

PROTOCOLLO AMILOIDOSI 2002

CENTRO PER LO STUDIO DELLE AMILOIDOSI SISTEMICHE

Direttore: Prof. Giampaolo Merlini

gmerlini@smatteo.pv.it

Laboratorio di Biotecnologie e Tecnologie Biomediche

Dipartimento di Biochimica

Dipartimento di Medicina Interna - Sezione di Medicina Interna ed Oncologia Medica

(Prof. Edoardo Ascari)

Società Italiana per l'Amiloidosi

<http://www.amiloidosi.it>

Università di Pavia - IRCCS Policlinico San Matteo

Piazzale Golgi, 2 - 27100 PAVIA

Collaboratori: Sig. Alberto Bovera

Segreteria, prenotazioni (tel: 0382-502994, fax: 0382-502990)

Dr. Riccardo Caccialanza

Consulenza nutrizionale (tel: 0382-507553, fax: 0382-507570)

riccardo.caccialanza@unipv.it

Sig. Sabrina Marciano

Laboratorio (tel: 0382/502982)

Sig.ra Stefania Martini

Laboratorio (tel: 0382/502982)

Dr.ssa Laura Obici

Ambulatorio amiloidosi ereditarie, laboratorio (tel: 0382-502983)

l.obici@smatteo.pv.it

Dr. Giovanni Palladini

Ambulatorio amiloidosi AL (tel: 0382-525020)

g.palladini@smatteo.pv.it

Dr. Vittorio Perfetti

Reparto di degenza e autotrapianto di cellule staminali (tel: 0382-502162)

v.perfetti@smatteo.pv.it

Sig.ra Irene Zorzoli

Laboratorio (Tel: 0382-502947)

I. Premessa

Questo è il quinto aggiornamento del protocollo di studio dell'amiloidosi formulato nel 1988. Grazie alla collaborazione dei Centri partecipanti a questo studio sono stati finora comunicati (febbraio 2002) con dati completi 446 casi di amiloidosi AL.

Le recenti acquisizioni in campo diagnostico e terapeutico hanno reso necessaria la formulazione di un nuovo protocollo il cui obiettivo è ottimizzare il trattamento della malattia basandosi su criteri diagnostici uniformi e su fattori prognostici.

II. Diagnosi

Per la diagnosi di amiloidosi AL è necessario documentare istologicamente la presenza dei depositi di amiloide (punto 1) e la loro derivazione da catene leggere immunoglobuliniche (punto 2).

1. Dimostrazione biptica di depositi di amiloide.

La diagnosi di amiloidosi non può che essere biptica e si basa sulla tipica birifrangenza verde brillante dei depositi osservati in luce polarizzata dopo colorazione con rosso Congo.

La ricerca di amiloide dovrebbe essere condotta in prima istanza sull'aspirato di grasso periombelicale, questa metodica, nella nostra casistica, ha dimostrato avere una sensibilità pari all'89% (Amyloid 2001; 8 (S2): 78). In presenza di un quadro clinico suggestivo e di un grasso periombelicale non diagnostico si consiglia l'esecuzione della biopsia delle ghiandole salivari minori labiali. Soltanto in caso di insuccesso delle procedure sopra descritte è giustificabile il ricorso alla biopsia dell'organo coinvolto. Nei pazienti con amiloidosi si possono osservare difetti della coagulazione dovuti alla combinazione di più fattori; per questo motivo si consiglia di limitare le biopsie d'organo (rene, cuore e, soprattutto, fegato) ai casi non altrimenti diagnosticabili, facendo sempre precedere l'esame da un accurato studio della coagulazione.

2. Documentazione della derivazione dei depositi dalle catene leggere immunoglobuliniche.

2a) La metodica di elezione per la identificazione della componente monoclonale è l'elettroforesi del siero e delle urine su gel di agarosio associata ad immunofissazione, che ha una sensibilità del 96% (Amyloid 2001; 8 (S2): 78).

2b) Dimostrazione di alterato rapporto κ/λ delle catene leggere delle plasmacellule midollari. L'immunofluorescenza con antisieri anti- κ ed anti- λ sulle plasmacellule midollari permette di dimostrare una popolazione monoclonale in circa l'84% dei casi di amiloidosi AL (Haematologica 1999; 84: 218-221). Tale metodica è complementare all'immunofissazione e può essere dirimente per la diagnosi (Haematologica 1995; 80: 409-415; Haematologica 1999; 84: 218-221).

2c) Qualora ambedue le metodiche sopra riportate risultassero non diagnostiche, si può ricorrere alla dimostrazione delle fibrille di amiloide in microscopia elettronica e positiva tipizzazione con antisieri anti catene leggere (Amyloid 1997; 4: 157-170).

Alla tipizzazione in microscopia elettronica si deve ricorrere anche in presenza di una componente monoclonale nei casi in cui vi sia un'anamnesi suggestiva per amiloidosi familiare, in cui vi siano segni di flogosi cronica e, comunque, nei casi in cui la presentazione clinica non sia tipica per amiloidosi AL (Am J Med 2001; 111: 243-244 e New Engl J Med 2002; 347: 1206-1207).

Criteria di diagnosi di mieloma multiplo

In presenza di una componente monoclonale è possibile porre diagnosi di mieloma multiplo clinicamente evidente se sono presenti plasmocitosi midollare superiore al 20% e lesioni ossee e/o anemia non legata ad altra causa e/o ipercalcemia.

III. Terapia

Nel "Protocollo 2002" si conferma il ruolo dell'autotrapianto di cellule staminali del sangue periferico come terapia di elezione per l'amiloidosi AL e del trattamento con melphalan e desametasone ad alte dosi per i pazienti non eligibili all'autotrapianto. In particolare, l'associazione di melphalan e desametasone ad alte dosi, proposta per la prima volta nella precedente versione (1999) del protocollo, si è mostrata in grado di ottenere una risposta nel 67% dei 36 pazienti trattati e la scomparsa della componente monoclonale nel siero e nelle urine all'immunofissazione nel 22% dei casi in un tempo mediano di 4 mesi (Blood 2002; 100: abstract #1544).

Rispetto al protocollo del 1999, la principale novità consiste nella terapia con desametasone a dosi intermedie e thalidomide, che viene proposta per i pazienti non responsivi dopo trattamento con melphalan ad alte dosi o a dosi convenzionali in associazione con steroidi. L'esperienza maturata presso il nostro Centro in 21 pazienti indica che questo trattamento è in grado di indurre una risposta nel 52% dei pazienti trattati in un tempo mediano di 3.4 mesi. Tuttavia, nel 71% dei casi si sono presentati effetti collaterali gravi (depressione del sensorio, bradiparitmia, ileo paralitico, trombosi venosa profonda), che hanno richiesto la sospensione del trattamento. Per questo motivo non è stato ritenuto opportuno inserire la thalidomide negli schemi di terapia di prima linea.

Lo studio collaborativo sulla iododoxorubicina è stato concluso. Soltanto il 16% dei pazienti trattati ha risposto alla terapia. Tuttavia, l'insoddisfacente percentuale di risposta può essere spiegata in parte tenendo conto dei bassi dosaggi di iododoxorubicina (15 mg/m²) impiegati nello studio. Per chiarire questo aspetto, sarà presto avviato uno studio di fase III randomizzato di confronto tra la iododoxorubicina e la doxorubicina in associazione con il desametasone ad alte dosi (VAD modificato).

E' stata presa in considerazione anche la possibilità di eseguire un trapianto allogenico preceduto da un minimo condizionamento (mini-allo), tuttavia, la mancanza di esperienza in merito e l'alto rischio di GVHD di grado severo impongono cautela. Questo approccio sarà valutato nell'ambito di un protocollo di studio in via di definizione.

E' stata data maggiore enfasi alla valutazione prognostica nella definizione della strategia terapeutica, con l'introduzione del NT-proBNP come marcatore di interessamento cardiaco. Nella nostra casistica è stato osservato che valori elevati di NT-proBNP si associano all'interessamento del cuore. Questo marcatore è inoltre molto utile nel *follow up* dopo terapia, poiché, nei pazienti responsivi, si modifica molto più rapidamente dei parametri ecocardiografici.

Uno studio del gruppo della Mayo Clinic ha mostrato che valori di creatinina > 1.7 mg/dL alla diagnosi si associano ad un elevato rischio di dialisi dopo autotrapianto di cellule staminali (Blood 2001; 98: abstract #3391). Nella nostra casistica, è stato osservato un significativo incremento del tasso di dialisi per cento persone-anno (≥ 20) per valori di creatinina > 1.4 mg/dL (J Nephrol 2002 in press). Sulla base di questi dati, è stato inserito un valore di creatininemia < 1.7 mg/dL come criterio di elegibilità per l'autotrapianto di cellule staminali.

L'obiettivo principale della terapia è l'eliminazione del clone plasmacellulare produttore della proteina patogena.

La terapia con alte dosi di melphalan ed **autotrapianto di cellule staminali** del sangue periferico rimane il trattamento di elezione per i pazienti con amiloidosi AL. Tuttavia, tale procedura è gravata da una elevata mortalità peritrapianto (12-40%). Sono particolarmente a rischio i pazienti con interessamento cardiaco, del tratto gastroenterico, con disautonomia e con interessamento di più di un organo (Bone Marrow Transplant 2000; 26: 963-9 e Blood 2002; 99: 4276-4282).

I pazienti non eligibili per l'autotrapianto sono candidati al trattamento con **melphalan e desametasone ad alte dosi**.

In presenza di controindicazioni all'impiego del desametasone ad alte dosi, si ricorre alla terapia a base di **melphalan e prednisone**.

I pazienti non responsivi o in recidiva vengono trattati con **desametasone a dosi intermedie e thalidomide**.

I pazienti non responsivi alla thalidomide o che non tollerano questo farmaco sono candidati alla terapia sperimentale (Idorubicina vs. adriamicina).

Criteria d'eligibilità all'autotrapianto di cellule staminali

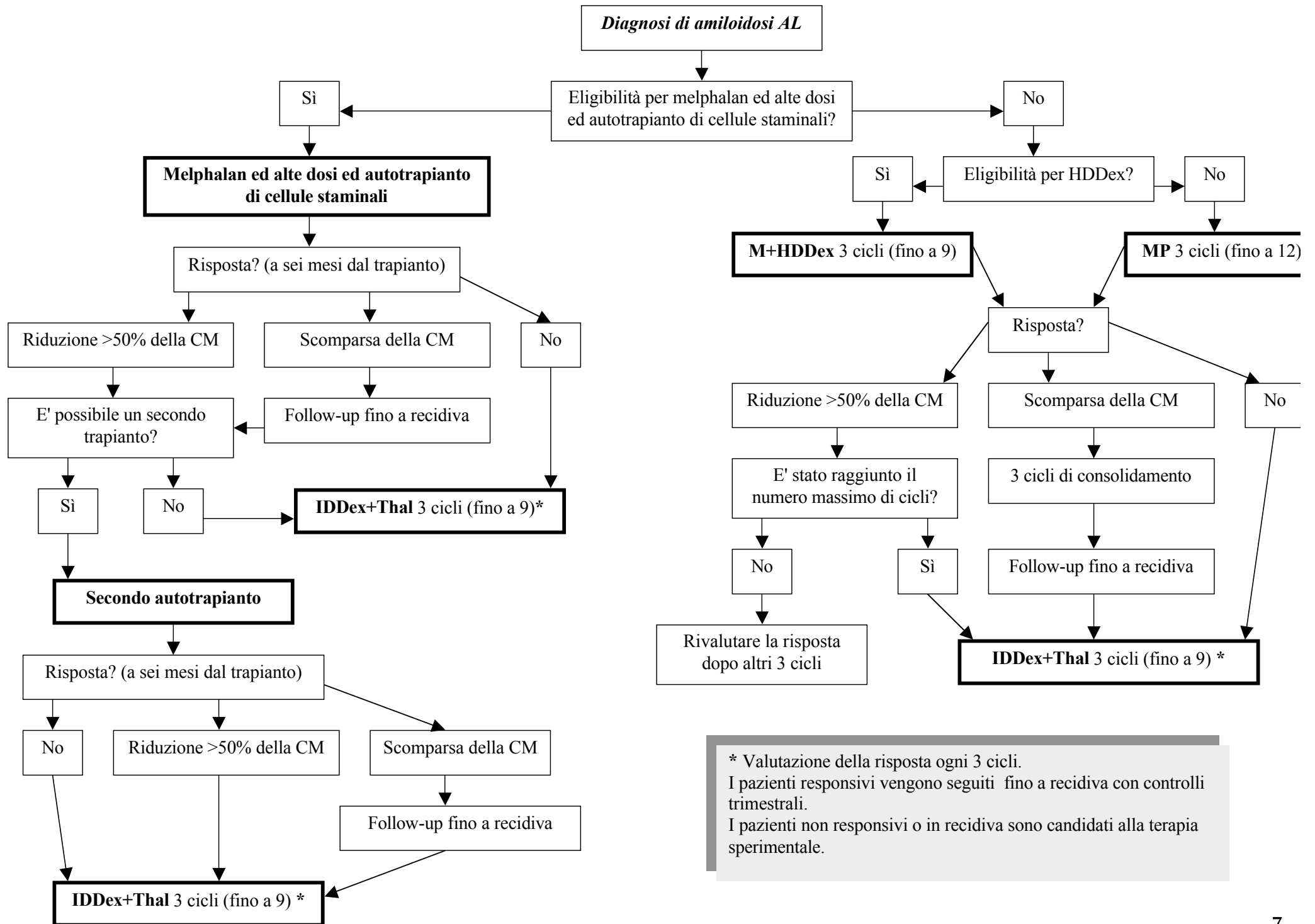
- Età \leq 60 anni (\leq 65 se PS = 0);
- performance status \leq 1 (ECOG);
- frazione di eiezione cardiaca \geq 50%;
- spessore del setto interventricolare $<$ 15 mm;
- NT-proBNP \leq 152 pmol/L;
- assenza di aritmie ventricolari complesse (coppie di BEV o tachicardia ventricolare non sostenuta), di fibrillazione atriale cronica, o BAV di grado II o III, all'ECG Holter;
- assenza di scompenso cardiaco (NYHA $>$ I);
- bilirubina totale $<$ 2 mg/dL;
- creatininemia $<$ 1.7 mg/dL;
- pressione sistolica \geq 100 mmHg in clinostatismo ed in ortostatismo;
- assenza di sanguinamento dal tratto gastroenterico (dimostrato in tre successive ricerche del sangue occulto nelle feci);
- non più di due organi viscerali coinvolti;
- prove spirometriche: diffusione polmonare di CO $>$ 50% della predetta.

Criteria d'esclusione per l'impiego del desametasone ad alte dosi

- diabete mellito in trattamento insulinico;
 - ÿ in presenza di diabete mellito si può considerare la possibilità di dimezzare la posologia del desametasone.
- ulcera peptica attiva;
- psicosi (anche pregressa);
- glaucoma;
- aritmie ventricolari complesse (coppie di BEV o tachicardia non sostenuta) all'ECG Holter:
 - ÿ in presenza di aritmie ventricolari complesse all'ECG Holter, si può considerare la profilassi antiaritmica con amiodarone (**amiodarone cps 200 mg: attacco con 3 cps al dì per cinque giorni, quindi 2 cps al dì per cinque giorni; mantenimento con 1 cps al dì per cinque giorni alla settimana**), se in un nuovo Holter, ripetuto dopo due settimane di terapia, non sono più presenti aritmie ventricolari complesse, si potrà impiegare il desametasone.

Criteri d'esclusione per l'impiego della thalidomide

- donne in età fertile,
- importante neuropatia periferica sintomatica (non sindrome del tunnel carpale),
- bradiaritmia all'ECG Holter,
- ipertensione polmonare,
- anamnesi di trombosi venosa profonda.



* Valutazione della risposta ogni 3 cicli.
 I pazienti responsivi vengono seguiti fino a recidiva con controlli trimestrali.
 I pazienti non responsivi o in recidiva sono candidati alla terapia sperimentale.

Autotrapianto di cellule staminali del sangue periferico

Mobilizzazione: G-CSF: 10 μ g/Kg al dì, fino a raggiungere un valore di cellule CD34+ circolanti > 20/ μ L. In caso di mobilizzazione lenta, si può aumentare la dose di G-CSF fino a 16 μ g/Kg al dì.

Se la mobilizzazione fallisce, si può tentare con ciclofosfamida: 3 g (dose totale) e G-CSF: 10 μ g/Kg al dì, in pazienti senza segni di interessamento cardiaco e con creatinemia nel *range* di riferimento.

N.B. La procedura di mobilizzazione è rischiosa per l'iperleucocitosi e, soprattutto per la possibilità di squilibri emodinamici durante l'aferesi.

Condizionamento: Melphalan: 200 mg/m². La somministrazione di melphalan avviene in due giorni successivi ed è seguita dalla reinfusione delle cellule staminali. Dovrà essere somministrato G-CSF: 10 μ g/Kg al dì (a partire dal giorno della reinfusione), fino ad ottenere valori di neutrofili pari a 1500/ μ L per due giorni successivi.

In pazienti con mieloma multiplo (plasmacitosi midollare > 20% e componente monoclonale > 20 g/L), la mobilizzazione può essere preceduta da tre cicli di desametasone ad alte dosi, da ripetere ogni 21 giorni, secondo lo schema che segue:

- **Desametasone:** 40 mg al dì per quattro giorni consecutivi,
- **Ciprofloxacina cpr 250 mg:** 1 cpr due volte al dì per la durata della terapia steroidea e per i dieci giorni successivi,
- **Itraconazolo cpr 100 mg:** 1 cpr al dì per la durata della terapia steroidea e per i dieci giorni successivi,
- **Omeprazolo cps 20 mg:** 1 cps al dì per la durata della terapia steroidea e per i dieci giorni successivi.

Schema di trattamento con associazione di melphalan e desametasone ad alte dosi (M-HDDex)

- **Melphalan:** 0.22 mg/Kg al dì per quattro giorni consecutivi (arrotondando per eccesso alla mezza compressa da 5 mg),
- **Desametasone:** 40 mg al dì per quattro giorni consecutivi, quindi prendisone a scalare a partire da 50 mg per i cinque giorni successivi alla sospensione,
- **Ciprofloxacina cpr 250 mg:** 1 cpr due volte al dì per la durata della terapia steroidea e per i dieci giorni successivi,
- **Itraconazolo cpr 100 mg:** 1 cpr al dì per la durata della terapia steroidea e per i dieci giorni successivi,
- **Omeprazolo cps 20 mg:** 1 cps al dì per la durata della terapia steroidea e per i dieci giorni successivi.

Questo ciclo deve essere ripetuto ogni quattro-sei settimane. Per le prime tre somministrazioni sarà necessario eseguire un controllo dell'esame emocromocitometrico, quattordici giorni dall'inizio della terapia, per aggiustare il dosaggio di melphalan del ciclo successivo, secondo quanto indicato nello schema che segue:

Neutrofili/ μ L	Piastrine/ μ L	Dosaggio di melphalan al ciclo successivo
≥ 1000	≥ 100000	dosaggio invariato
< 1000	< 100000	diminuire di 2.5 mg (_ cpr) al dì

Quattro settimane dopo l'inizio della terapia sarà necessario eseguire un controllo dell'esame emocromocitometrico: la nuova somministrazione si potrà eseguire solamente se saranno riscontrati valori adeguati di neutrofili ($> 2000/\mu\text{L}$) e di piastrine ($> 100.000/\mu\text{L}$), in caso contrario sarà opportuno posticipare la ripresa della terapia fino al raggiungimento dei valori consigliati (valutati con controlli settimanali dell'esame emocromocitometrico).

Schema di trattamento con melphalan e prednisone (MP)

- **Melphalan:** 0.22 mg/Kg al dì per quattro giorni consecutivi;
- **Prednisone:** 50 mg due volte al dì per quattro giorni, 25 mg due volte al dì per i successivi due giorni, poi 25 mg al dì per altri due giorni; infine 12.5 mg al dì per due giorni.
- **Ranitidina:** 300 mg al dì nei giorni di assunzione del prednisone.

Questo ciclo deve essere ripetuto ogni quattro-sei settimane, applicando le modifiche alla posologia del melphalan riportate nello schema precedente.

Impiego del melphalan e.v.

Per i pazienti trattati con M-HDDex o con MP che tollerano la dose di melphalan massima prevista (15 mg al dì per quattro giorni consecutivi), si può considerare la possibilità di impiegare il melphalan e.v. nei cicli successivi.

Il melphalan sarà infuso in una singola dose e.v. di 20 mg. Si potrà valutare la possibilità di aumentare la dose dell'infusione di 5 mg ad ogni ciclo successivo, fino a raggiungere al massimo i 30 mg in singola somministrazione.

Schema di trattamento con thalidomide e desametasone a dosi intermedie

- **Thalidomide:** 100 mg al dì alla sera continuativamente. Il dosaggio della thalidomide, se il farmaco sarà ben tollerato, dovrà essere aumentato di 100 mg ogni quindici giorni sempre assumendo le compresse alla sera, fino ad un massimo di 400 mg al dì.
- ÿ **Desametasone:** 20 mg al dì per quattro giorni consecutivi, quindi prednisone a scalare a partire da 50 mg per i cinque giorni successivi alla sospensione,
- ÿ **Ciprofloxacina cpr 250 mg:** 1 cpr due volte al dì per la durata della terapia steroidea e per i dieci giorni successivi.
- ÿ **Itraconazolo cpr 100 mg:** 1 cpr al dì per la durata della terapia steroidea e per i dieci giorni successivi.
- ÿ **Omeprazolo cps 20 mg:** 1 cps al dì per la durata della terapia steroidea e per i dieci giorni successivi.

Questo ciclo deve essere ripetuto ogni 21 giorni.

Prima di intraprendere il trattamento con thalidomide e ogni 60 giorni durante la cura, sarà necessario eseguire una visita neurologica ed un ECG dinamico secondo Holter, allo scopo di

individuare tempestivamente eventuali effetti collaterali (neuropatia periferica, bradiaritmia), che possono essere legati all'uso del farmaco.

IV. Valutazione della risposta al trattamento

Definizione della risposta al trattamento: Riduzione di più del 50% della componente monoclonale nel siero e nelle urine.

Nei pazienti che hanno ottenuto risposta ematologica, sarà valutato anche il miglioramento degli organi coinvolti, secondo i seguenti criteri:

- riduzione > 50% della proteinuria delle 24 ore se inizialmente ≥ 3 g/24h, o riduzione della proteinuria a meno di 1 g/24h se inizialmente < 3 g/24h, senza progressione dell'insufficienza renale,
- normalizzazione della creatininemia se superiore a 1.4 mg/dL,
- riduzione di almeno 2 mm dello spessore del setto interventricolare (in due misurazioni successive eseguite dallo stesso operatore).
- riduzione di almeno il 50% o normalizzazione della fosfatasi alcalina,
- riduzione di almeno 3 cm delle dimensioni del fegato (conferma ecografica o TC),
- riduzione di almeno la metà del numero di scariche diarroiche giornaliere,
- miglioramento clinico della neuropatia (conferma elettromiografica),
- riduzione delle dimensioni di un amiloidoma (conferma ecografica, TC, RMN),
- riduzione della macroglossia (conferma fotografica),
- riduzione di depositi cutanei (conferma fotografica).

V. Terapia di supporto

Coinvolgimento renale (A cura del Dr. Giovanni Banfi, Divisione di Nefrologia - Ospedale Maggiore, Milano).

La terapia di supporto delle manifestazioni cliniche della nefropatia amiloidotica è spesso problematica specie nei soggetti con interessamento multisistemico.

La sindrome nefrosica, con cui più spesso la nefropatia esordisce, è caratterizzata da una proteinuria ed una conseguente ipoalbuminemia spesso molto gravi che condizionano uno stato edemigeno diffuso sino all'anasarca. La terapia diuretica (in genere diuretici dell'ansa) deve essere sempre attuata con cautela e progressivamente; un'eccessiva e/o rapida deidratazione può provocare o aggravare una ipotensione arteriosa ed aumenta il rischio di trombosi già elevato nei pazienti nefrosici. L'eccessiva deidratazione, inoltre, concorre, associata all'ipotensione, a ridurre la perfusione renale potendo così provocare un rapido deterioramento funzionale. Un uso inappropriato dei diuretici provoca ipocaliemia con rischio di improvvise e fatali aritmie cardiache. In presenza di un grave stato anasarcatico resistente ai diuretici, l'infusione di albumina e.v. può nettamente migliorare la diuresi. L'uso invece di ACE-inibitori e/o sartanici a scopo anti-proteinurico o "renoprotettivo" in questi pazienti non ha in genere alcuna efficacia anche perché spesso non è possibile impiegarli a dosi congrue senza provocare ipotensione sintomatica e peggioramento della funzione renale.

L'instaurarsi ed il progredire di una *insufficienza renale cronica (IRC)* deve indurre ad una attenta e assidua sorveglianza dei possibili squilibri idro-elettrolitici (K, Ca, H) che possono compromettere la funzione cardiaca del paziente. Come in tutti i pazienti con IRC deve essere accuratamente valutata la necessità e la modalità dell'impiego di farmaci con potenziale nefrotossico (FANS, aminoglicosidi, anestetici, mezzi di contrasto, etc.) che possono provocare un rapido ed irreversibile peggioramento funzionale.

Al paziente con avanzata insufficienza renale è giustificato proporre un *trattamento sostitutivo dialitico* quando non sia presente un grave ed avanzato coinvolgimento di altri organi come cuore, sistema nervoso autonomo, digerente; nei pazienti con interessamento pluriviscerale la sopravvivenza sia in emodialisi che in dialisi peritoneale è molto ridotta.

Coinvolgimento cardiaco (dalla Relazione del Dr. Lorenzo Monti - Divisione di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia - alla riunione della Società Italiana per l'Amiloidosi, Firenze, 1 dicembre 2001).

- La terapia di supporto dell'amiloidosi cardiaca continua a fondarsi prevalentemente sul trattamento con diuretici.
- Nello scompenso classe NYHA \geq II, in assenza di ipotensione ortostatica, si può esplorare la possibilità di impiegare ACE inibitori a basso dosaggio, preferendo farmaci a breve emivita, come il Captopril, o, in casi altamente selezionati mononitrati a basso dosaggio evitando le forme "retard".
- In caso di aritmie ventricolari complesse (coppie di extrasistoli ventricolari o *run* di tachicardia ventricolare non sostenuta), è indicato l'uso dell'amiodarone secondo lo schema che segue:
 ÿ **amiodarone cps 200 mg: attacco** con 3 cps al dì per cinque giorni, quindi 2 cps al dì per cinque giorni; **mantenimento** con 1 cps al dì per cinque giorni la settimana.
- Nello scompenso cardiaco terminale, può essere utile l'infusione di dopamina alla dose di 2.5-15 μ g/Kg*min.

Diarrea: è consigliato l'uso dell' Octreotide. Il dosaggio del farmaco deve essere regolato in base alla risposta del paziente. Si inizia con 0.05 mg s.c. 2 volte/die passando, se necessario, a 0.05 mg s.c. x

3/die, quindi a 0.1 x 2 e, se necessario, a 0.1 x 3/die. E' necessario prestare particolare attenzione all'insorgenza di dolori addominali che indicano l'opportunità di sospendere il trattamento.

Trapianto cardiaco: la prognosi molto severa dell'amiloidosi cardiaca e la scarsa efficacia e la lentezza nell'arrestare la progressione del danno cardiaco delle terapie specifiche attualmente in uso giustificano il trapianto cardiaco come terapia di supporto in pazienti altamente selezionati. I maggiori ostacoli sono rappresentati dal frequente coinvolgimento multisistemico dell'amiloidosi e dalla possibilità che si formino depositi di amiloide nel cuore trapiantato.

Tuttavia, in una delle due casistiche più numerose (10 pazienti) attualmente a disposizione (Circulation 1991; 84 5Suppl: III 338-343) i pazienti con amiloidosi AL sottoposti a trapianto cardiaco avevano una sopravvivenza a breve termine sovrapponibile a quella dei pazienti trapiantati per altre cause. Un paziente è deceduto nel periodo immediatamente post-operatorio. Nel 22% dei pazienti è stata dimostrata la comparsa di depositi di amiloide clinicamente rilevanti nell'organo trapiantato. Nel 66% dei casi a distanza di due anni dal trapianto, la malattia è progredita in sede extracardiaca. In uno studio più recente (Heart 2001; 85: 202-207), sempre condotto su 10 pazienti, sono stati osservati due decessi nel periodo post-operatorio. La sopravvivenza attuariale a due e cinque anni è stata rispettivamente del 60% e del 30%. Non sono stati osservati depositi di amiloide clinicamente rilevanti nell'organo trapiantato. In un caso è stata dimostrata progressione extracardiaca della malattia. In un paziente è stata osservata una regressione dei depositi extracardiaci dopo risposta ematologica alla chemioterapia. La sopravvivenza di questo paziente ha superato i dieci anni.

Questi dati confermano come un trattamento chemioterapico successivo al trapianto di cuore possa offrire al paziente una buona qualità di vita per un lungo periodo di tempo (Br Med J 1994; 309, 1135-1137; Am J Cardiol 1997; 79: 532-535). Il trapianto cardiaco può infatti ampliare la finestra terapeutica, dando più tempo alla terapia specifica di esercitare il proprio effetto sul clone amiloidogenico.

Il trapianto di cuore deve quindi essere riservato a pazienti con esclusivo interessamento cardiaco avanzato e deve essere seguito da una chemioterapia che possa sopprimere la produzione della componente monoclonale amiloidogenica e, quindi, arrestare la progressione extracardiaca della malattia ed impedire la comparsa di depositi nell'organo trapiantato. Confermiamo quindi i seguenti criteri di eleggibilità per il trapianto cardiaco proposti nel protocollo del 1999 (Amyloid 1995; 2: 284-287):

- età < 60 anni,
- classe NYHA III o IV,
- clearance della creatinina > 60 mL/min,
- proteinuria < 3g/die,
- assenza di mieloma multiplo,
- assenza di coinvolgimento epatico esteso (da valutare con la biopsia epatica qualora la fosfatasi alcalina sia elevata),
- assenza di coinvolgimento del tratto gastroenterico e del sistema nervoso autonomo.

Trapianto renale: Il trapianto renale può offrire una buona qualità di vita per lungo tempo (Am J Kidney Dis; 1996, 28: 278-282) a pazienti con amiloidosi AL a lenta progressione, in giovane età e con coinvolgimento limitato al rene (Sem Hematol; 1995, 32: 60-79). Come nel trapianto cardiaco, l'infiltrazione amiloidotica dell'organo trapiantato è possibile (Am J Nephrol 1998; 18: 67-70; Transplantation 1986, 42: 598-601), ma questa evenienza ha scarse implicazioni cliniche (Transplant Int 1992, 5: 15-18; Transplant Pro 1992; 2: 1788-1789). Tuttavia, dati recenti (Am J Kidney Dis 2001; 37: 1152-1161) ottenuti su 83 pazienti sottoposti a trapianto renale per amiloidosi hanno mostrato una ridotta sopravvivenza dei pazienti (79.3% a tre anni) e dell'organo trapiantato (71.1% a tre anni), rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto renale per altre cause. Per questo motivo, confermiamo la necessità della remissione ematologica completa tra i criteri d'eligibilità al trapianto di rene:

- Età \leq 60 anni,

- assenza di coinvolgimento cardiaco,
- assenza di coinvolgimento epatico,
- remissione completa della malattia (scomparsa della componente monoclonale).

VI. Indagini da eseguire alla diagnosi

- Anamnesi.
- Agoaspirato di grasso periombelicale o biopsia delle ghiandole salivari minori labiali; si deve evitare per quanto possibile la biopsia dell'organo coinvolto a causa dei gravi rischi di emorragia.
- Eventuale tipizzazione immunoistochimica in microscopia elettronica dei depositi di amiloide.
- Indagine genetica per escludere le forme familiari in casi specifici.
- Elettroforesi su gel di agarosio con immunofissazione di siero ed urine.
- Esame emocromocitometrico.
- Calcemia.
- Creatininemia.
- Proteinuria delle 24 ore.
- Fosfatasi alcalina, bilirubina ed ALT.
- INR e dosaggio del fattore X.
- β_2 -microglobulina.
- Proteina C reattiva.
- SAA.
- NT-proBNP.
- Elettrocardiogramma.
- ECG dinamico secondo Holter.
- Ecocardiografia con misurazione dello spessore del setto interventricolare e della frazione d'iezione.
- Ecografia addominale con misurazione dello spessore della parete dei visceri.
- Radiografia dello scheletro soltanto se componente monoclonale (IgG o IgA) > 10 g/L; nelle forme micromolecolari, la radiografia dello scheletro è sempre indicata.
- Agoaspirato midollare con determinazione del rapporto κ/λ su plasmacellule midollari.
- Elettromiografia (se indicata).

Il Centro di Pavia è disponibile per eseguire i seguenti accertamenti:

E' necessario inviare contemporaneamente anche la scheda di segnalazione o di follow up del paziente per cui si richiede l'esame.

1. **Ricerca di immunoglobuline monoclonali in campioni di siero ed urine** con metodiche sensibili nei casi in cui, con le comuni indagini di laboratorio, non siano state identificate componenti monoclonali in pazienti con amiloidosi biotticamente dimostrata. Per i pazienti di cui è stato inviato un campione ottenuto alla diagnosi, è possibile inviare prelievi successivi per la valutazione della risposta alla terapia. I campioni di siero (5 ml) ed urine (10 ml, specificando la diuresi) devono essere spediti al Centro di Pavia, in contenitori refrigerati, tramite corriere (previo accordo telefonico: 0382-502947).
2. **Misurazione di NT-proBNP** (marcatore di sofferenza miocardica) in pazienti con amiloidosi biotticamente dimostrata. Sono necessari campioni di siero (5 ml) che devono essere spediti al Centro di Pavia, in contenitori refrigerati, tramite corriere (previo accordo telefonico: 0382-502947).

3. **Colorazione e/o refertazione di vetrini di grasso periombelicale** eseguito in pazienti con quadro clinico suggestivo per amiloidosi (previo accordo telefonico: 0382-502947). Nessun particolare accorgimento è necessario per l'invio dei vetrini se non quello di proteggerli accuratamente dalla polvere e da possibili traumi meccanici.
4. **Dosaggio del fattore X.** Modalità di esecuzione del prelievo: porre 4,5 ml di sangue in toto in provetta a fondo conico contenente 0,5 mL di citrato + 100 μ L di aprotinina; la provetta deve essere mantenuta in ghiaccio e centrifugata per 10 min (possibilmente a 4° C). Il plasma va quindi conservato a - 20°C ed inviato al Centro di Pavia in ghiaccio secco (previo accordo telefonico: 0382-502947).
5. **Studi di immunofluorescenza con antisieri anti κ ed anti λ sulle plasmacellule midollari nei casi in cui non si sia evidenziata alcuna componente monoclonale sierica e/o urinaria.** Per eseguire questa indagine sono possibili due soluzioni:
 - ÿ eseguire l'aspirato midollare presso l'ambulatorio del Centro di Pavia previo accordo telefonico (preferibile);
 - ÿ inviare direttamente, tramite corriere (temperatura ambiente, massimo 24 ore) e previo accordo telefonico (0382-502162), al Centro di Pavia l'aspirato midollare (2-3 cc), reso incoagulabile con citrato di sodio.
6. **Indagini genetiche nel sospetto di forme di amiloidosi familiare.** Per questo esame è necessario inviare al Centro di Pavia (previo accordo telefonico: 0382-502983) cinque provette da "emocromo" (3 mL di sangue in EDTA ciascuna). Il campione può essere mantenuto a temperatura ambiente se il recapito può avvenire in 24 ore (procedura preferibile). Nel caso di tempi più lunghi, è necessario congelare il campione.
7. **Consulenza anatomo-patologica** per la diagnosi di amiloidosi AL o di altro tipo presso l'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Pavia grazie alla collaborazione della Prof.ssa Eloisa Arbustini. I preparati istologici devono essere inviati direttamente alla Prof.ssa Eloisa Arbustini presso l'Istituto di Anatomia Patologica, Policlinico San Matteo, Piazzale Golgi 2, 27100 Pavia (previo accordo telefonico: 0382-503829/501206). E' necessario allegare ai campioni richiesta di consulenza anatomopatologica e relativa "impegnativa" o autorizzazione della Direzione Sanitaria dell'Ospedale dove è stata eseguita la biopsia.
8. **Clonaggio e sequenziamento delle regioni variabili della componente monoclonale. Sintesi di oligonucleotidi per il monitoraggio della malattia minima residua dopo trapianto.**

Il Centro di Pavia è in grado di sequenziare le regioni variabili della componente monoclonale tramite una strategia basata sulla inverse-PCR e particolarmente adatta all'amiloidosi (Anal Biochem 1996; 239: 107-110). Tale strategia si è rivelata in grado di ottenere la sequenza monoclonale nella totalità dei pazienti analizzati (Blood 1998; 91:2948-2954. Bone Marrow Transplant 1999; 23:323-328). Verranno quindi sintetizzati oligonucleotidi complementari ai CDR1 e CDR3 della regione variabile monoclonale da utilizzare in semi-nested PCR per la valutazione della presenza di cellule tumorali nelle sacche aferetiche e per l'analisi della malattia residua dopo trapianto (Bone Marrow Transplant 1999; 23:323-328).

Per la procedura di clonaggio è necessario l'isolamento dell'RNA delle cellule midollari separate su Ficoll. Questo può avvenire in due modi:

 - estrazione immediatamente dopo la separazione su Ficoll. L'RNA dovrà essere inviato al Centro di Pavia precipitato in etanolo (-20° C),
 - estrazione da cellule lisate in RNAZOL (Gibco) e congelate a -80°C (1 ml di RNAZOL per 10 milioni di cellule separate); in tal caso, RNA di buona qualità potrà essere estratto anche dopo un anno dal congelamento; è possibile quindi inviare il campione congelato (-20°C) per completare la estrazione.

E' sempre possibile eseguire sia l'aspirato midollare che la estrazione di RNA presso il Centro di Pavia (previo accordo telefonico 0382-502162).

APPENDICI

□. Agoaspirato di grasso periombelicale

Occorrente:

- Disinfettante cutaneo
- Cloruro di etile o lidocaina spray per l'anestesia locale superficiale
- 4 aghi da 19 G
- 2 siringhe da 20 ml
- 6 vetrini puliti (porta oggetto)
- Garze per disinfettare
- Cerotto con garze per la medicazione

Procedura:

1. Verificare l'assenza di ernia ombelicale, chiedendo al paziente supino di porsi a sedere sul letto senza aiuto.
2. Identificare la zona del prelievo, 2 - 3 cm a lato della cicatrice ombelicale e disinfettare la cute.
3. Anestetizzare la zona.
4. Inserire l'ago tenendolo tangenziale al piano cutaneo e portare lo stantuffo della siringa in aspirazione tra -15 e -20 ml, effettuando movimenti di "avanti e indietro" nel sottocutaneo. Si raccomanda massima attenzione a rimanere nello spazio sottocutaneo.
5. Quando il grasso viene aspirato, compare come piccolo deposito giallastro alla base dell'ago. Questa modesta quantità è comunque sufficiente per ottenere alcuni vetrini. Occorre ora far ritornare lo stantuffo in posizione "0 cc" ed estrarre la siringa.
6. Il grasso così ottenuto deve essere tolto con attenzione dall'ago, aiutandosi con un altro ago e deve essere posto su di un vetrino. Se il prelievo presenta contaminazione ematica, occorre ripulirlo dal sangue in eccesso, rigirandolo delicatamente con due aghi su di un vetrino che verrà poi eliminato.
7. Separare a questo punto il grasso in frammenti di circa 3 mm di diametro, ponendone ognuno su di un vetrino diverso.
8. Coprire il campione con un altro vetrino porta oggetto, e schiacciare energicamente il materiale tra i due vetrini, senza strisciarlo.
9. Infine, separare i vetrini, sempre senza strisciarli l'uno contro l'altro.

Se il primo prelievo non fornisce una quantità di materiale sufficiente, è possibile ripetere la procedura dall'altro lato dell'ombelico.

Il prelievo può e deve essere effettuato anche su soggetti molto magri, poiché è sempre possibile reperire una minima quantità di tessuto adiposo in zona periombelicale. Unica controindicazione alla procedura è la presenza di importanti ernie ombelicali o diastasi dei retti addominali, per il rischio di perforazione intestinale. In presenza di diatesi emorragica la procedura può portare alla formazione di ematomi ed è molto difficile ottenere un prelievo con scarsa contaminazione ematica.

Colorazione:

Soluzione di base: soluzione soprasatura di rosso Congo e cloruro di sodio in etanolo 80% (durata 1 anno).

Soluzione di colorazione: filtrare su carta bibula a doppio strato un'aliquota della soluzione di base ed aggiungere 1% (v/v) di NaOH all'1% (deve essere preparata al momento della colorazione).

Esecuzione: porre la soluzione di colorazione sui preparati (circa 5 cc per vetrino); dopo 20 minuti decolorare immergendo per pochi secondi i vetrini in alcool etilico assoluto, poi montare i vetrini.

Lettura: al microscopio in luce polarizzata.

□ Performance status (ECOG/WHO)

- 0:** pazienti completamente autosufficienti,
1: pazienti con attività fisica limitata a lavori che richiedono sforzi fisici lievi,
2: pazienti in grado di accudire a se stessi ma incapaci di svolgere un'attività lavorativa; a letto per meno del 50 % delle ore diurne,
3: pazienti parzialmente autosufficienti; a letto o immobilizzati per più del 50 % delle ore diurne,
4: pazienti totalmente inabili, sempre allettati,
5: exitus.

□ Criteri per la definizione del danno d'organo

- **Rene:** proteinuria > 0.5 g/24h e/o creatininemia > 1.2 mg/dL.
- **Cuore:** aumento dello spessore del setto interventricolare: ≥ 13 mm (≥ 12 mm in presenza di aumentata ecoriflettenza o di segni di disfunzione diastolica, ≥ 14 mm in presenza di ipertensione arteriosa), oppure NT-proBNP ≥ 1287 pg/mL (in pazienti non in dialisi), oppure scompenso cardiaco senza altre cause.
- **Fegato:** epatomegalia (> 2 cm dall'arcata costale) ed incremento della fosfatasi alcalina con transaminasi normali.
- **Tratto gastroenterico:** diarrea (> 3 scariche al di) ed incremento dell'escrezione fecale di grassi.
- **Sistema nervoso periferico:** parestesie (non soltanto sindrome del tunnel carpale).
- **Sistema nervoso autonomo:** ipotensione ortostatica, impotenza, incontinenza, stipsi grave, diarrea, ritenzione d'urina, assenza del calo notturno della frequenza cardiaca all'ECG Holter.
- **Tessuti molli, cute, linfonodi:** evidenza obiettiva.
- **Alte vie respiratorie, polmoni:** quadro radiografico/endoscopico suggestivo e conferma biptica.

Segnalazione di nuova diagnosi

SCHEDE DI RACCOLTA DATI

Le schede, compilate nel modo più completo possibile, dovrebbero essere inviate al momento dell'arruolamento e successivamente ogni 6 mesi ed in caso di decesso o di uscita del paziente dal *follow-up* al

Prof. Giampaolo Merlini
Laboratorio di Biotecnologie
Centro per lo Studio delle Amiloidosi Sistemiche
I.R.C.C.S. Policlinico S. Matteo
Piazzale Golgi, 19
27100 PAVIA

Telefono: 0382-502994
Fax: 0382-502990

Le schede possono essere inviate anche come allegati e-mail (gmerlini@smatteo.pv.it)

Le schede sono così suddivise:

Scheda da inviare al momento della diagnosi.

Scheda di trattamento e follow up, da inviare all'inizio del trattamento, quindi periodicamente ogni 6 mesi ed in caso di decesso o di uscita del paziente dal *follow-up*.

Fare fotocopie delle schede

Segnalazione di nuova diagnosi

Data:

DATI DEL PAZIENTE:

- Nome:
 - Luogo di nascita:
 - Data di nascita:
 - Indirizzo:
 - Telefono:
 - e-mail:
-

DATI DEL MEDICO CURANTE:

- *Nome:*
 - *Indirizzo:*
 - *Telefono:*
 - *Fax:*
 - *e-mail:*
-

DATI DEL CENTRO SPERIMENTATORE:

- *Medico di riferimento:*
- *Istituto:*
- *Indirizzo:*
- *Telefono:*
- *Fax:*
- *e-mail:*

Segnalazione di nuova diagnosi

DIAGNOSI DI AMILOIDOSI AL:

- **Data d'esordio:**

- **Modalità d'esordio:**

- **Data della diagnosi istologica:**

- **Agoaspirato di grasso periombelicale (data: _____):**
 _ positivo _ negativo _ dubbio
tipizzazione immunoistochimica (allegare fotocopia del referto):
 _ _ _ non eseguita

- **Biopsia d'organo (data: _____), (sede: _____):**
 _ positivo _ negativo _ dubbio
tipizzazione immunoistochimica (allegare fotocopia del referto):
 _ _ _ non eseguita

- **Componente monoclonale nel siero:** _ presente _ assente
tipo:

- **Componente monoclonale nelle urine:** _ presente _ assente
tipo:

- **Dimostrazione di un clone di plasmacellule midollari (rapporto \square/\square : _____):**
 _ _ _ non eseguita

- **Diagnosi di mieloma multiplo:** _ Sì _ No
 Plasmacitosi midollare > 20%: _ Sì _ No
 Lesioni ossee: _ Sì _ No
 Ipercalcemia: _ Sì _ No
 Anemia non da altre cause: _ Sì _ No

Segnalazione di nuova diagnosi

COINVOLGIMENTO D'ORGANO

(Si vedano i criteri per la definizione del coinvolgimento d'organo a pag. 14)

• **Organo principalmente coinvolto** (che domina le manifestazioni cliniche):

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Rene | <input type="checkbox"/> Tessuti molli |
| <input type="checkbox"/> Cuore | <input type="checkbox"/> Cute |
| <input type="checkbox"/> Fegato | <input type="checkbox"/> Alte vie respiratorie |
| <input type="checkbox"/> Tratto gastroenterico | <input type="checkbox"/> Polmoni |
| <input type="checkbox"/> Sistema nervoso periferico | <input type="checkbox"/> Linfonodi |
| <input type="checkbox"/> Sistema nervoso autonomo | <input type="checkbox"/> Altro (specificare): |

Manifestazione clinica:

• **Altri organi coinvolti:**

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Rene | <input type="checkbox"/> Tessuti molli |
| <input type="checkbox"/> Cuore | <input type="checkbox"/> Cute |
| <input type="checkbox"/> Fegato | <input type="checkbox"/> Alte vie respiratorie |
| <input type="checkbox"/> Tratto gastroenterico | <input type="checkbox"/> Basse vie respiratorie |
| <input type="checkbox"/> Sistema nervoso periferico | <input type="checkbox"/> Linfonodi |
| <input type="checkbox"/> Sistema nervoso autonomo | <input type="checkbox"/> Altro (specificare): |

Manifestazione cliniche o dati strumentali:

Segnalazione di nuova diagnosi

STATO SOGGETTIVO:
(specificare la data d'esordio dei sintomi)

- q Astenia:
- q Anoressia:
- q Perdita di peso (Kg/mese):
- q Ipotensione:
- q Sincopi:
- q Dispnea:
- q Parestesie:
- q Dolore:
- q Sindrome del tunnel carpale:
- q Disgeusia:
- q Xerostomia:
- q Claudicatio mandibolare
- q Impotenza:
- q Alterazioni dell'alvo:
- q Porpora:
- q Altro:

Segnalazione di nuova diagnosi

ESAME OBIETTIVO (1)
(data:)

ÿ **Performance status:**

ÿ **Peso:**

ÿ **Altezza:**

ÿ **Pressione arteriosa:** □ **mmHg**

ÿ **Frequenza cardiaca:** □ **bpm**

ÿ **Aritmie:**

ÿ **Capo e collo:**

q macroglossia:

q petecchie:

q erosioni dentarie:

q altro:

ÿ **Polmone:**

q versamento pleurico:

q stasi:

q altro:

Segnalazione di nuova diagnosi

ESAME OBIETTIVO (2)

ÿ **Addome:**

q epatomegalia:

q splenomegalia:

q altro:

ÿ **Linfonodi:**

ÿ **Sistema nervoso periferico:**

ÿ **Cute ed annessi:**

ÿ **Arti:**

q Edemi declivi

ÿ **Altro:**

Segnalazione di nuova diagnosi

ESAMI BIOUMORALI

Data		Risultato	Intervallo di riferimento
	sCM (g/L)		
	uCM (g/L)		
	s albumina (g/L)		
	Hb (g/dL)		
	MCV (fL)		
	PLT (x 10 ³ /□L)		
	WBC (x 10 ³ /□L)		
	formula leucocitaria (N/E/B/L/M) (%)		
	Creatininemia (mg/dL)		
	Proteinuria (g/24h)		
	Bilirubina totale (mg/dL)		
	Fosfatasi alcalina (U/L)		
	ALT (U/L)		
	INR		
	Fattore X (%)		
	□2-microglobulina (□g/L)		
	Proteina C reattiva (mg/dL)		
	SAA (mg/L)		
	NT-proBNP (pg/mL)		

Eventuali altri esami bioumorali ritenuti rilevanti:

Segnalazione di nuova diagnosi

ESAMI STRUMENTALI (1)

ASPIRATO MIDOLLARE

Data:

Plasmacellule (%):	Rapporto <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> :
Altro:	

BIOPSIA OSTEOMIDOLLARE

Data:

Plasmacellule (%):	Rapporto <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> :	Ricerca di depositi di amiloide:
Altro:		

ECG

Data:

Referto:

ECG dinamico secondo Holter

Data:

Extrasistoli sopraventricolari (n/24h):	Extrasistoli ventricolari (n/24h):
Coppie di extrasistoli ventricolari (n/24h):	Run di tachicardia ventricolare (n/24h):
Frequenza (bpm) max: media: min:	Pausa massima:
Referto:	

Ecocardiografia

Data:

Aumentata ecoriflettenza: <input type="checkbox"/> presente <input type="checkbox"/> assente	Parete posteriore (mm):
IVS (mm):	EF (%):
Referto:	

Segnalazione di nuova diagnosi

ESAMI STRUMENTALI (2)

Ecografia addominale

Data:

Fegato: lobo destro (cm):	lobo sinistro (cm):	lobo caudato (cm):
Diametro splenico (cm):		
Referto (<i>specificare l'eventuale aumento dello spessore della parete dei visceri</i>):		

Elettromiografia

Data:

Variazioni rispetto al precedente:
Referto:

ÿ Allegare i referti di altri esami rilevanti.

Segnalazione di nuova diagnosi

COMMENTI:

Follow up a mesi

Data:

TERAPIA PRATICATA

Schema	Dose	N° di cicli	Data di inizio	Data di fine^o
ASCT	M (mg/m ²): mobilizzazione con: CD34+ reinfuse (x 10 ⁶ /Kg):			
M+HDDex	M (mg/di): Dex (mg/di):			
MP	M (mg/di): Pred (mg/di):			
IDDex+Thal	Dex (mg/di): Thal* (mg/di):			
Altro:				

* Per la thalidomide specificare la dose massima mantenuta per almeno 1 mese e, tra parentesi, la dose massima raggiunta.

^o Specificare la causa di sospensione della terapia:

Note sulla terapia praticata, compresa la terapia di supporto:

Follow up a mesi

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA

Si è verificata una riduzione superiore al 50% della componente monoclonale nel siero e nelle urine?

_ Sì

_ No

Specificare l'entità della riduzione:

Valutare anche la risposta d'organo, barrando le caselle che corrispondono ai criteri soddisfatti nell'elenco che segue (si vedano anche i criteri di risposta a pag. 8 del protocollo):

- riduzione > 50% della proteinuria delle 24 ore se inizialmente ≥ 3 g/24h, o riduzione della proteinuria a meno di 1 g/24h se inizialmente < 3 g/24h, senza progressione dell'insufficienza renale,
- normalizzazione della creatininemia se superiore a 1.4 mg/dL,
- riduzione di almeno 2 mm dello spessore del setto interventricolare (in due misurazioni successive eseguite dallo stesso operatore).
- riduzione di almeno il 50% o normalizzazione della fosfatasi alcalina,
- riduzione di almeno 3 cm delle dimensioni del fegato (conferma ecografica o TC),
- riduzione di almeno la metà del numero di scariche diarroiche giornaliere,
- miglioramento clinico della neuropatia (conferma elettromiografica),
- riduzione delle dimensioni di un amiloidoma (conferma ecografica, TC, RMN),
- riduzione della macroglossia (conferma fotografica),
- riduzione di depositi cutanei (conferma fotografica).

Per i criteri soddisfatti, riportare i valori registrati prima e dopo la terapia:

Follow up a mesi

Significative modificazioni dello stato soggettivo, del performance status, del quadro obiettivo e dei dati laboratoristici e strumentali rispetto alla prima segnalazione od all'aggiornamento precedente (allegare i referti):

Follow up a mesi

Paziente deceduto il:

Causa di morte:

Paziente perso al follow up, ultimo contatto il:

COMMENTI: