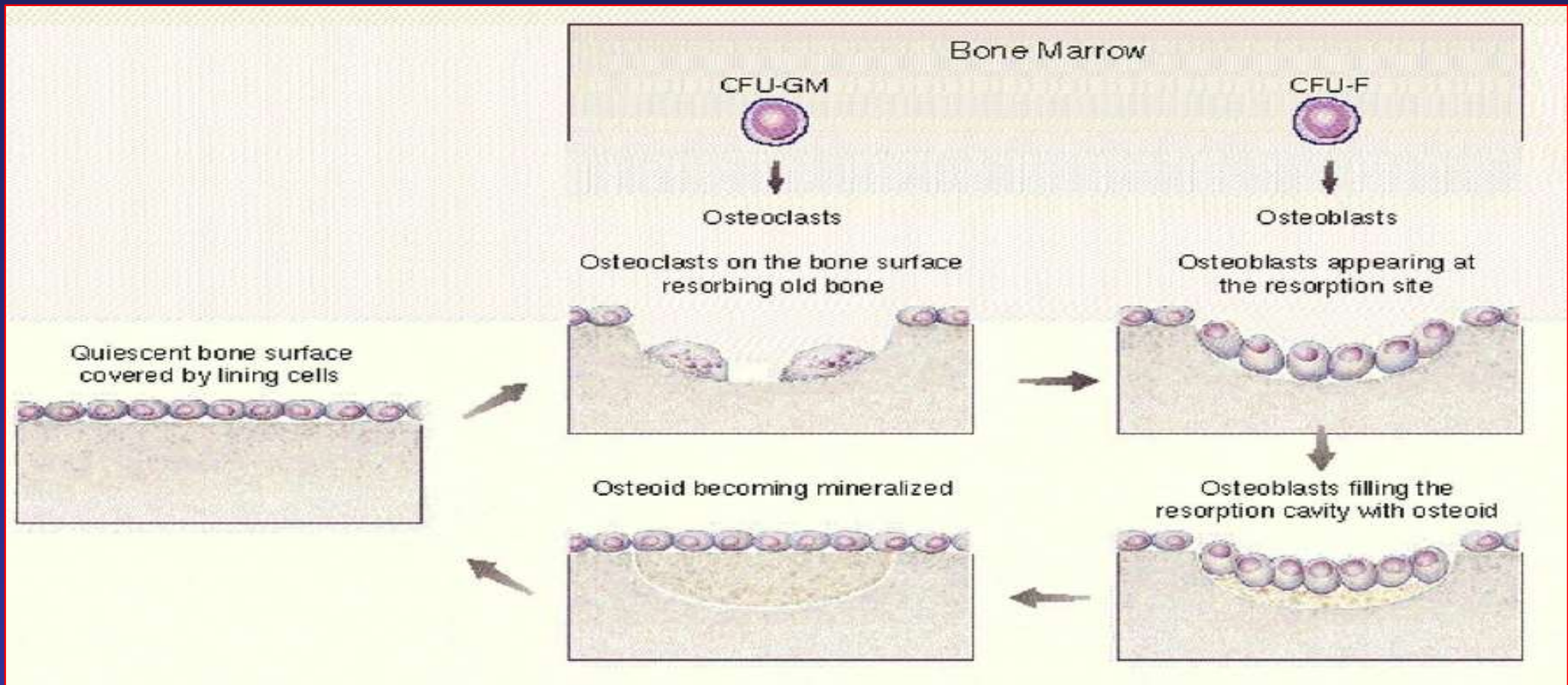


IL MICROAMBIENTE MIDOLLARE



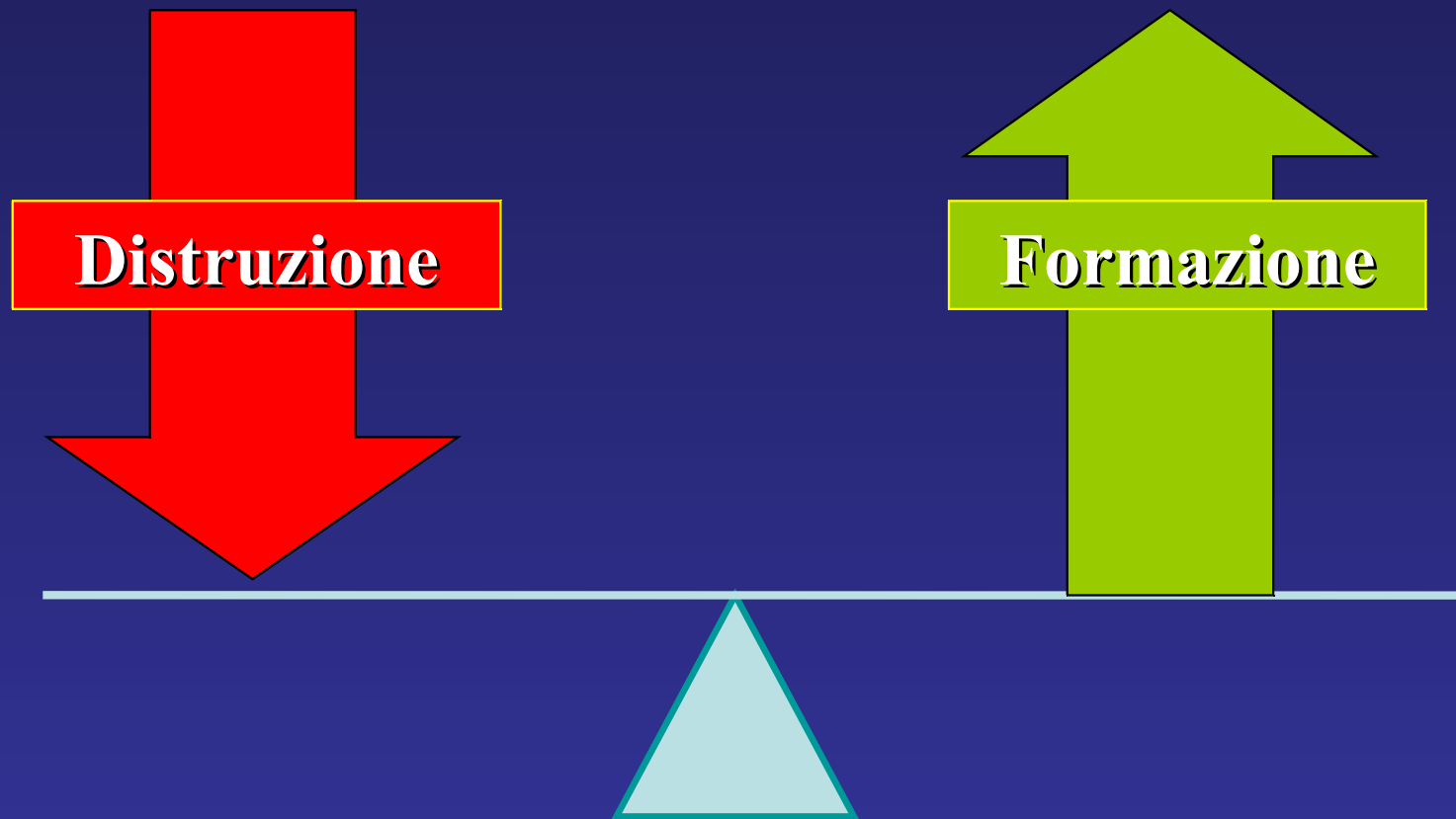
Fisiopatologia del rimodellamento osseo

- ❑ Il tessuto osseo si rinnova molte volte nel corso della vita;
- ❑ gli **osteoblasti-osteociti** sono le cellule che producono la matrice proteica (osteoide) che poi calcifica e sono responsabili della formazione di osso nuovo;
- ❑ gli **osteoclasti** sono cellule multinucleate di derivazione monocitaria che distruggono l'osso invecchiato



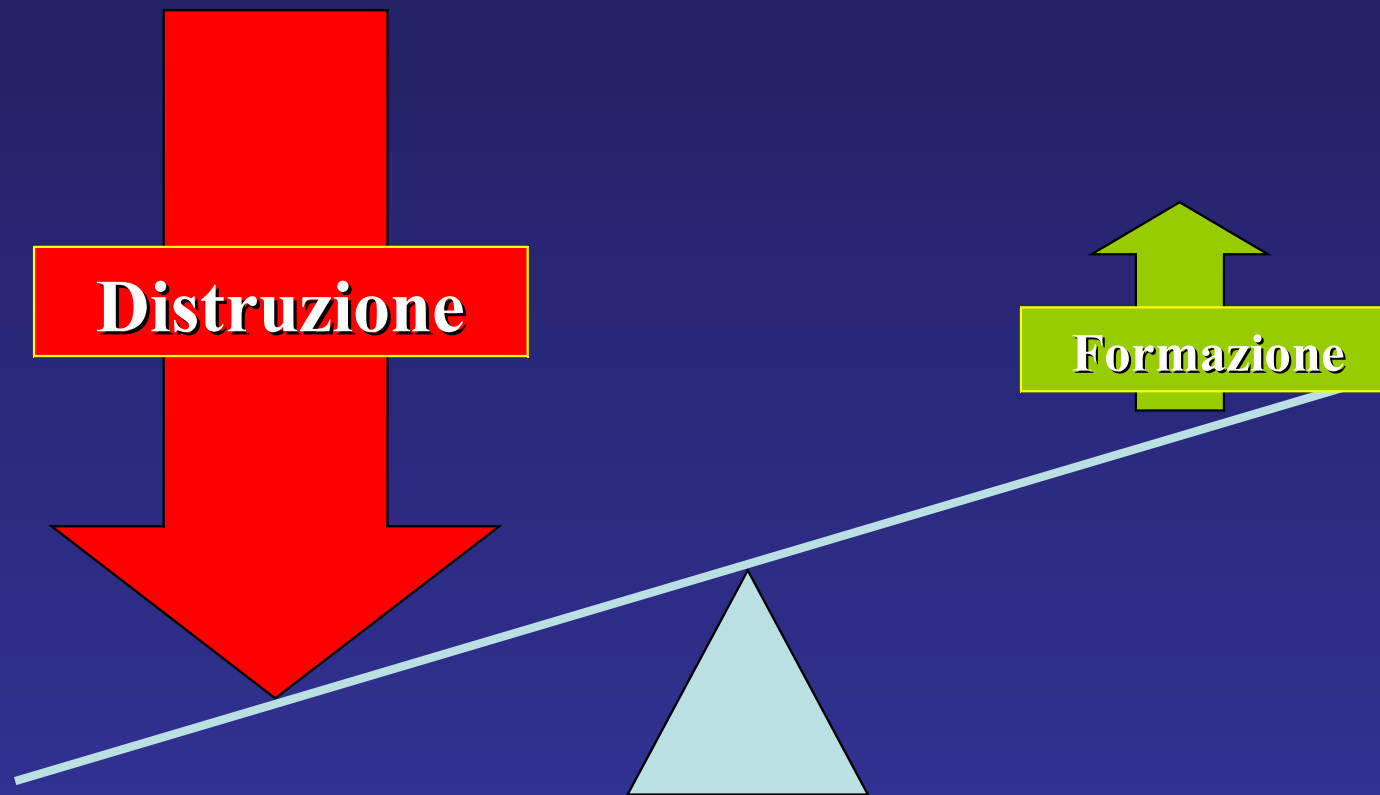
OMEOSTASI DEL RIMODELLAMENTO OSSEO

Nell' osso normale c'è equilibrio fra:



OMEOSTASI DEL RIMODELLAMENTO OSSEO

Nella malattia ossea mielomatosa c'è marcato sbilanciamento :



Rimaneggiamento osseo nel MM

- ❑ Le lesioni osteolitiche derivano da un' **aumentata attività degli osteoclasti associata ad una ridotta neoformazione di osso**;
- ❑ Il riassorbimento osseo si verifica **in aree adiacenti alle cellule mielomatose** e non nelle aree di midollo normale;
- ❑ I **mediatori** di questo processo sono **prodotti dalle cellule mielomatose e dalle cellule stromali**

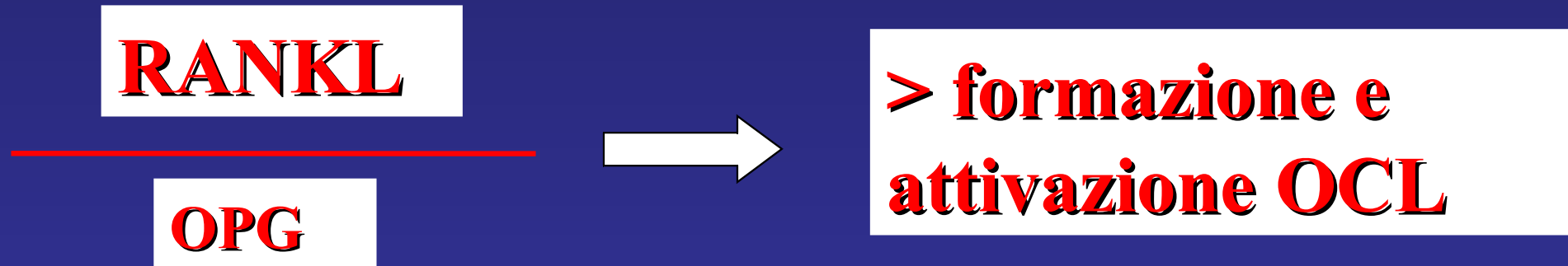
MEDIATORI DEL RIASSORBIMENTO OSSEO

- **RANK**: recettore espresso sugli osteoclasti, attivante NFkB
- **NFkB**: fattore di attivazione osteoclastica
- **RANKL**: ligando di RANK, prodotto da cellule stromali ed osteoblasti
- **OPG (osteoprotegerina)**: recettore non funzionale, che blocca RANKL e pertanto inibisce formazione e attivazione osteoclastica (prodotto da cellule stromali e osteoblasti).
- **MIP-1 α** : prodotta dalle plasmacellule incrementa le interazioni con le cellule stromali con conseguente aumento di IL-6 e RANKL
- **OAFs (osteoclast activating factors)**: stimolano il riassorbimento osseo mediante l'attivazione osteoclastica

Segnale RANK/RANKL/OPG

Il bilancio nella produzione di OPG e di RANKL è considerato il principale determinante del numero e dell'attività degli osteoclasti (OCL) e rappresenta la via finale comune alla maggior parte dei fattori locali e sistemici stimolanti il riassorbimento osseo

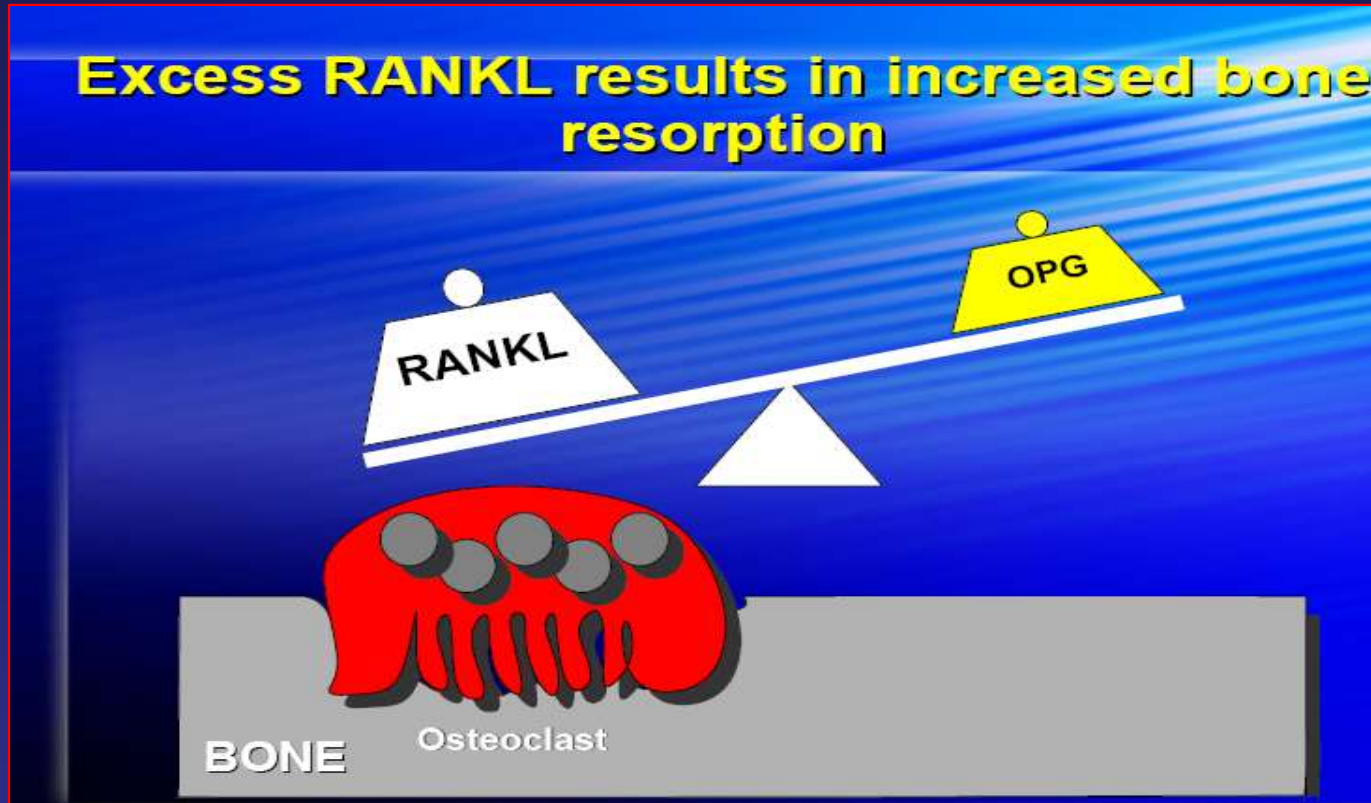
Nel MM esiste sbilanciamento fra produzione di RANKL e di OPG (\uparrow RANKL e \downarrow OPG)



Blood 101: 2094-2098, 2003

RANKL and osteoprotegerin in myeloma bone disease.

Sezer O, Heider U, Zavrski I, Kuhne CA, Hofbauer LC



Br J Haematol 116: 278-90, 2002

Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment to induce osteoclastogenesis and is dependent on osteoclast activity.

Yaccoby S, Pearse RN, Johnson CL, Barlogie B, Choi Y, Epstein J

TECNICHE DI IMAGING

- RADIOLOGIA TRADIZIONALE
- TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA
- RISONANZA MAGNETICA

PET (Positron Emission Tomography)

- Metodica diagnostica che si avvale dell'uso di radiofarmaci marcati con radioisotopi emittenti positroni
- Consente di studiare la crescita tumorale in vivo mediante radiofarmaci che si incorporano nei processi fisiopatologici (glicolisi anaerobica, sintesi proteica e metabolismo acidi grassi)
- Il vantaggio dei radiofarmaci PET, rispetto ai traccianti della medicina nucleare convenzionale, è quello di poter utilizzare molecole che sono riconosciute nei processi metabolici come substrati naturali, senza alterare il normale metabolismo cellulare
- Tecnica di IMAGING FUNZIONALE (rivela aree di anormale attività mentre la localizzazione anatomica non è così precisa)

Caratteristiche fisiche dei radioisotopi impiegati nella PET

Radio nuclide	T $\frac{1}{2}$ min	Emissione $\beta\%$	Energia β	Energia Fotone	Range $\beta+$
^{18}F	110	96.9	0.63	0.511	2.4
^{11}C	20.4	99.8	0.96	0.511	4.1
^{15}O	10	99.9	1.72	0.511	7.3
^{13}N	2.07	100	1.19	0.511	5.1

La tabella riassume i radionuclidi più frequentemente utilizzati nell'ambito PET. Non a caso, ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N e ^{15}O hanno la grossa attrattiva di essere isotopi di elementi comunemente presenti nelle molecole organiche.

^{18}F -FDG: tracciante più utilizzato nella diagnostica PET con specificità variabile in base alla patologia. Indicatore indiretto della proliferazione cellulare

18F-FDG

E' un analogo del glucosio con un atomo di fluoro al posto del gruppo -OH in posizione C₂. Iniettato e.v. **entra** nelle cellule, viene **fosforilato** a ¹⁸F-FDG-6P (esochinasi) e non ulteriormente metabolizzato



Per la carica negativa, il ¹⁸F-FDG-6P **non può uscire** dalla cellula e, quindi, non torna nel circolo sanguigno, ma **si accumula** nelle cellule in proporzione alla velocità di fosforilazione del glucosio esogeno e alla sua utilizzazione da parte del tessuto. Accumulo maggiore si ha nei tessuti con intensa **attività glicolitica (neoplasie)**.

Value of FDG PET in the Assessment of Patients with Multiple Myeloma

Bredella M.A et al; American Roentgen Ray Society

L'indagine PET ha permesso:

- stadiazione di malattia più accurata
- valutazione della risposta alla terapia
- migliore gestione clinica del paziente con plasmocitoma solitario



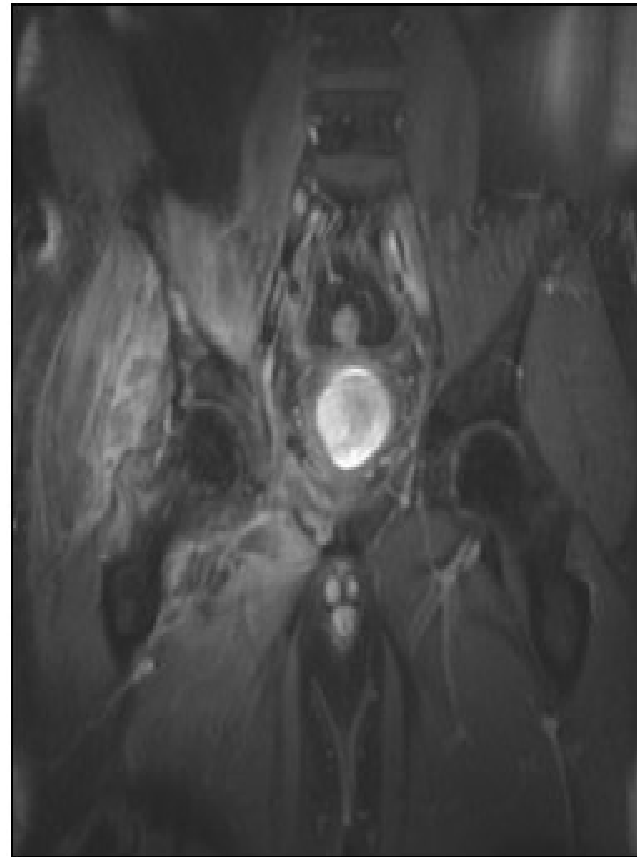
Fig. 1.—55-year-old woman with newly diagnosed multiple myeloma, evaluated pretherapy. Whole-body FDG PET shows multiple foci of increased FDG uptake in bone marrow throughout the body, consistent with myelomatous involvement. Standardized uptake values of lesions ranged from 3.8 to 6.2.

Indagine PET nel Mieloma Multiplo

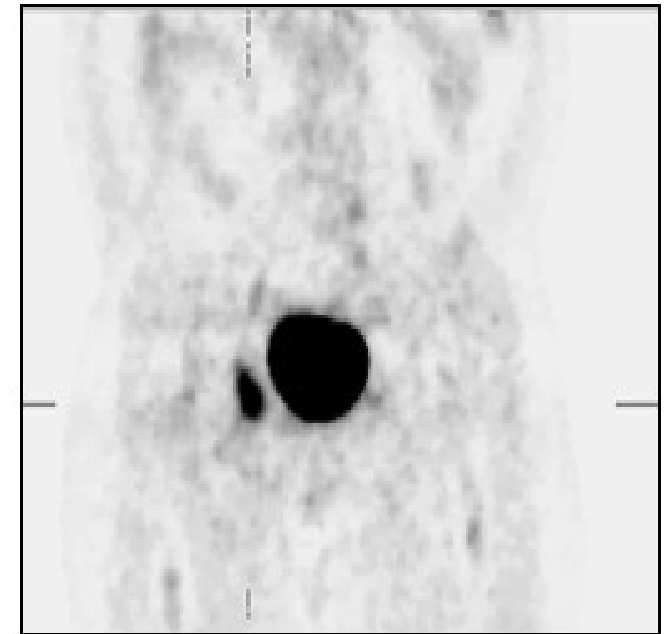
Fig. 3.—43-year-old man with high-grade plasmacytoma of right hemipelvis, status postchemotherapy and bone marrow transplant.

A. Coronal fat-suppressed T1-weighted MRI with gadopentetate dimeglumine shows abnormal enhancing soft tissue in right hemipelvis.

B. Coronal FDG PET shows abnormal FDG uptake in right hemipelvis with standardized uptake value ranging from 4.3 to 5.0.



A



B

QUADRI DEL MM E LORO PATOGENESI

QUADRI CLINICI SECONDARI A

PRODUZIONE DI CITOCHINE
○
DI ALTRI FATTORI

- Patologia scheletrica
(IL-6; IL-1- β ;
TNF- α ; TNF- β)

ESPANSIONE
DELLA
MASSA NEOPLASTICA

- Scompenso mieloide
periferico
- Morbilità infettiva
- Ipercalcemia.

PARTICOLARI
CARATTERISTICHE DELLA
COMPONENTE M

- Insufficienza renale
- Manifestazioni neurologiche
- Sindrome da iperviscosità

Amiloidosi
AL

MIELOMA MULTIPLO

Insufficienza Renale

Escrezione di catene leggere (Proteinuria di Bence Jones)

- precipitazione intratubulare**
- danno diretto sull'epitelio**
- deposizione lungo la membrana tubulare e glomerulare**

MIELOMA MULTIPLIO

Insufficienza Renale

Escrezione di catene leggere (Proteinuria di Bence Jones)

- precipitazione intratubulare
- danno diretto sull'epitelio
- deposizione lungo la membrana tubulare e glomerulare

↓ (due quadri morfologici e funzionali)

a) RENE da MIELOMA → IRC (cilindri intratubulari; dilatazione tubuli)

b) MALATTIA da DEPOSITO di CATENE LEGGERE

(glomerulosclerosi)

MIELOMA MULTIPLO

Insufficienza Renale

AMILOIDOSI AL

**Deposito di Amiloide (proteina AL) con conseguente
sindrome nefrosica**

INDAGINI NECESSARIE NEL SOSPETTO DI UN MIELOMA MULTIPLO

- **EMOCROMO**
- **CALCEMIA, CREATININEMIA**
- **RADIOGRAFIA DELLO SCHELETRO**
- **ELETTROFORESI PROTEINE SIERICHE
+ IMMUNOFISSAZIONE**
- **DOSAGGIO IMMUNOGLOBULINE**
- **ASPIRATO MIDOLLARE E BIOPSIA OSSEA**
- **ES. URINE, ELETTROFORESI, IMMUNO-
FISSAZIONE URINARIA**
- **PROTEINURIA 24 ORE**

SYMPTOMS IN MM:

bone pain

anemia

renal disease

hypercalcemia

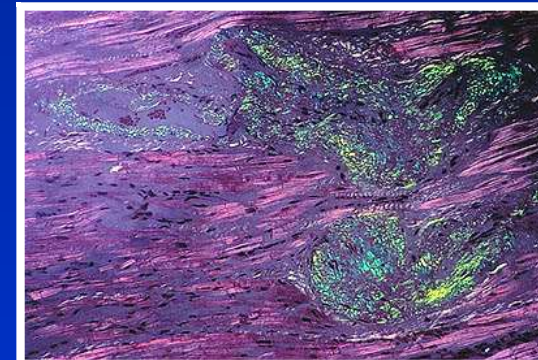
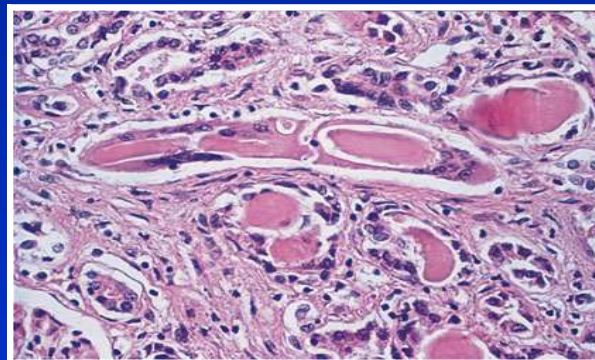
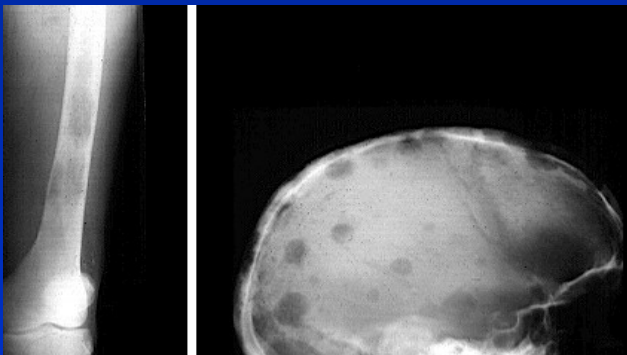
infections

hyperviscosity

amiloidosis



THERAPY



MIELOMA MUTLIPLIO CLASSIFICAZIONE IN STADI

<i>Stadio</i>	<i>Parametri</i>	<i>Massa tumorale</i>
I	(tutti i seguenti parametri debbono essere soddisfatti) 1. Emoglobina > 10 g/dl 2. Calcemia normale 3. Normale struttura ossea o unica lesione 4. Bassa concentrazione di componente M a) IgG < 50 g/l b) IgA < 30 g/l c) Bence Jones < 4 g/24 ore	$< 0,5 \times 10^{12} \text{ cell/m}^2$ (piccola)
II	Quando non siano soddisfatti i criteri per gli stadi I e III	$0,5 - 1,2 \times 10^{12} \text{ cell/m}^2$ (media)
III	(uno solo dei seguenti parametri è sufficiente) 1. Emoglobina < 8,5 g/dl 2. Calcemia $\geq 12 \text{ mg/dl}$ 3. Gravi lesioni ossee 4. Elevata concentrazione di componente M a) IgG > 70 g/l b) IgA > 50 g/l c) Bence Jones > 12 g/24 ore	$> 1,2 \times 10^{12} \text{ cell/m}^2$ (grande)

A = creatinina < 2 mg/dl ; B = creatinina > 2 mg/dl

MIELOMA MULTIPLO FATTORI PROGNOSTICI

Correlati alla massa neoplastica

- β_2 -microglobulina
- Stadio clinico
- Funzionalità renale
- Grado e tipo di infiltrazione midollare
- Numero delle piastrine

Correlati a caratteri biologici

- Attività proliferativa plasmacellulare
 - Livelli di IL-6
 - Proteina C reattiva
 - Albumina
 - Alterazioni citogenetiche
 - Fenotipo plasmacellulare
-

NO SYMPTOMS:

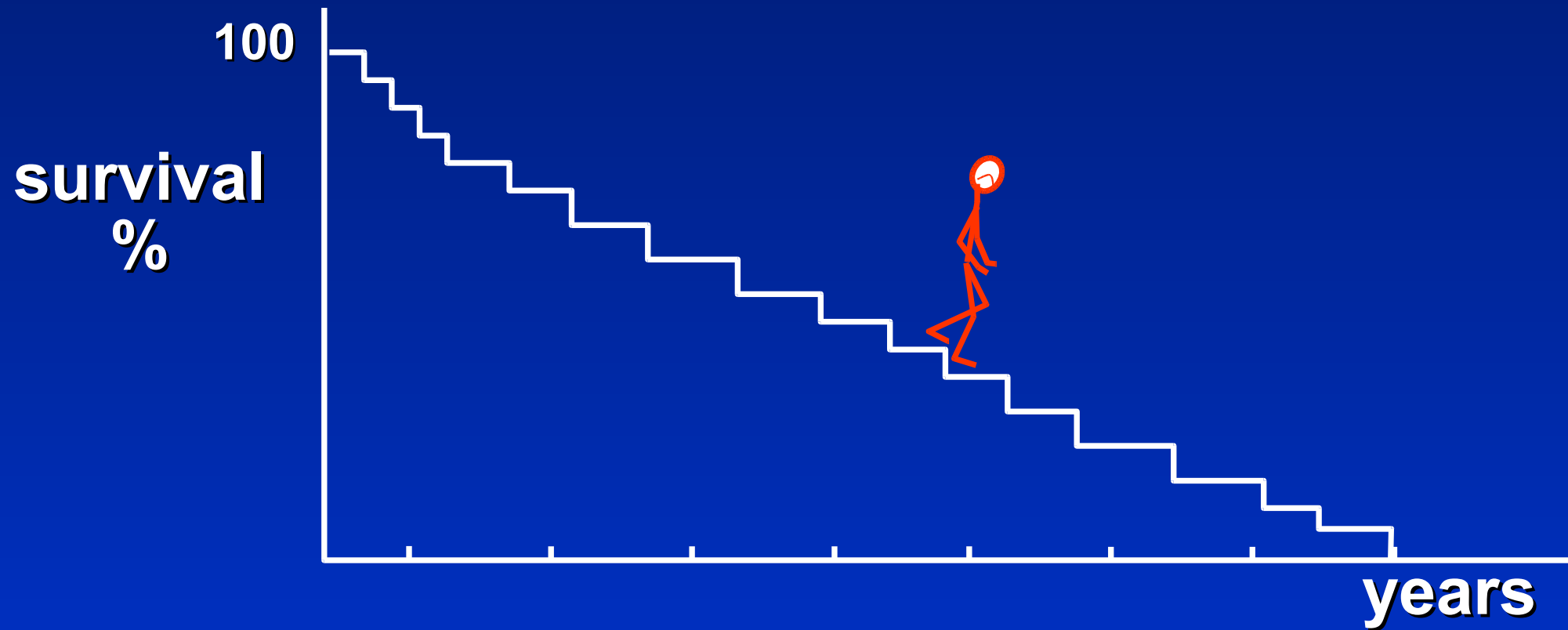


NO THERAPY

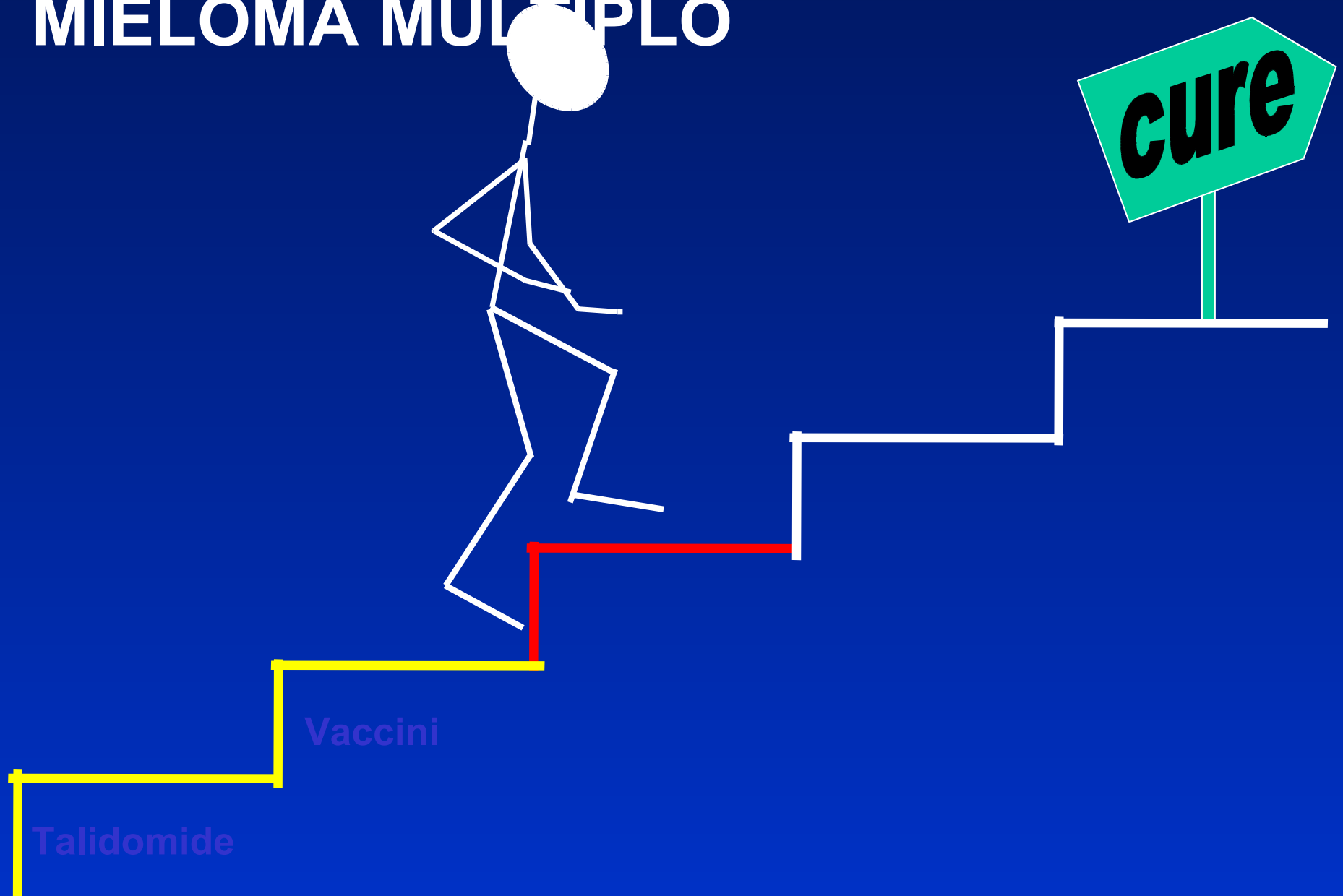
**MGUS
asymptomatic/smoldering MM**

MIELOMA MULTIPLO

MALATTIA INCURABILE



MIELOMA MULTIPLO



TERAPIA DEL MIELOMA MULTIPLO

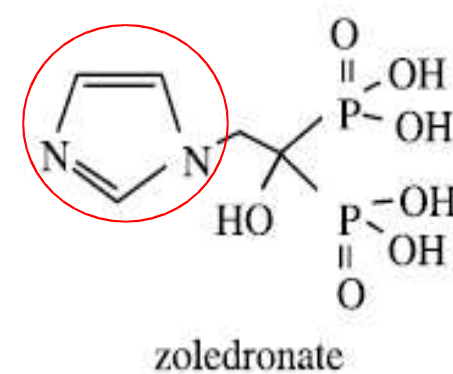
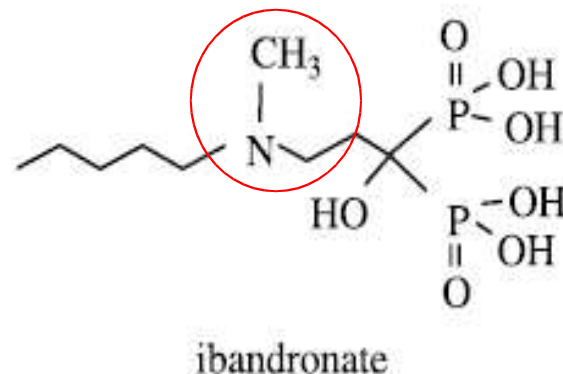
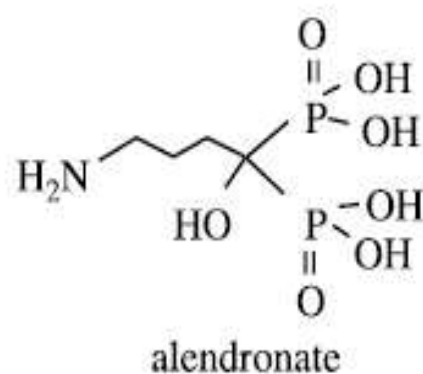
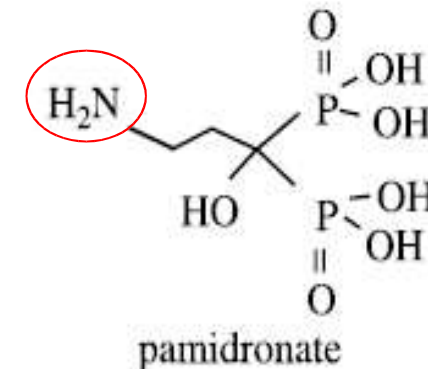
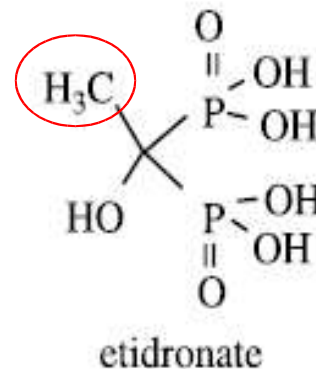
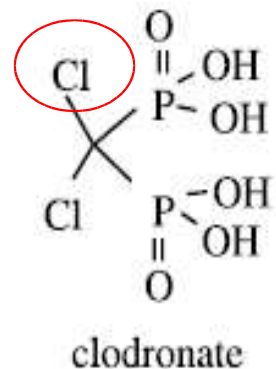
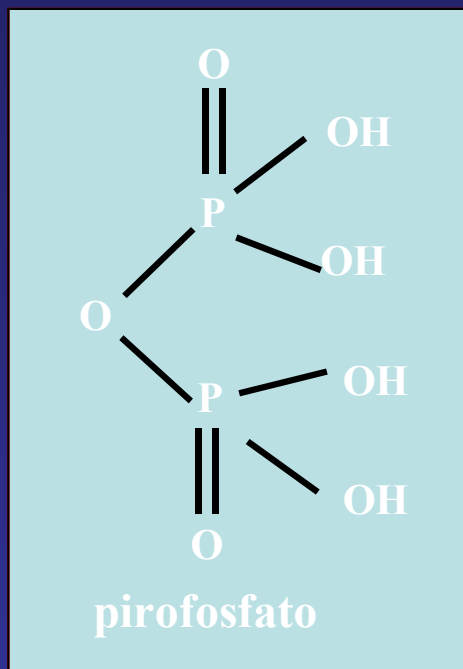
- Chemioterapia (antracicline, alchilanti, cortisone,...)
- Terapia ad alte dosi con reinfusione di cellule staminali
 - autologhe (trapianto autologo)
- Trapianto di cellule staminali allogeniche

TERAPIA DEL MIELOMA MULTIPLO

- Chemioterapia (antracicline, alchilanti, cortisone,...)
- Terapia ad alte dosi con reinfusione di cellule staminali
- autologhe (trapianto autologo)
- Trapianto di cellule staminali allogeniche
- Nuovi farmaci (inibitori del proteasoma, talidomide, lenalidomide, pomalidomide)

La terapia con bifosfonati nel MM

- Struttura simile a quella del pirofosfato inorganico (Ppi), un regolatore endogeno della mineralizzazione ossea.
- Le catene R1 ed R2 possono essere molto variabili: Cl → clodronato, H3C → etidronato, H2N e OH → pamidronato, anello imidazolico → zolendronato.
- Possiedono grande affinità per il Ca⁺⁺ (base della selettività per l'osso di questi composti).

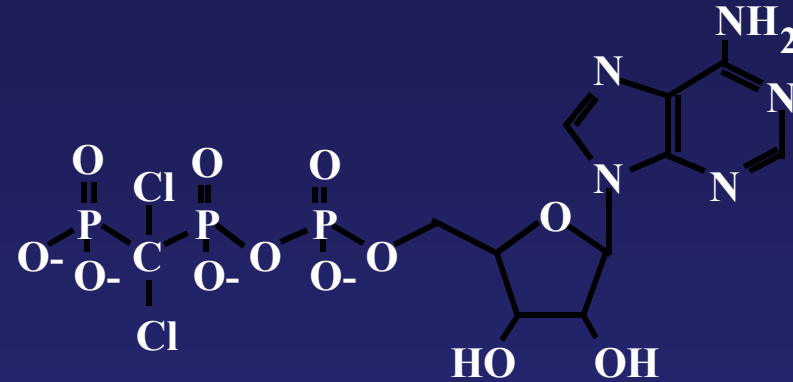


BIFOSFONATI DISPONIBILI

1 generazione:

- Clodronato orale ed ev

Non amino-Bifosfonati
Incorporati in analoghi intracellulari dell'ATP



Clodronato

2 generazione:

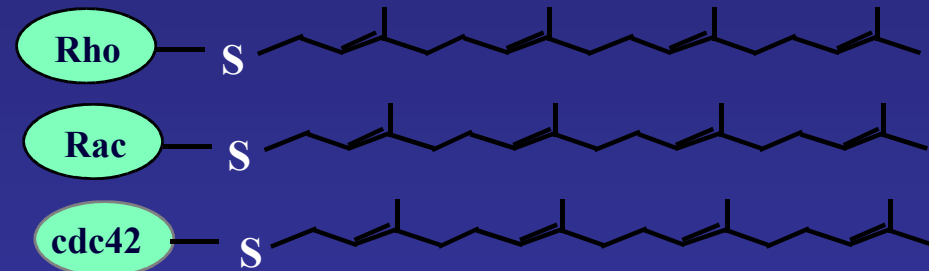
- Pamidronato ev

3 generazione:

- Acido Zoledronico ev
- Ibandronato orale ed ev

Amino-Bifosfonati

Inibiscono la prenilazione e l'attività delle proteine leganti il GTP necessarie per la formazione, l'attività, e la sopravvivenza dell'osteoclasta



Ibandronato, pamidronato, e zoledronato

Attività inibente il riassorbimento osseo

	Potenza relativa	
	in vitro	in vivo
Etidronato	1	1
Clodronato	8	10
Pamidronato	550	100
Alendronato	700	700
Ibandronato	5000	4000
Acido zoledronico	10000	10000

Modalità d'azione dei Bifosfonati

- 1. Azioni dirette sugli osteoclasti**
- 2. Azione sulla formazione di osteoclasti**
- 3. Azione sugli osteoblasti**

1. Effetti sugli osteoclasti

- Effetti tossici sugli osteoclasti: alterazioni apoptotiche morfologiche (retrazione, condensazione nucleare, frammentazione cellulare) e biochimiche (frammentazione del DNA e attivazione delle caspasi). Alterazioni submicroscopiche (sulla formazione dell' increspatura citoplasmatica adiacente alla superficie ossea, sulla formazione degli anelli di F-actina e a carico del citoscheletro)
- Interferenze col metabolismo (soppressione funzionale degli osteoclasti maturi)
- Interferenza con l' adesione osteoclastica a proteine della matrice ossea

2. Effetti sulla formazione degli osteoclasti

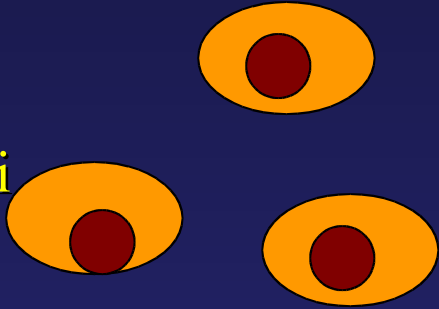
- Basse concentrazioni di pamidronato inibiscono il recruitment, la differenziazione e la fusione dei precursori osteoclastici.
- Dimostrata da alcuni ricercatori l'inibizione della formazione in vitro di colonie di osteoclasti

3. Effetti sugli osteoblasti

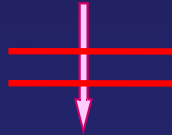
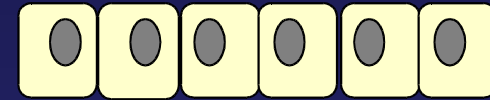
- Poco chiari gli effetti sulla proliferazione osteoblastica e privi di significato fisiologico (i bisfosfonati non inibiscono la formazione ossea)
- Inducono la secrezione osteoblastica di fattori inibenti la formazione e la funzione osteoclastica

AZIONE BIFOSFONATI

Effetto diretto sui precursori osteoclastici

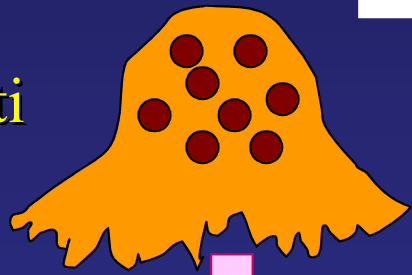


OIF (sostanze inibenti gli OCL)

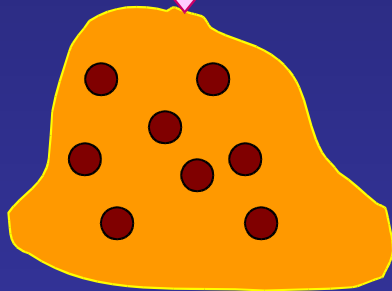


INIBIZIONE FORMAZIONE

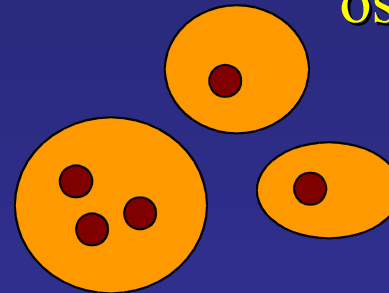
Effetto diretto sugli osteoclasti maturi



PERDITA FUNZIONE OSTEOCLASTICA



Effetto sugli osteoblasti



APOPTOSI

DIVERSO MECCANISMO D'AZIONE SUGLI OSTEOCLASTI: AMINOBPS VS NON-AMINOBPS

Non-aminobifosfonati

Incorporazione in nucleotidi di adenina

Analogo dell'ATP tossico (AppCCl₂p)

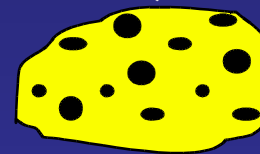
Rapida lisi cellulare e necrosi osteoclastica

Aminobifosfonati

Inibizione della via del mevalonato*

Inibizione della prenilazione di proteine

Riduzione orletto a spazzola



Apoptosi osteoclastica

Cochrane review

11 studi randomizzati

1113 pazienti trattati
con bisfosfonati

1070 pazienti non
trattati (controllo)

- Nessun effetto dei bisfosfonati sulla sopravvivenza
- Significativa riduzione dell'incidenza delle fratture vertebrali
- Riduzione non significativa delle fratture non vertebrali
- Riduzione del dolore

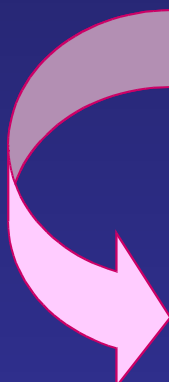
Djulbegovich et al, 2001

Zolendronato vs pamidronato (Lipton 1999, abstract)

- 280 pazienti con lesioni osteolitiche (109 MM) sono stati inclusi in questo trial di fase II .
- Random fra:
 - Infusioni mensili di zolendronato (0.4, 2, 4 mg **in 5 minuti**)
 - Infusioni mensili di pamidronato (90 mg **in 2 ore**)
- La percentuale di pazienti con ogni evento scheletrico è risultata più bassa (30-35%) nei pazienti trattati con zolendronato 2-4 mg e pamidronato 90 rispetto a quelli trattati con zolendronato 0.4 mg (46%).

Studi successivi alla Cochrane Review

<i>Au/anno</i>	<i>Bisfosfonato</i>	<i>Nr pz</i>	<i>Durata</i>
Berenson 2001	Pamidronato vs Acido Zoledronico	280	10mo
Rosen 2001	Pamidronato vs Acido Zoledronico	1648	12mo

- 
- Comparabile incidenza di eventi scheletrici
 - Significativa riduzione del tempo al primo trattamento radiante nel braccio “Acido Zoledronico”

Effetti collaterali

	Pamidronato	Ac. Zoledronico
Flu-like sd	3.9%	4.3%
Insufficienza renale	1.3%	1.5%

Rosen LS, et al. *Cancer*. 2003;98:1735-1744.

Saad F, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:879-882.

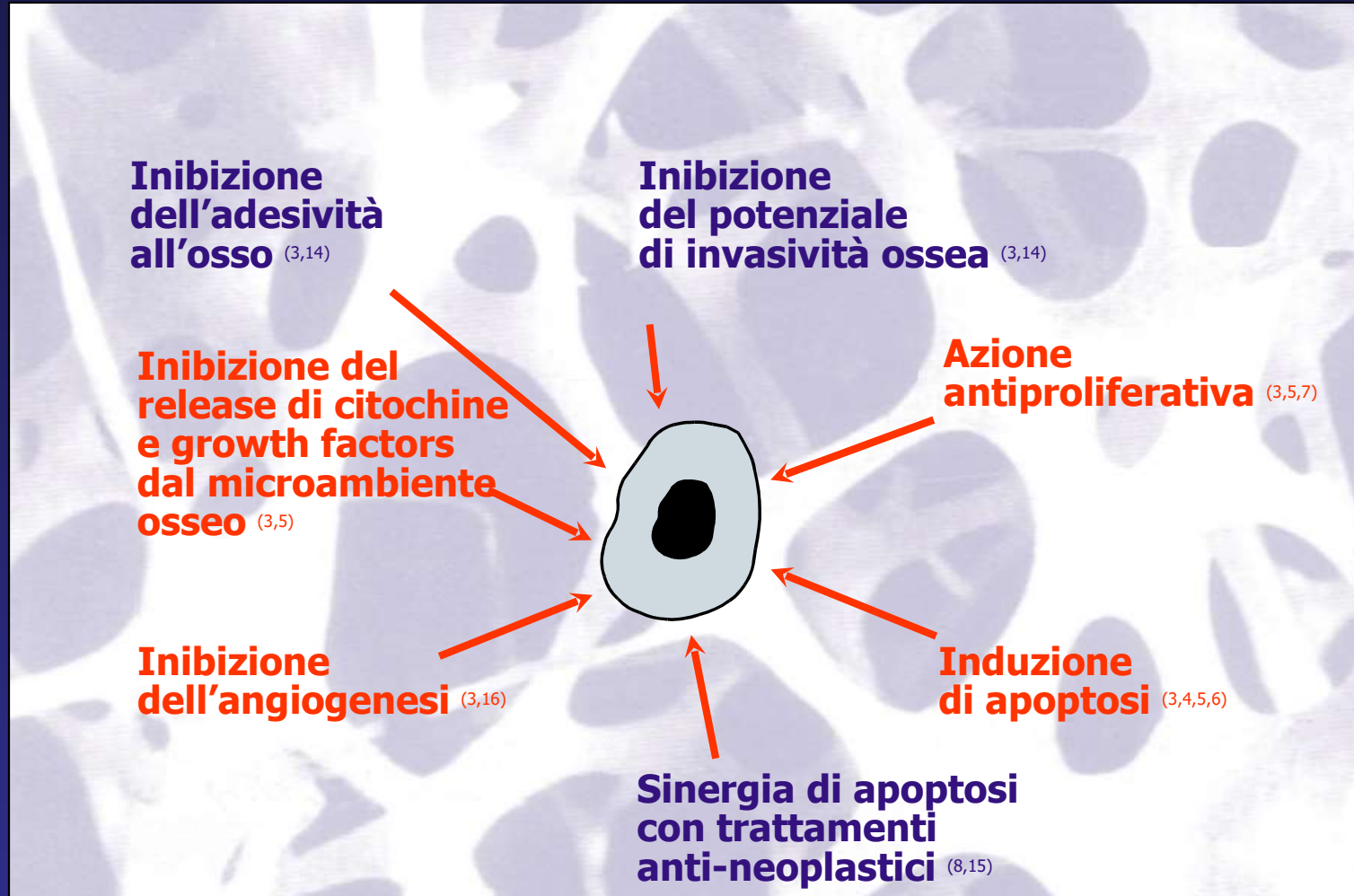
Rosen LS, et al. *Cancer* 2004;100:2613-2621.

Acido Zoledronico

Dosaggio raccomandato in funzione della clearance della creatinina

Cl cr basale (ml/min)	Dosaggio raccomandato
>60	4 mg
50-60	3.5 mg
40-49	3.3 mg
30-39	3.0 mg

Attività antineoplastica di acido zoledronico



⁽³⁾ Green JR: Med Klin 2000; 95(Suppl II):23-28

⁽⁴⁾ Aparicio A et al: Leukemia 1998; 12:220-229 ⁽⁵⁾ Derenne S et al: J Bone Miner Res 1999; 14:2048-2056

⁽⁶⁾ Senaratne SG et al: Br J Cancer 2000; 82:1459-1468 ⁽⁷⁾ Fromigué O, Body JJ: J Bone Miner Res 1999; 14(Suppl I):S-118

⁽⁸⁾ Jagdev SP et al: Br J Cancer 2001; 84:1126-1134 ⁽¹⁴⁾ Boissier S et al: Cancer Res 2000; 60:2949-2954

⁽¹⁵⁾ Tassone P et al: Leukemia 2000; 14:841-844 ⁽¹⁶⁾ Wood J et al: Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19:664a, Abstr 2620

Linee guida basate sull'evidenza

Mieloma multiplo

ASCO Berenson et al J Clin Oncol 2002

SIE/SIES/GITMO Barosi et al Haematologica 2003

Tutti i pazienti con lesioni osteolitiche o con osteopenia devono essere trattati con bisfosfonati

Il trattamento deve essere prolungato (almeno 12 mesi o finché è tollerato)

DENOSUMAB

- Monoclonal Ab against RANKL → neutralization → inhibition of osteoclasts
- Phase I trials demonstrated the efficacy in OCs inhibition
- BUT reversible inhibition
- FDA approved:
 1. post-menopausal osteoporosis and cancer therapy induced bone loss (Prolia: 60 mg sc /6 months)
 2. prevention of skeletal events in pts with metastasis from solid tumors (XGEVA: 120 mg sc/4 w)
- Safe
- Currently under investigation in MM

ORIGINAL ARTICLE

Evaluating results from the multiple myeloma patient subset treated with denosumab or zoledronic acid in a randomized phase 3 trial

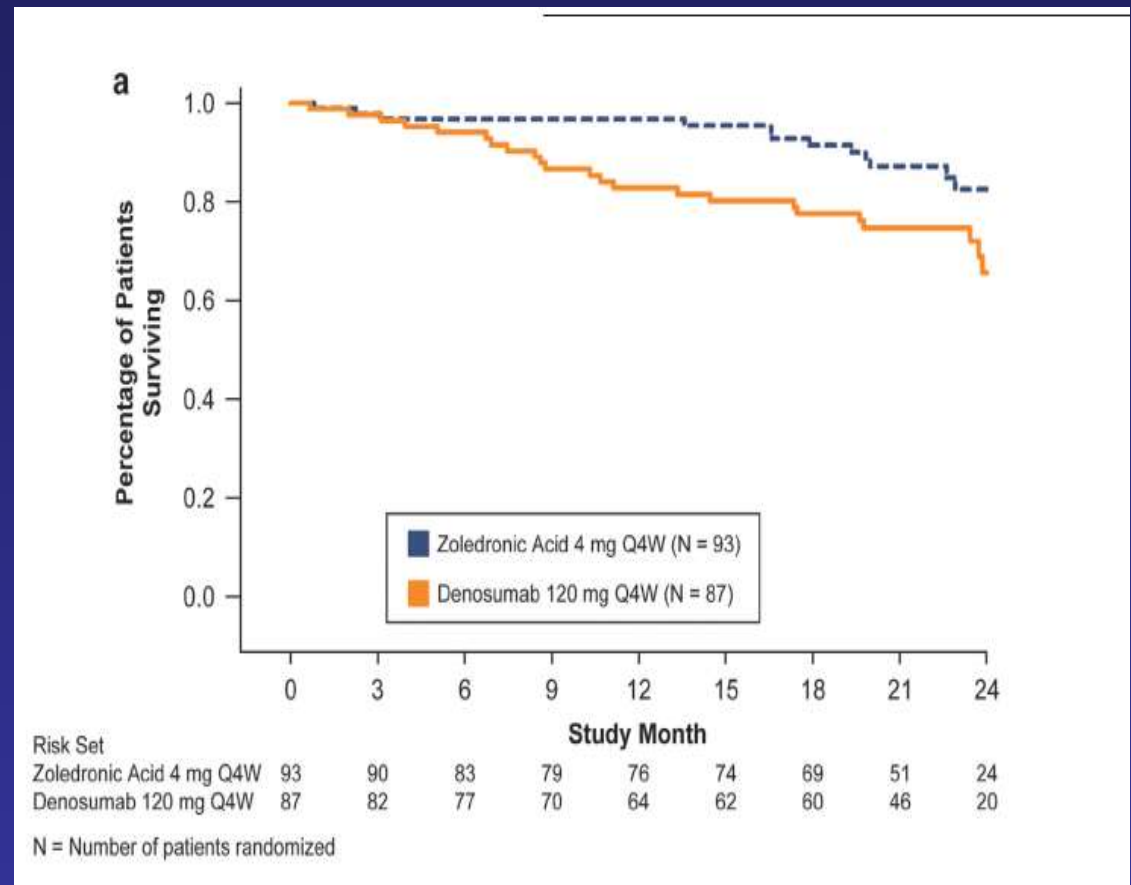
Blood Cancer Journal 2016

N Raje¹, S Vadhan-Raj², W Willenbacher³, E Terpos⁴, V Hungria⁵, A Spencer⁶, Y Alexeeva⁷, T Facon⁸, AK Stewart⁹, A Feng¹⁰, A Braun¹⁰, A Balakumaran¹⁰ and GD Roodman¹¹

Table 1. Baseline/on-study characteristics in the multiple myeloma subset of the phase 3 study

Characteristic, n (%)	Zoledronic acid (n = 93)	Denosumab (n = 87)
Sex		
Male	54 (58%)	57 (66%)
Age, years		
Mean (s.d.)	63 (11)	62 (10)
ECOG performance status at study entry		
0	30 (32%)	21 (24%)
1	44 (47%)	50 (58%)
2	18 (19%)	15 (17%)
Creatinine clearance at baseline		
≥ 30 ml/min to < 40 ml/min	2 (2%)	9 (10%)
≥ 40 ml/min to ≤ 60 ml/min	23 (25%)	2 (2%)
> 60 ml/min	64 (69%)	76 (87%)
Missing	4 (4%)	0 (0%)
Primary ISS stage at diagnosis—multiple myeloma		
I	13 (14%)	9 (10%)
II	23 (25%)	28 (32%)
III	56 (60%)	49 (56%)
Autologous stem cell transplant (before or on study), n	93	86
23 (25%)	15 (17%)	
Anti-myeloma treatments on study,^a n	92	86
Melphalan	48 (52%)	34 (40%)
Thalidomide	44 (48%)	32 (37%)
Bortezomib	25 (27%)	28 (33%)
Cyclophosphamide	19 (21%)	25 (29%)
Lenalidomide	19 (21%)	16 (19%)

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ISS, International Staging System. ^aFurther details on combination regimens were not collected.

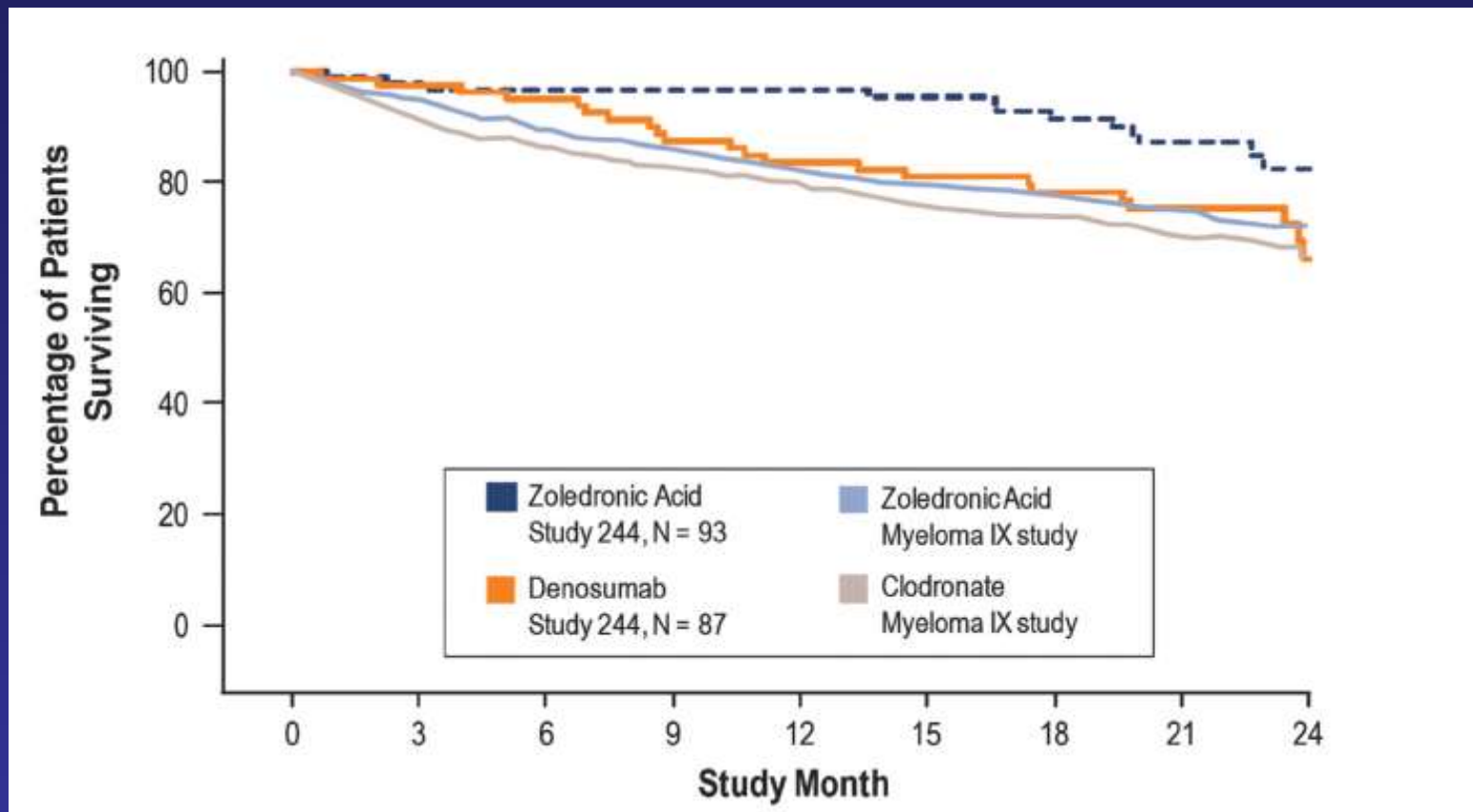


ORIGINAL ARTICLE

Evaluating results from the multiple myeloma patient subset treated with denosumab or zoledronic acid in a randomized phase 3 trial

Blood Cancer Journal 2016

N Raje¹, S Vadhan-Raj², W Willenbacher³, E Terpos⁴, V Hungria⁵, A Spencer⁶, Y Alexeeva⁷, T Facon⁸, AK Stewart⁹, A Feng¹⁰, A Braun¹⁰, A Balakumaran¹⁰ and GD Roodman¹¹



Osteonecrosi della mandibola (ONJ)

- Complicanza rara (a partire dal 2003 segnalazione dei primi casi); non c'è consenso sui criteri diagnostici;

- Manifestazioni cliniche:

stadio I:

esposizione dell'osso. Non sintomi. Non infezioni del tessuto molle.

stadio II:

esposizione dell'osso associato a dolore e gonfiore. Possibile la sovrainfezione batterica.

stadio III:

frattura patologica dell'osso, infezione dei tessuti molli

INCIDENZA ONJ

Table 1. Incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in myeloma patients treated with bisphosphonates.

Study	No. Patients Treated with Bisphosphonates	No. Patients with Suspected or Proven ONJ	Incidence (%)
Durie et al ¹⁰ Web-based retrospective survey	904	116	12.8%
Badros et al ⁹	340	11	3.2%
Pozzi et al ¹¹ Italian Multicenter study—retrospective questionnaire	888	16	1.8%
Tosi et al ¹² Retrospective analysis of Bologna 2002 trial	225	6	2.7%
Cafro et al ¹³	104	13	12.5%
Dimopoulos et al ¹⁴	202	15	7.4%

Fattori di rischio ONJ

- Interventi dentali
- Scarsa igiene orale
- Protesi inadeguate
- Terapia prolungata
- Radioterapia
- Associazioni con DEX o farmaci anti-angiogenesi?

Ipotesi patogenetiche

- Mucosa e periostio sono molto sottili e separano le ossa da un ambiente
 - Suscettibile ai traumi ripetuti
 - Spesso infetto
- L'osso mandibolare è ipodinamico
- L'osso mandibolare ha una vascolarizzazione terminale

Acquired and **genetic** risk factors ?

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 *CYP2C8* in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis

*Maria E. Sarasquete,¹ *Ramon García-Sanz,¹⁻³ Luis Marín,¹ Miguel Alcoceba,¹ Maria C. Chillón,^{1,2} Ana Balanzategui,¹ Carlos Santamaria,¹ Laura Rosiñol,³ Javier de la Rubia,³ Miguel T. Hernandez,³ Inmaculada Garcia-Navarro,³ Juan J. Lahuerta,³ Marcos González,¹⁻³ and Jesus F. San Miguel¹⁻³

Sarasquete et al, Blood 2008

Proposed pathogenesis of ONJ

- Imbalance between bone formation and resorption (underlying disease)
- Treatment with BP → apoptosis of osteoclasts → reduction in osteoblasts recruitment
- Antiangiogenic properties of BP

ONJ: trattamenti proposti

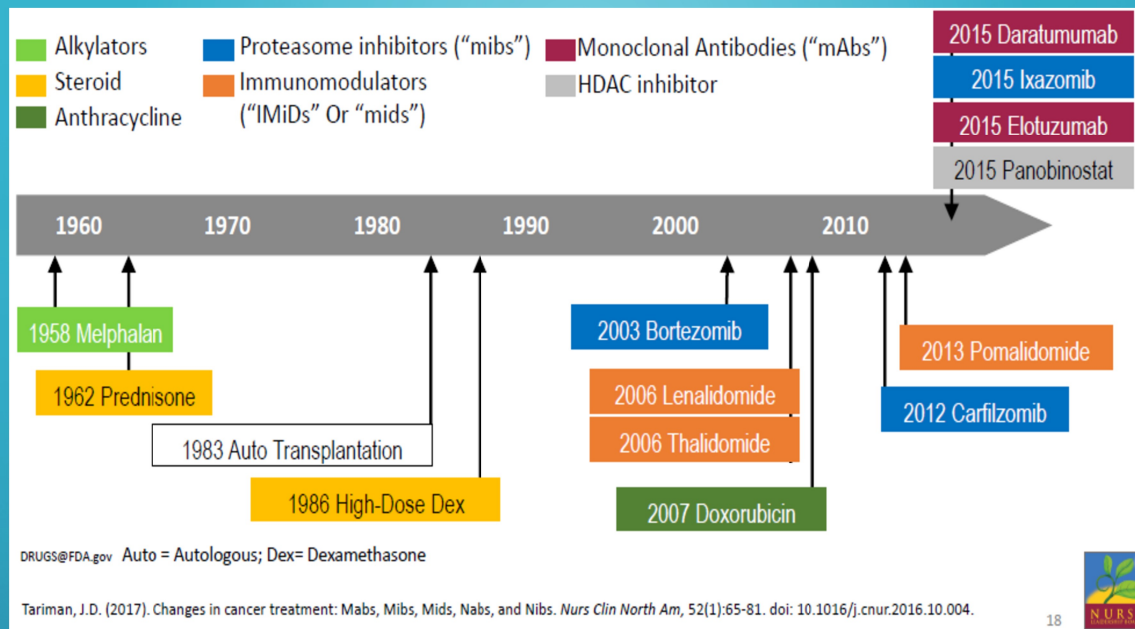
Trattamento	Efficacia
Antibioticoterapia	Essenziale per ridurre la sovrainfezione
Terapia iperbarica	Limitata
Ozonoterapia	Promettente per lesioni limitate
YAG laser	Promettente
Chirurgia	Sconsigliate ampie resezioni

Successive raccomandazioni

Mieloma multiplo

ASCO Kyle et al J Clin Oncol 2007
EMN Terpos et al Annal Oncol 2009

Tutti i pazienti con lesioni osteolitiche o con osteopenia devono essere trattati con bisfosfonati
Il trattamento non deve essere prolungato oltre i 2 anni



EXPANDING treatment options for multiple myeloma: Mibs, mids and mabs