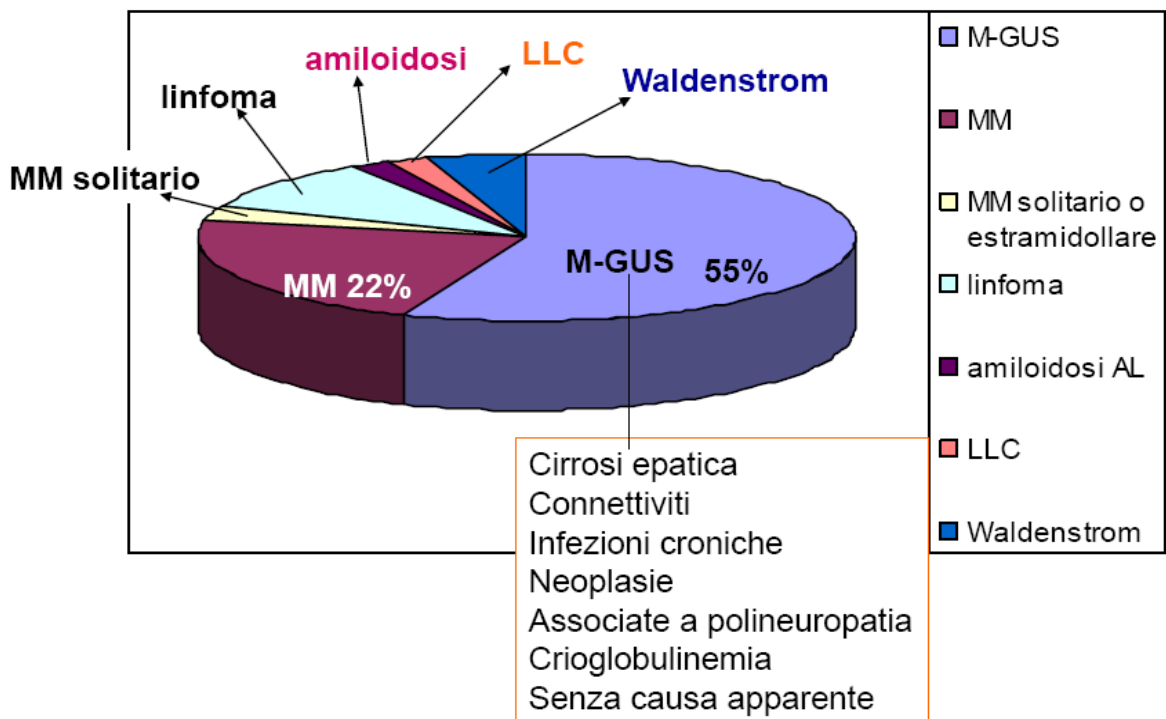


UN PROGETTO DI INTEGRAZIONE TRA LIVELLI DI CURA: IL PERCORSO DIAGNOSTICO DI SORVEGLIANZA DEL PAZIENTE CON GAMMOPATIA MONOCLONALE DI INCERTO SIGNIFICATO (MGUS)

1. LA CONSISTENZA DEL PROBLEMA

Le MGUS rappresentano un gruppo di disordini ematologici caratterizzati dalla proliferazione di plasmacellule che producono una immunoglobulina monoclonale. Sono caratterizzate dalla simultanea presenza di una componente monoclonale < 3 g/dL, plasmocitosi midollare clonale < 10% e assenza di danni d'organo (ipercalcemia, insufficienza renale, anemia, lesioni osteolitiche (1) (Kyle et al IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management Leukemia 2010).

Le MGUS costituiscono circa il 55% di tutti i disordini proliferativi plasmacellulari e possono essere associate a diverse condizioni patologiche quali le neoplasie, le connettiviti, la cirrosi epatica, le infezioni croniche, le polineuropatie, la crioglobulinemia o nessuna apparente condizione.



Dall'analisi dei dati della letteratura si evince che l'incidenza di MGUS nella popolazione generale è di circa il 3.2% in età > 50 anni, di circa il 5.3% in età > 70 anni fino ad arrivare a circa il 9% nella popolazione di età > 85 anni. In particolare l'incidenza nel sesso maschile è significativamente maggiore rispetto al sesso femminile (4% vs 2.7%). E' stata evidenziata una correlazione con fattori razziali, ambientali e genetici, inoltre la MGUS può insorgere in concomitanza ad altre patologie quali in primo luogo neoplasie sia solide che ematologiche. Il tasso di progressione in mieloma è risultato in media di circa 1%/anno. Il rischio di evoluzione è correlato all'isotipo di Ig coinvolta (maggiore rischio se IgA o IgM), alla quantità della

componente monoclonale (> 1.5 g/dL) e alla presenza di un rapporto alterato (< 0.26 o > 1.65) delle catene leggere libere sieriche kappa e lambda (FLC). In base alla presenza di uno o più fattori di rischio sono state identificate 4 classi: basso rischio (nessun fattore), rischio intermedio-basso (1 fattore), rischio intermedio-alto (2 fattori), alto (3 fattori). Il rischio di evoluzione in Mieloma in 20 anni di osservazione si è dimostrato rispettivamente del 5%, 21%, 37% e 58% nelle 4 classi di rischio (2) (Kyle et al, NEJM 2002). Caso particolare rappresenta la MGUS IgM che presenta un rischio evolutivo circa del 1.5%/anno prevalentemente in Malattia di Waldenstrom o linfomi a basso grado di malignità. Anche per tale MGUS è stato proposto uno score di rischio che prevede entità della MGUS, livelli di Hb e sesso maschile.

2. OBIETTIVI DEL PDTA

L'obiettivo principale della sorveglianza delle MGUS è il .

Per stabilire la tempistica ottimale del monitoraggio delle MGUS è innanzitutto fondamentale determinare la classe di rischio di appartenenza. Oltre alle linee guida presenti in letteratura (1), nel 2013 in ambito di Regione Lombardia sono state elaborate linee guida regionali per l'inquadramento e il follow-up delle MGUS in modo di selezionare il gruppo di persone per le quali potrebbe essere indicato un follow-up più intensivo (3)

Il follow up a cura del Medico di Medicina Generale di cui al presente documento risponde ai seguenti obiettivi generali e specifici

- Riconoscimento precoce dell'evoluzione in patologia oncoematologica (Mieloma, Amiloidosi, Linfoma non Hodgkin)
- Maggiore collaborazione tra MMG e specialisti ospedalieri
- Vantaggi per la persona con MGUS che essendo gestita dal MMG non si sente ospedalizzato e perciò "malato".
- Elaborazione di una analisi dei pazienti che hanno presentato una progressione di MGUS
- Elaborazione di adeguata informativa per le persone con MGUS che sottolinei l'appropriatezza del progetto
- Riduzione dei tempi di attesa per le visite di controllo oncoematologiche di follow-up: attualmente presso gli Ambulatori di Oncoematologia dell'Azienda Ospedaliera della Provincia di Lecco sono seguiti circa 600 persone con MGUS.

3. IL PDTA RELATIVO AL FOLLOW-UP DELLE MGUS:

In considerazione della bassa incidenza di evoluzione delle MGUS, in particolare di quelle a basso rischio, in neoplasie oncoematologiche, è ipotizzabile che sia il MMG ad eseguirne il follow-up, con la finalità di garantire un rapporto costi/benefici più accettabile per il paziente con MGUS.

Tutto ciò premesso si definisce il seguente percorso:

3.1 DIAGNOSI E DETERMINAZIONE CLASSE DI RISCHIO

- a. Il MMG che individua la presenza di MGUS a seguito di una elettroforesi serica suggestiva per tale diagnosi (richiesta per situazioni acute ovvero in occasione di riscontro ematochimico per altra causa), preliminarmente effettua ulteriori indagini per escludere patologie concomitanti quali una neoplasia occulta
- b. Il MMG richiede al paziente i seguenti accertamenti specifici
emocromo, immunofissazione, creatinina, calcemia, ricerca catene leggere kappa e lambda nel siero (FLC), esame urine basale per escludere proteinuria
- c. Il MMG redige una richiesta di PRIMA VISITA ONCOEMATOLOGICA
- d. LO SPECIALISTA ONCOEMATOLOGO inquadra la MGUS in una delle 4 classi di rischio
- e. LO SPECIALISTA ONCOEMATOLOGO definisce le modalità del successivo follow-up
- f. Nel caso di un inquadramento della MGUS nella classe di rischio basso e presenta caratteristiche di stabilità, la gestione del follow up è a cura del MMG .

3.2 IL FOLLOW-UP DELLA MGUS A BASSO RISCHIO

Le attività poste in carico al MMG sono le seguenti

- ✓ Controllo annuale di elettroforesi sierica, emocromo, creatinina, calcemia ed esame urine (se presente proteinuria approfondire con proteinuria delle 24 ore e Bence Jones)
- ✓ Visita medica generale annuale
- ✓ Rivalutazione oncoematologica in caso di incremento della componente monoclonale serica > 25% rispetto al controllo precedente o comparsa di citopenia all'emocromo di una o più serie emopoietiche (previo contatto per appuntamento con Dr.ssa Ferrando o Anghileri via mail ai seguenti indirizzi: p.ferrando@ospedale.lecco.it o m.anghileri@ospedale.lecco.it).

4. IL PROGETTO OPERATIVO: TEMPI, AZIONI E RISULTATI ATTESI PER LA PRIMA ANNUALITA'

Viene prevista una prima fase pilota della durata di anni uno nella quale si prevede di affidare ai MMG almeno 200 persone con MGUS a basso rischio

Le attività previste nella prima annualità sono le seguenti

4.1 CONDIVISIONE DEL PDTA CON LA STRUTTURA DI ONCOLOGICA

- ✓ Definizione di percorsi facilitati per le persone che a seguito del follow-up del MMG evidenzino segni di progressione e necessitano di rivalutazione oncoematologica
- ✓ Condivisione del PDTA e collaborazione fra i medici della S.C di Oncologia e MMG
- ✓ Incontro pubblico per presentazione del progetto ai MMG ,
- ✓ Elaborazione di un documento informativo per il medico curante e per la paziente
- ✓ Definizione in sede di DIPO di un percorso formativo iniziale che poi sarà oggetto di ulteriori aggiornamenti in una logica di educazione medica continua.

A seguito della definizione di tale progetto verrà effettuato il percorso formativo e la condivisione del PDTA. L'esito sarà rappresentato dall'accettazione formale del singolo MMG del PDTA e il rilascio di un'informativa per il paziente nella quale si esplicita a cura di AO ed ASL che il singolo MMG si è impegnato a seguire il percorso condiviso con lo specialista ospedaliero.

4.2 DEFINIZIONE DI PERCORSI FACILITATI PER LE PAZIENTI CON MGUS IN PROGRESSIONE

- ✓ Con il reparto di oncologia si definiscono i percorsi per un accesso facilitato in caso di progressione dell'MGUS per garantire tempestività di accesso
- ✓ Elaborazione di una informativa per i pazienti che necessitano di un accesso facilitato a visita oncoematologica per MGUS in progressione

4.3 AVVIO DEL PDTA VALUTAZIONE DELLA ATTIVITÀ SVOLTA E DELLA CASISTICA

Il PDTA sarà operativo dal 1 ottobre 2014. E' previsto un primo step di verifica da effettuarsi nel mese di gennaio 2014 con le rappresentanze dei MMG, il Dipartimento di Cure Primarie dell'ASL e la S.C. di Oncologica dell'A.O. Al termine della prima annualità verrà chiesto ai partecipanti MMG una lista di soggetti seguiti e un report da parte di questi ultimi delle criticità.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Kyle et al IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management Leukemia 2010
2. Kyle et al, A long term study of prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance NEJM 2002
3. Il mieloma multiplo Eupolis Lombardia SDS Scuola di Direzione in Sanità – Regione Lombardia 2013
4. Landgren et al, Hematology 2010

Stratificazione del rischio di evoluzione in MM in base ai seguenti fattori:

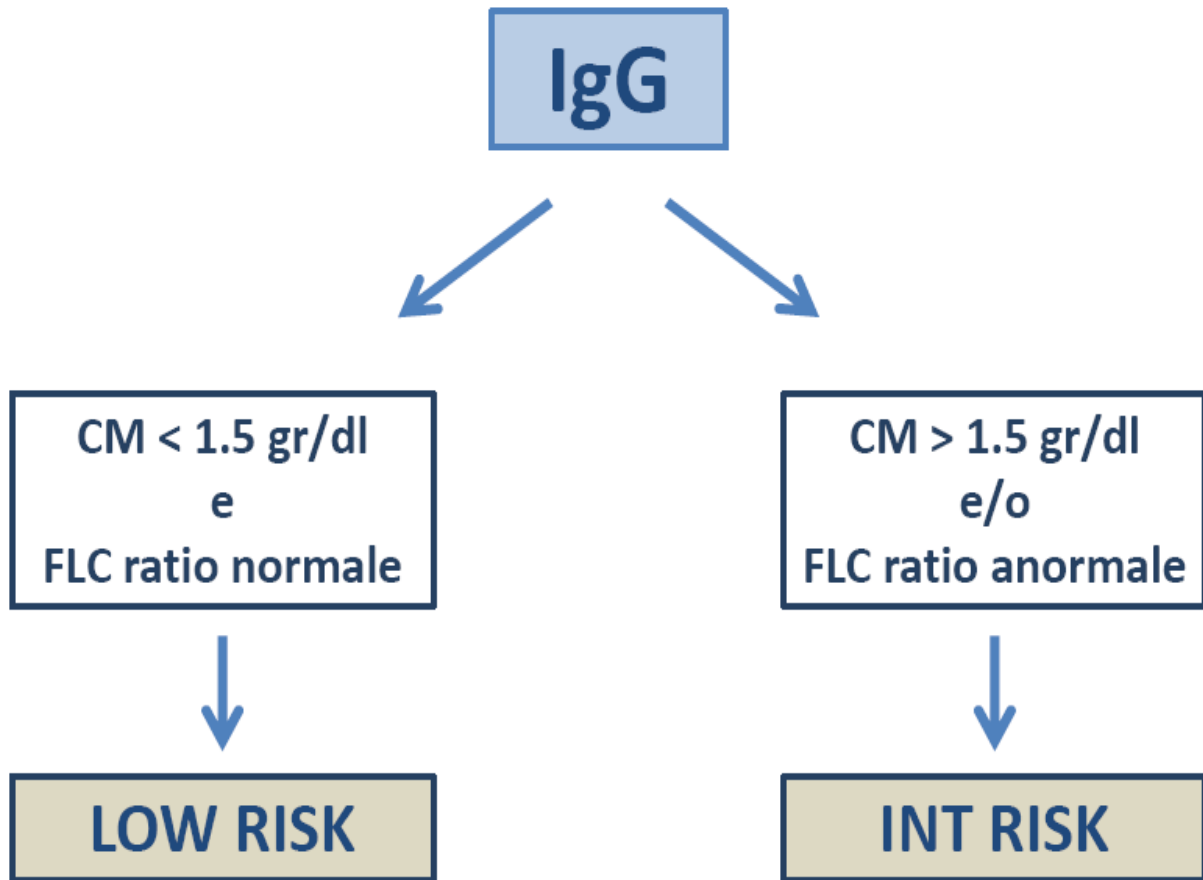
- **MGUS non IgG**
- **CM > 1.5 gr/dl**
- **FLC ratio anormale (< 0.26 o > 1.65)**

Landgren, Hematology 2010

Mayo Clinic model ³⁹

# of Risk Factors	# of Patients (%)	20 Year Progression	Relative Risk
0	449 (38)	5%	1
1	420 (37)	21%	5.4
2	226 (20)	37%	10.1
3	53 (5)	58%	20.8
Total	1148 (100)	20%	N/A

Risk Factors: M-protein > 1.5 g/dL, Non-IgG MGUS, FLC ratio < 0.26 or > 1.65



IgG LOW RISK

Controllo ambulatoriale **a 6 mesi** con:

- Elettroforesi siero
- Emocromo completo, creatinina, calcio
- Esame urine completo (se pos: proteinuria 24 h e BJ)



Se **stabile** → riaffidare al Curante con indicazione a **controllo annuale** di:

- Elettroforesi siero
- Emocromo completo, creatinina, calcio
- Esame urine completo