

La salute dell'osso nel Mieloma Multiplo

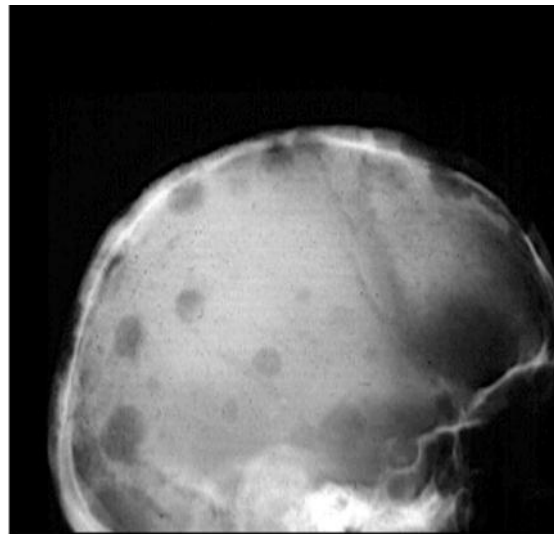
Angelo Belotti – UO Ematologia – Spedali Civili, Brescia

Brescia, 11 Marzo 2017



MIELOMA MULTIPLO E MALATTIA SCHELETRICA

- Proliferazione neoplastica clonale di plasmacellule nel microambiente midollare (>10%), produzione di paraproteina e danno d'organo nelle forme sintomatiche
- 1% delle neoplasie; 13% delle neoplasie ematologiche
- 2/3 dei pazienti > 65 anni
- Osteolisi: 80%
- Dolore osseo: 60%



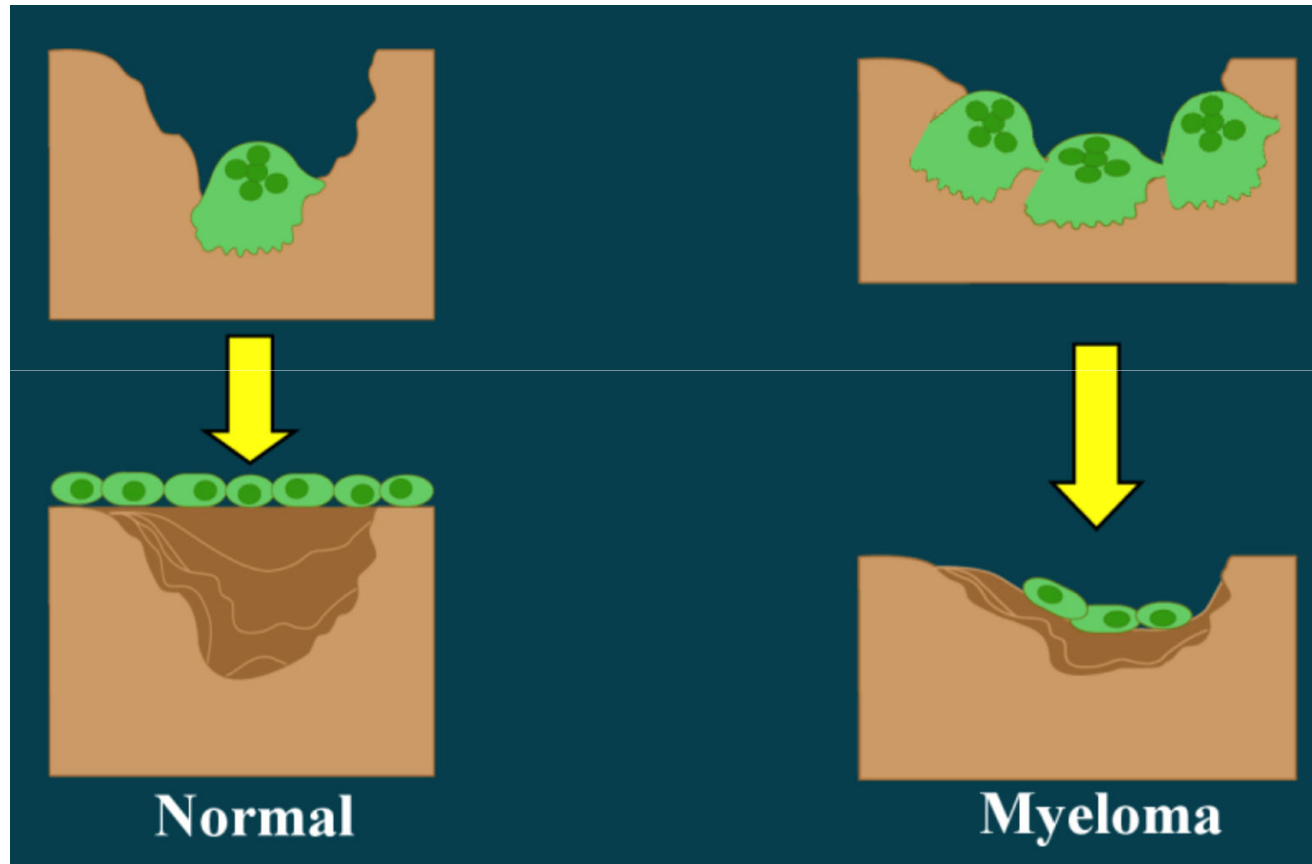
MIELOMA MULTIPLO E MALATTIA SCHELETRICA

- Fratture patologiche (circa il 40%, incidenza maggiore rispetto a metastasi scheletriche di altre neoplasie)
- Incremento del 20% della mortalità nei pazienti con MM e fratture patologiche rispetto a MM senza fratture
- Skeletal related events (SRE): fratture patologiche, compressione spinale, necessità di intervento chirurgico o radioterapia
 - Pazienti con SRE alla diagnosi hanno probabilità maggiore di sviluppare nuove fratture patologiche rispetto a pazienti esorditi senza SRE

Roodman GD, Leukemia 2009

Saad F et al, Cancer 2007

ALTERATO RIMODELLAMENTO OSSEO NEL MM

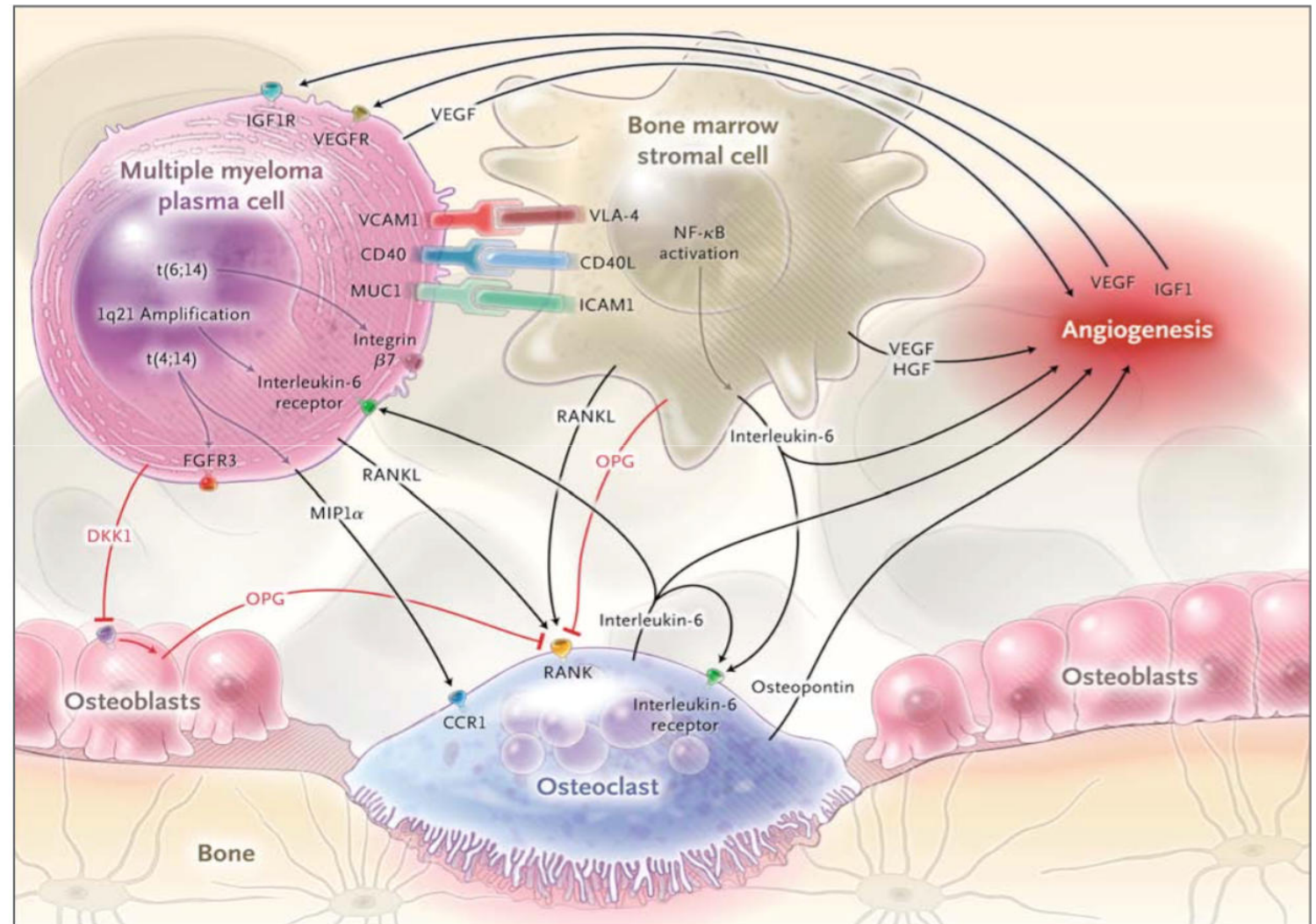


- ↑ osteoclasti
- ↓ osteoblasti

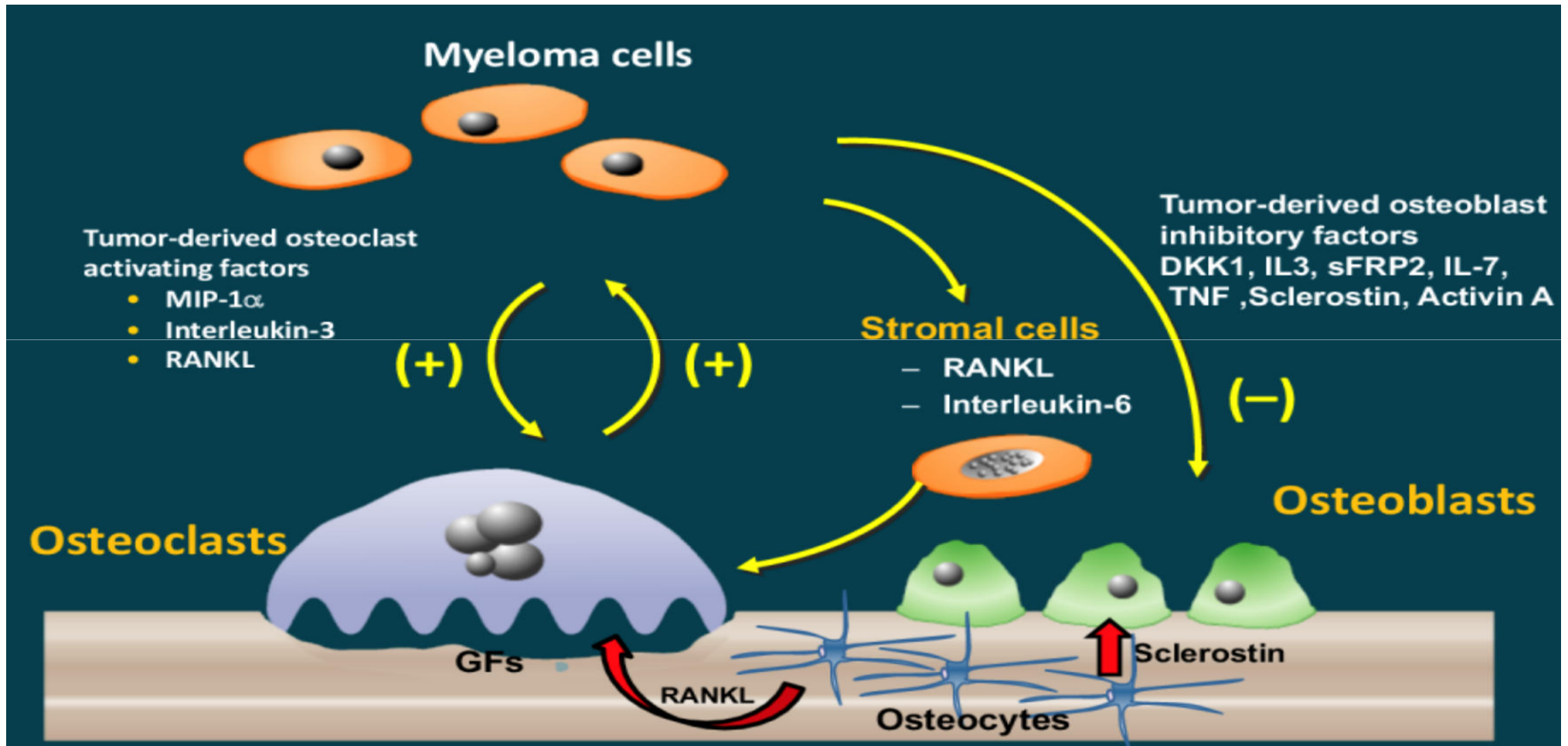
Mediatori di interazione cellulare:

- IL-6
- VEGF
- MIP1 α

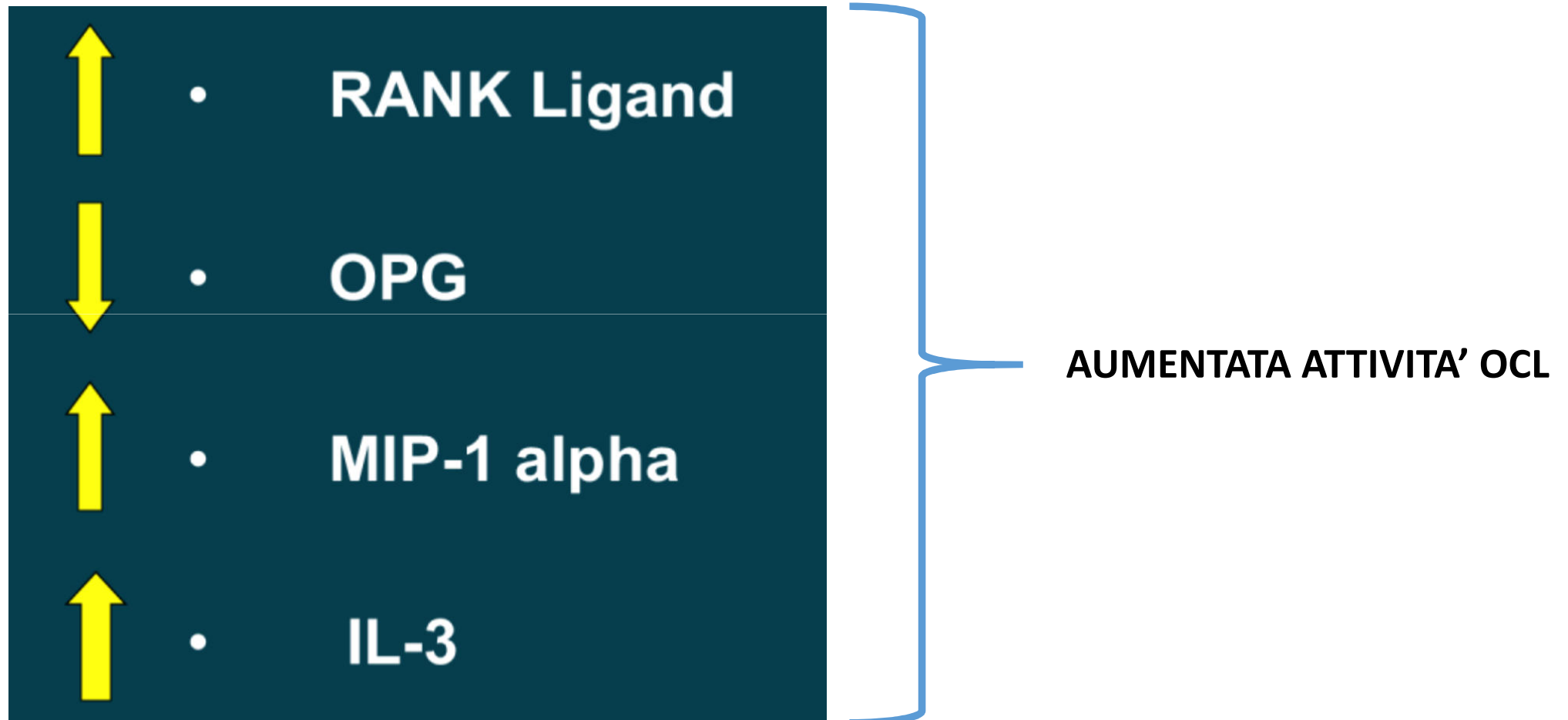
- Sbilanciamento **RANKL/OPG**: attivazione osteoclasti → aumentato riassorbimento osseo



Osteoclasti (OCL) e Mieloma Multiplo (MM)



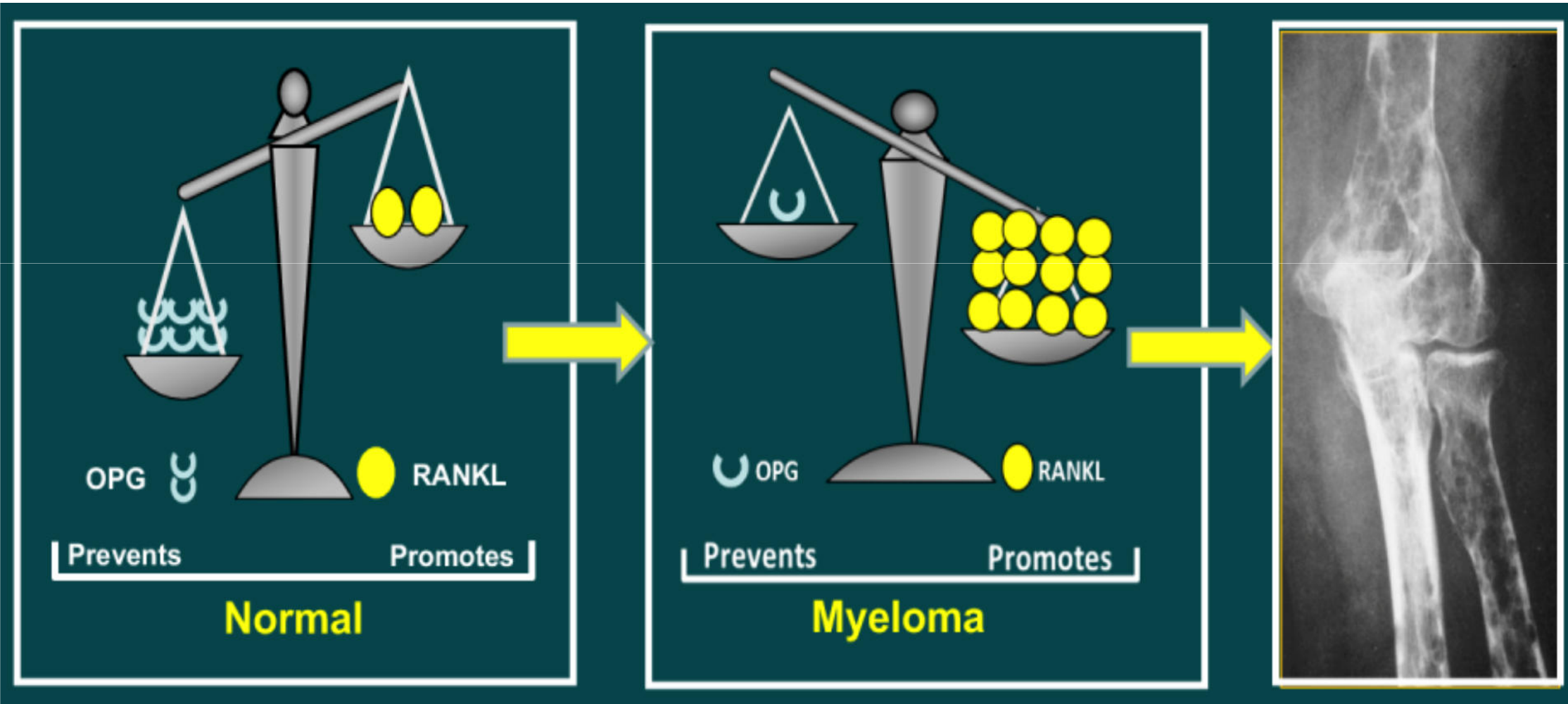
Osteoclasti (OCL) e Mieloma Multiplo (MM)



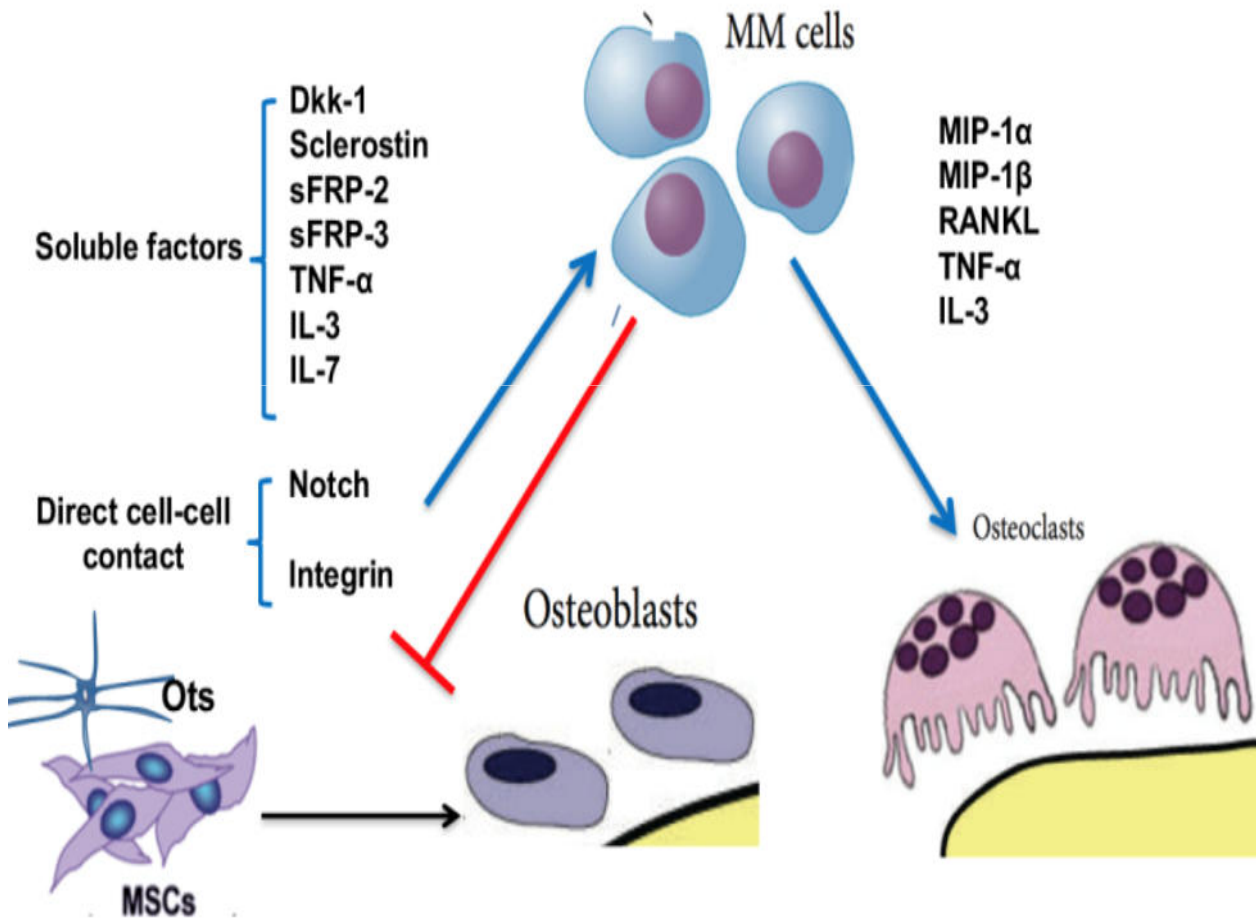
RANK/RANKL e OPG

- RANK: recettore transmembrana sulla superficie dei precursori degli OCL
- RANKL: espresso da cellule midollari stromali e dalle plasmacellule del MM, secreto da linfociti attivati
- OPG: prodotta dagli OBL, blocca RANKL inibendo l'osteoclastogenesi

RANKL/OPG



Osteoblasti (OBL) e MM



Tian E et al, NEJM 2003; Oshima T, Blood 2005

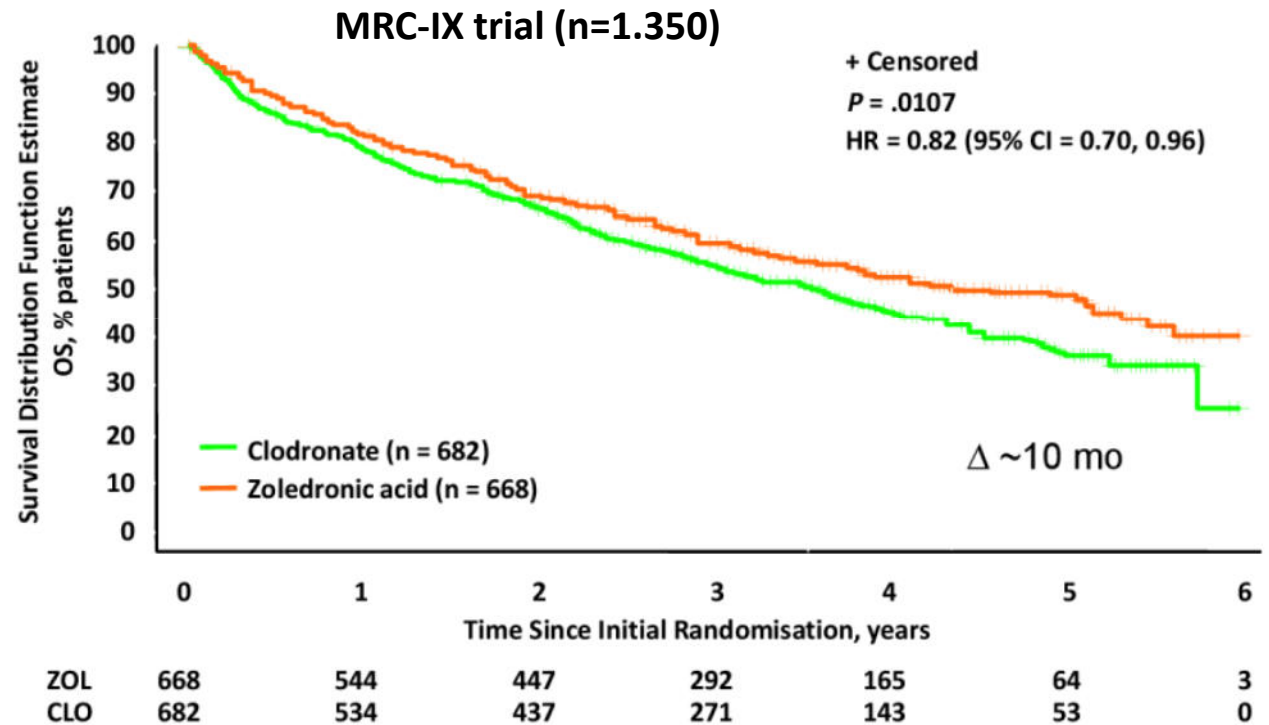
- Wnt signaling pathway: proliferazione e differenziazione OBL
- Dkk-1 e sFRP-2 → inibitori del Wnt pathway
- Dkk-1 correla con l'estensione del danno scheletrico
- Inibitori di Dkk-1 in fase di studio
- Inibizione a lungo termine dell'osteoblastogenesi e persistenza dell'osteolisi, anche con MM in remissione post-terapia → ipotizzate alterazioni epigenetiche a livello delle MSC

TERAPIA DELLA MALATTIA SCHELETRICA NEL MM

- inibizione degli OCL → bifosfonati
- radioterapia antalgica/palliativa sulle lesioni sintomatiche
- procedure chirurgiche (vertebroplastica)
- **terapia sistemica del mieloma**

BIFOSFONATI NEL MIELOMA MULTIPLO

- Riduzione dell'incidenza di SRE
- Miglioramento degli outcome di sopravvivenza alcuni trials clinici per acido zoledronico: effetto anti-mieloma?



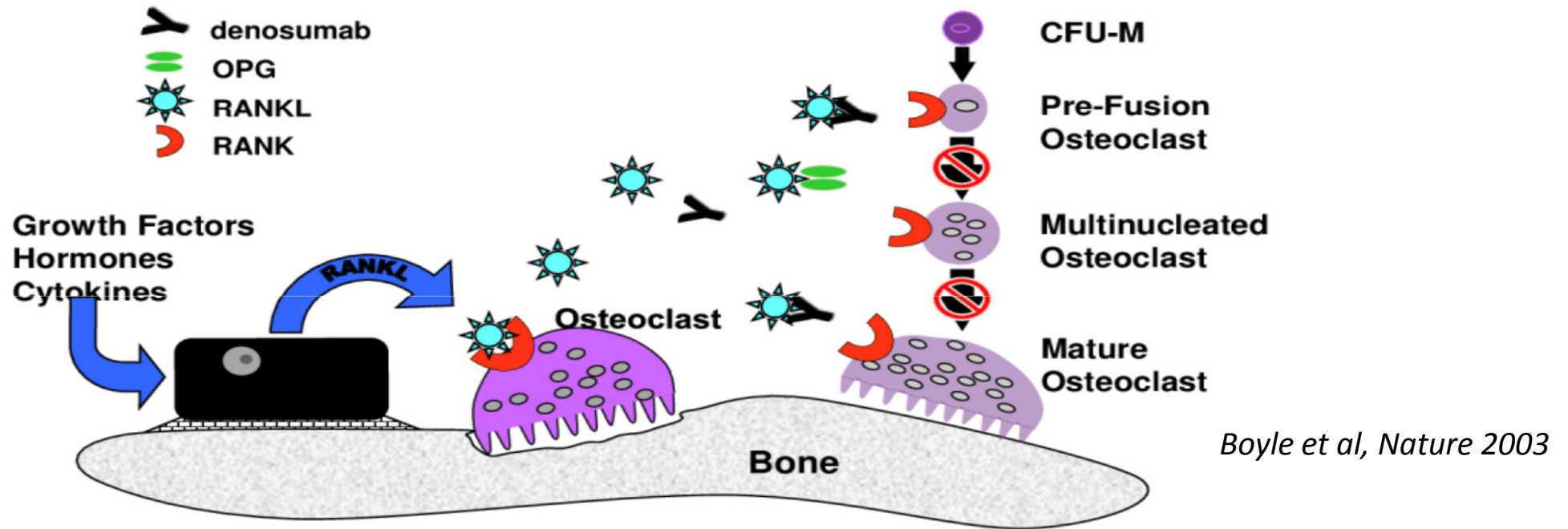
Morgan G et al, Blood 2012

IMWG Recommendations for bisphosphonates (BPs) (*Terpos E et al, JCO 2013*)

- **Zoledronic acid and pamidronate** exhibit comparable efficacy in reducing SRE and are recommended for preventing SRE in MM patients (grade A)
- IV zoledronic acid is recommended over oral clodronate because it is significantly more efficacious in preventing SRE (grade A)
- Zoledronic acid is the only BPs shown to increase survival in the whole studied population of a prospective randomized trial
- BPs should be initiated in patient with MM, with (grade A) or without (grade B) detectable osteolytic lesions on conventional radiography, who are receiving antimyeloma therapy as well as patients with osteoporosis (grade A) or osteopenia (grade C) resulting from MM
- BPs are recommended for asymptomatic MM if osteoporosis is identified in doses used in patients with osteoporosis (grade C)
- BPs should be administered in symptomatic MM for at least 12 months and up to **24 months** and then at the physician's discretion (grade D; panel consensus)

DENOSUMAB NEL MIELOMA MULTIPLO (anti RANKL)

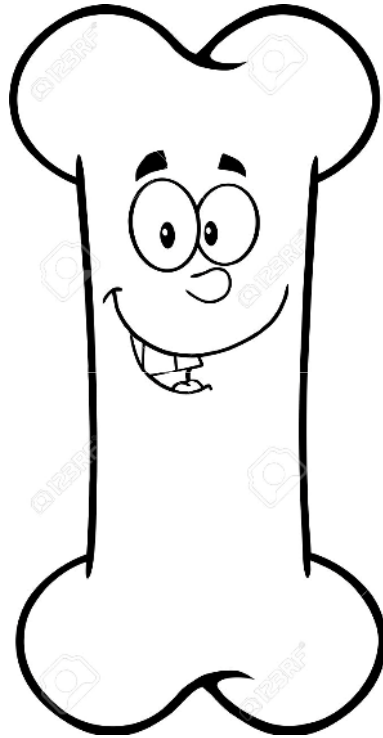
Denosumab inhibits osteoclast formation, function and survival



- Non inferiorità vs acido zoledronico nella prevenzione dei SRE in un recente trial fase III su 1718 pazienti (*Raje N et al, IMW 2017*)



IMPORTANZA DELLA TERAPIA DELLA MALATTIA SCHELETRICA E DELLA PREVENZIONE DEGLI SRE



....grazie per l'attenzione!

