

Migliora il rilevamento delle recidive di mieloma

Test delle catene libere leggere nel siero per il monitoraggio di tutti i pazienti affetti da mieloma

Secondo le linee guida dell'International Myeloma Working Group (IMWG), i pazienti affetti da mieloma multiplo devono essere monitorati con l'elettroforesi delle proteine nel siero (SPE) e con l'elettroforesi delle proteine nelle urine (UPE), se la quantità di proteine monoclonali prodotte dal paziente è tale da essere misurabile con queste tecniche. Questi pazienti presentano una "malattia determinabile". Se la produzione di proteine monoclonali non è sufficiente per essere misurata con la SPE o il test UPE, le linee guida raccomandano di utilizzare il test per le catene leggere libere nel siero (sFLC). Le sFLC sono analiticamente e clinicamente più sensibili dei metodi tradizionali SPE e UPE per la rilevazione delle FLC.

Nel corso degli anni, diversi studi hanno suggerito la necessità di modificare gli attuali criteri IMWG per il monitoraggio. La letteratura ha posto una forte enfasi sulla necessità di marker ematologici di risposta più sensibili, guidati dal successo di nuove terapie. Questi studi suggeriscono che il test per le sFLC debba essere eseguito su tutti i pazienti per rilevare tutte le forme di recidiva, anche nei pazienti con malattia misurabile con la tecnica SPE o UPE. Il monitoraggio delle sFLC in tutti i pazienti, indipendentemente dal tipo di mieloma, consente di identificare precocemente le recidive, comprese le recidive "light chain escape" e le recidive clonali.



Definizione dei tipi di mieloma multiplo (MM) alla diagnosi

- ✧ Il mieloma multiplo a immunoglobuline intatte (IIMM) produce per definizione immunoglobuline intatte monoclonali. Il IIMM rappresenta circa l'80% di tutti i casi di MM.
- ✧ Il mieloma multiplo a catene leggere (LCMM) produce solo FLC monoclonali, non immunoglobuline intatte. Il LCMM rappresenta il 15-20% di tutti i pazienti con MM.
- ✧ Il mieloma multiplo oligosecernente (OSMM) si riscontra in un subset di pazienti con IIMM e LCMM che producono basse quantità di proteine monoclonali, ovvero immunoglobuline intatte e/o FLC.
- ✧ Il mieloma multiplo non secernente (NSMM) è definito dall'assenza di proteine monoclonali rilevabili mediante elettroforesi delle proteine nel siero o nelle urine o immunofissazione.

Il tipo di clone può essere diverso alla recidiva

Quando i pazienti affetti da mieloma presentano una recidiva, il tipo di clone può differire da quello inizialmente espresso al momento della diagnosi. Le prime evidenze di ciò sono state riportate da Ayliffe et al.¹ nel 2007. Lo studio ha osservato modifiche nella produzione di proteine monoclonali durante il decorso della malattia. Questi pazienti inizialmente hanno espresso immunoglobuline intatte, ma successivamente hanno prodotto solo FLC. Modifiche simili nell'espressione delle proteine monoclonali sono state riportate in molti altri studi nel corso degli anni per tutti i tipi di mieloma.²⁻⁵

Zamari et al.⁶ hanno esaminato la frequenza delle modifiche clonali alla recidiva in 126 pazienti affetti da mieloma, sottoposti alla SPE e all'esame sFLC, utilizzando i test Freelite®, alla diagnosi e alla recidiva. Nel complesso, è stato riportato che il 44% dei pazienti ha riportato una modifica del tipo di proteina monoclonale alla ricaduta, il 56% esprimeva FLC alla ricaduta e il 22% presentava il fenomeno "light chain escape" (LC escape, descritto nella sezione successiva). Osservando i diversi modelli di recidiva (Figura 1):

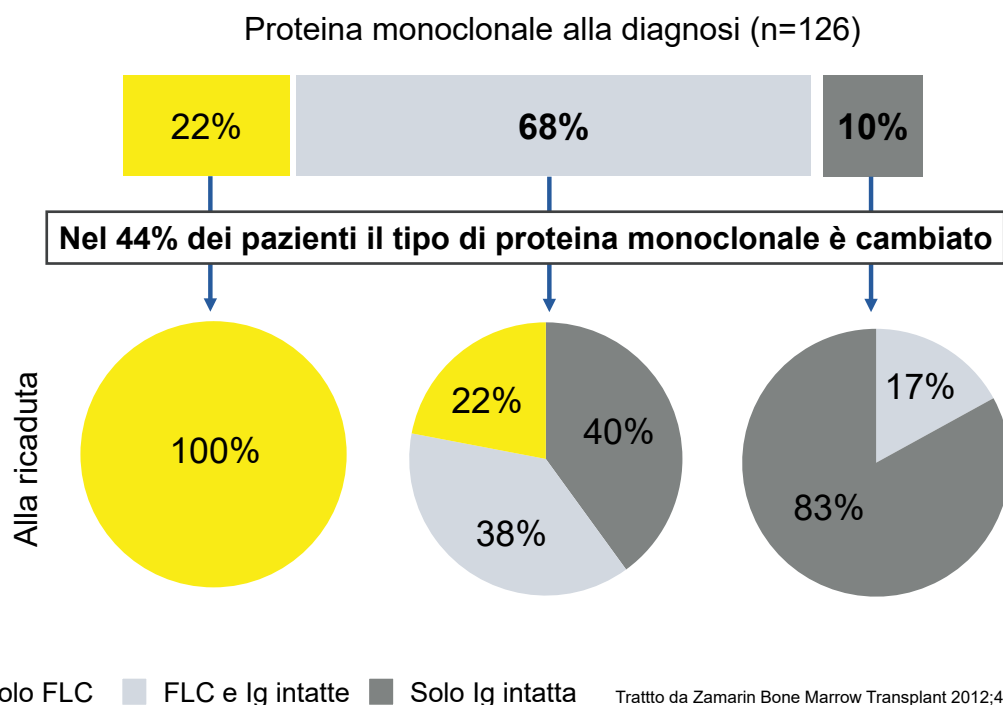


Figura 1 - Evoluzione dei tipi di proteine monoclonali presenti alla diagnosi e alla recidiva o progressione della malattia.

- ✍ Tutti i pazienti con LCMH presentavano recidiva con espressione delle FLC solo in fase di recidiva. Pertanto, risulta che i cloni in cui l'espressione della catena pesante è stata disattivata al momento della diagnosi non la riattivano e che questo "spegnimento" è un evento terminale.
- ✍ Tra i Pazienti che hanno espresso sia FLC che immunoglobuline intatte al momento della diagnosi, il 40% ha riportato una recidiva con la sola produzione di immunoglobuline intatte, il 22% con la sola produzione di catene leggere. Questo 22% era costituito da pazienti con LC escape.
- ✍ Tra i pazienti che esprimevano immunoglobuline intatte solo alla diagnosi, quasi il 20% di questi pazienti ha iniziato a produrre FLC e immunoglobuline intatte alla recidiva.

Un follow-up migliorato, includendo il test delle sFLC, aiuterà a identificare i diversi modelli di recidiva per tutti i pazienti con mieloma multiplo.

Il Light Chain Escape causa gravi complicanze

L'aumento delle sFLC non associato a un aumento delle immunoglobuline intatte è detto "light chain escape". Questo evento da solo non è considerato una progressione per i pazienti con mieloma secondo le linee guida IMWG, sebbene sia spesso considerato una progressione nella vita reale ⁷. Il fenomeno "light chain escape" è associato a morbidità e mortalità significative, con il 50% dei pazienti che sviluppano insufficienza renale.

Brioli et al. ha pubblicato il più grande studio sull'incidenza della "light chain escape" fino ad oggi ⁸. È stata analizzata la sopravvivenza dei pazienti in base al tipo di recidiva in un totale di 520 pazienti. Il 6,5% dei pazienti con MM IgG ha manifestato una recidiva con LC escape e l'incidenza è stata di circa il 20% nei pazienti con MM IgA. È sconosciuto perché la LC escape sia più comune nei pazienti IgA, ma sembra essere un risultato coerente. I pazienti con un aumento delle sFLC alla recidiva avevano una sopravvivenza complessiva peggiore rispetto a quelli che erano in recidiva solo con immunoglobulina intatta (Figura 2). Infatti, coloro che presentavano una recidiva tipo LC escape e coloro che esprimevano sia FLC che immunoglobuline intatte in recidiva avevano una prognosi peggiore. Osservando il grafico a barre, la sopravvivenza globale mediana dalla recidiva è stata significativamente più alta nei pazienti senza coinvolgimento monoclonale di FLC, a circa 37 mesi, rispetto ai 27 mesi dei pazienti con fuga di FLC e ai 23 mesi dei pazienti con recidiva con espressione sia di immunoglobuline che di FLC intatte.

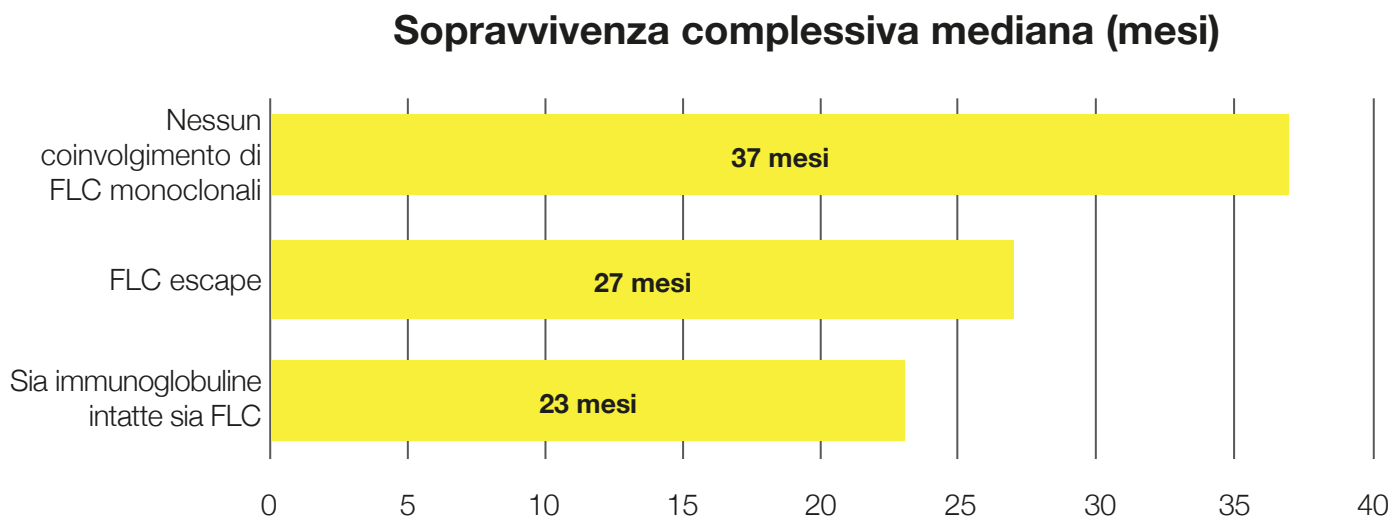


Figura 2 - Analisi dei tassi di sopravvivenza complessiva da recidiva per paziente con immunoglobuline intatte, FLC o entrambe.

Il test sFLC ha permesso di rilevare la malattia in pazienti con malattia tipo light chain escape. In questi pazienti, la malattia non sarebbe rilevabile con la sola SPE. Le modifiche nella produzione monoclonale possono essere rilevate molto più precocemente con i test sFLC permettendo così di iniziare un trattamento precoce e adeguato

Adozione del test sFLC per monitorare tutti i pazienti affetti da mieloma

Tacchetti et al.⁹ amplia questa evidenza supportando l'inclusione della misurazione delle sFLC negli attuali criteri per definire la malattia progressiva, indipendentemente dalla presenza di livelli di proteine monoclonali misurabili al basale. Lo studio, che ha monitorato 100 pazienti affetti da mieloma (80 IIMM, 15 LCMM e 5 OSMM/NSMM), ha evidenziato che un aumento delle sFLC era il primo segno di progressione nel 15% della coorte totale e nel 40% dei pazienti con LCMM. Si trattava di un aumento concomitante o meno della proteina monoclonale in forma di immunoglobulina intatta. Una recidiva caratterizzata da un aumento di sFLC (con o senza aumento della proteina monoclonale in forma di immunoglobulina intatta) è stata anche associata a un rischio maggiore di seconda progressione (1,86x) e di morte (2,75x) rispetto alle recidive con sola proteina monoclonale in forma di immunoglobulina intatta. Inoltre, le recidive con solo sFLC (light chain escape) sono state rilevate 2,3 mesi prima con il test per sFLC rispetto ai metodi convenzionali e hanno previsto un rischio imminente di progressione con danno agli organi terminali nel 71% dei casi.

I progressi nel trattamento del mieloma e nella terapia di supporto hanno migliorato notevolmente la sopravvivenza dei pazienti negli ultimi 40 anni. L'adozione del monitoraggio delle sFLC per tutti i pazienti affetti da mieloma consente di identificare precocemente le recidive e di avviare piani terapeutici adeguati.

Bibliografia

1. Ayliffe et al. Demonstration of changes in plasma cell subsets in multiple myeloma. *Haematologica*. 2007 Aug;92(8):1135-8. doi: 10.3324/haematol.11133. PMID: 17650446.
2. Hobbs et al. Frequency of altered monoclonal protein production at relapse of multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 2010, 148: 659-661.
3. Patel et al. Nonsecretory and light chain escape in patients with multiple myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. CLML. 2018.
4. Migkou et al. Clinical characteristics and outcomes of oligosecretory and non-secretory multiple myeloma. *Ann Hematol* 99, 1251–1255 (2020).
5. Drayson et al. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with non-secretory multiple myeloma. *Blood*. 2001 May 1;97(9):2900-2.
6. Zamarin et al. Patterns of relapse and progression in multiple myeloma patients after auto-SCT: implications for patients' monitoring after transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):419-24.
7. Dejoie et al. Light Chain Escape in Multiple Myeloma. *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 1881. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112396>
8. Brioli et al. Serum free immunoglobulin light chain evaluation as a marker of impact from intraclonal heterogeneity on myeloma outcome. *Blood*. 2014 May 29;123(22):3414-9.
9. Tacchetti et al. Role of serum free light chain assay in the detection of early relapse and prediction of prognosis after relapse in multiple myeloma patients treated upfront with novel agents, Letter to the Editor. *Haematologica* 2017; 102:e104.