

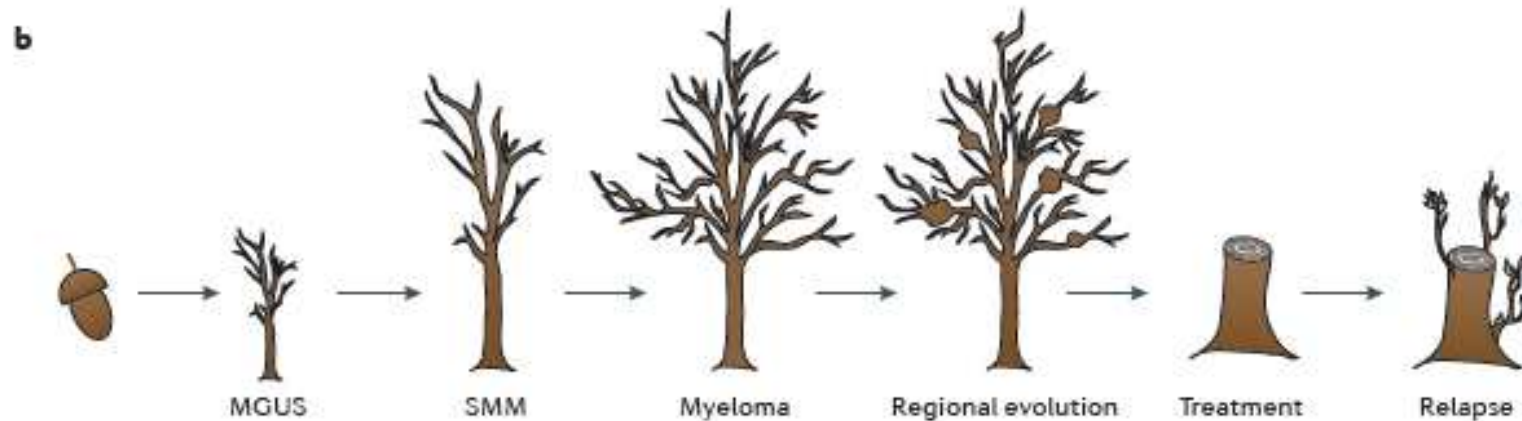
# **Gammopatia monoclonale e Mieloma Multiplo**

Dott.ssa Ciccone U.O. Ematologia

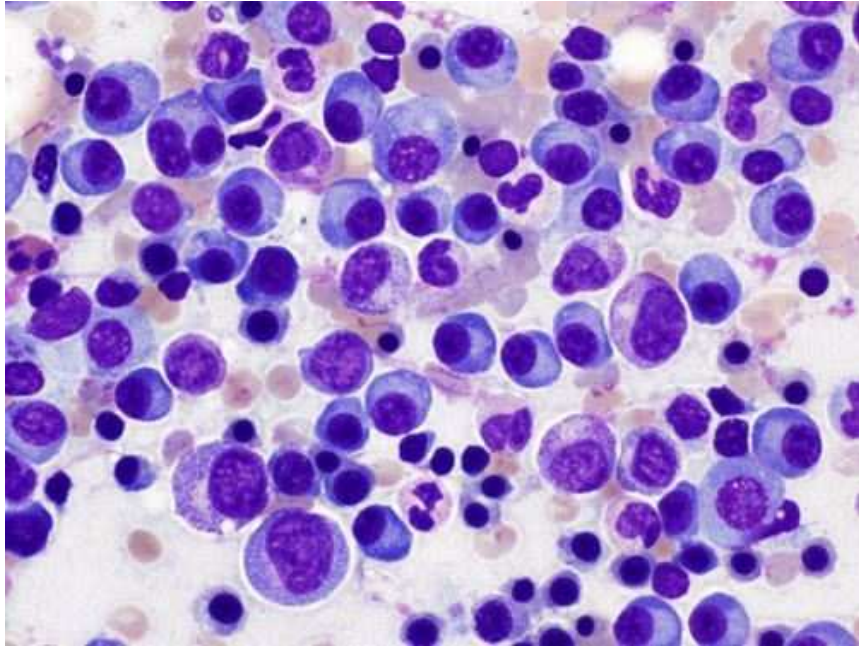
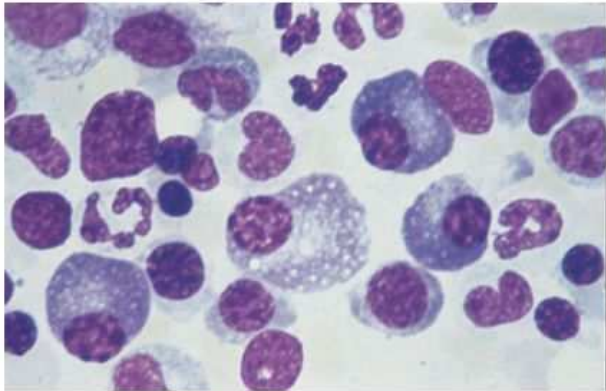
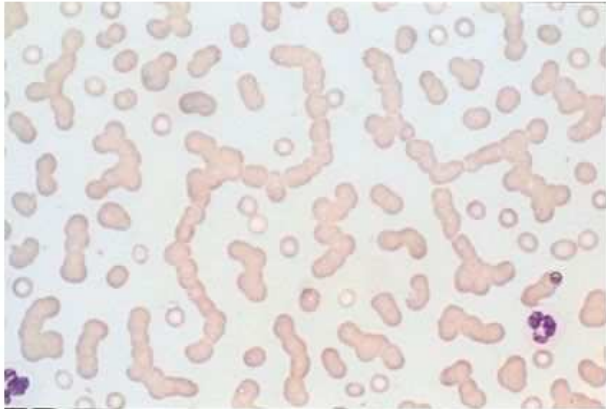
# Mieloma Multiplo: Epidemiologia

- 1% di tutti i tumori ed il 10% dei tumori ematologici
- In Europa l'incidenza e' di 4.5–6.0/100 000/anno con una età media alla diagnosi di 72 anni
- La mortalità è di 4.1/100 000/anno
- Quasi tutti i pazienti con MM evolvono da una condizione asintomatica pre-maligna nota come Gammopatia Monoclonale di incerto significato (MGUS)
- L'MGUS progredisce in MM ad una frequenza dell'1% per anno.
- Alcuni pazienti prima di evolvere in MM, passano attraverso una fase intermedia chiamata Smouldering (o indolente) MM (SMM)
- Lo SMM progredisce in mieloma ad una frequenza del 10% per anno nei primi 5 anni successivi alla sua diagnosi, del 3% per anno nei 5 anni successivi, e dell'1.5% per anno successivamente.

# Mieloma Multiplo: evoluzione clonale

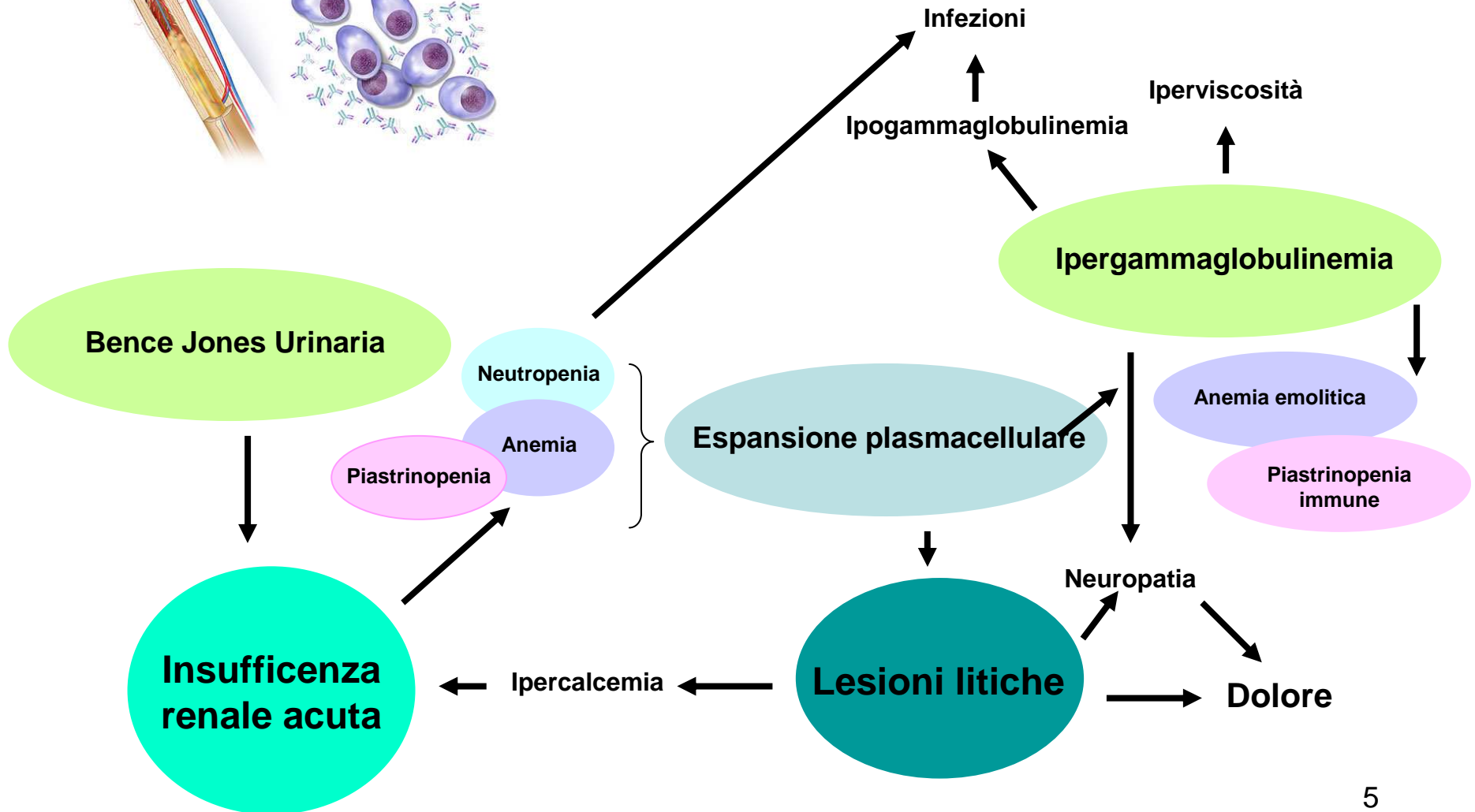
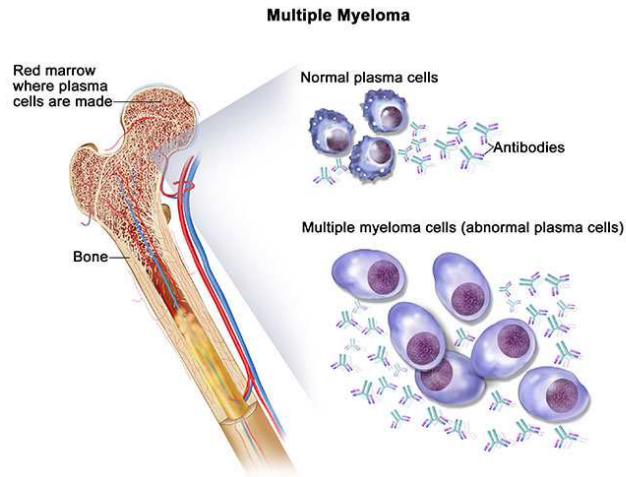


Sangue Periferico



Agoaspirato midollare

# Mieloma Multiplo: quadro clinico



# Mieloma Multiplo: diagnosi (Esmo Guidelines, 2017)

- Elettroforesi serica, immunofissazione, dosaggio IgG, IgA, IgM, kappa e lambda e free light chain (FCL)
- Agoaspirato midollare (e/o biopsia osteo midollare) con indagine FISH e/o citogenetica convenzionale
- valutazione delle lesioni litiche attraverso whole body low dose CT scan, o RMN rachide o PET
- emocromo con formula, creat, urea, calcemia, ed eventualmente Test di Coombs.

# **Mieloma Multiplo: diagnosi (Esmo Guidelines, 2017)**

- **Elettroforesi serica, immunofissazione, dosaggio catene seriche ed urinarie (IgG, IgA, IgM, kappa e lambda, bence jones nelle 24 h), e free light chain (FCL)**
- **Agoaspirato midollare (e/o biopsia osteo midollare) con indagine FISH e/o citogenetica convenzionale**
- **valutazione delle lesioni litiche attraverso whole body low dose CT scan, o RMN rachide o PET**
- **emocromo con formula, creat, urea, calcemia, ed eventualmente Test di Coombs.**

# Mieloma Multiplo: stadiazione e assegnazione del rischio (Esmo Guidelines, 2017)

Stadio	Rischio
I	Beta-2-microglobulina < 3.5 mg/mL e albumina serica ≥ 3.5 g/dL
II	Né stadio I né III
III	Beta-2-microglobulina > 5.5 mg/mL

# Mieloma Multiplo: stadiazione e assegnazione del rischio (Esmo Guidelines, 2017)

Mieloma Multiplo Smouldering : devono essere soddisfatti entrambi i criteri:

- 1) CM (IgG or IgA) 30 g/L or Bence Jones di 500 mg per 24 h e/o plasmacellule clonali 10%–60%
- 2) Assenza dei myeloma-defining events o di amiloidosi

Mieloma Multiplo:

Plasmacellule clonali maggiori del 10% or plasmocitoma osseo o extramidollare e almeno uno dei seguenti criteri:

- 1) Danno d'organo correlato al mieloma (CRABs):
  - Ipercalcemia: calcio serico  $> 0.25$  mmol/L ( $> 1$  mg/dL) rispetto al limite superiore di normalità o  $> 2.75$  mmol/L ( $> 11$  mg/dL)
  - Insuff renale: CrCl  $< 40$  mL/min o creatinina  $> 177$   $\mu$ mol/L ( $> 2$  mg/dL)
  - Anemia: Hb  $> 2$  g/dL sotto il limite inferiore di normalità o Hb  $< 10$  g/dL
  - Lesioni litiche ossee: una o più lesioni litiche alla radiografia standard o alla CT o alla CT-PET;
- 2) Almeno uno dei seguenti marcatori di malignità:
  - 60% di plasmacellule clonali all'agoaspirato
  - Involved/uninvolved FLC  $\geq 100$
  - $> 1$  lesioni focali alla RMN (ciascuna lesione di almeno 5 mm)

# Mieloma Multiplo: stadiazione e assegnazione del rischio (Esmo Guidelines, 2017)

**Table 3. Standard risk factors for MM and the revised ISS**

Prognostic factor	Criteria
<b>ISS stage</b>	
I	Serum $\beta$ 2M < 3.5 mg/L, serum albumin $\geq$ 3.5 g/dL
II	Not ISS stage I or III
III	Serum $\beta$ 2M $\geq$ 5.5 mg/L
<b>CA by iFISH</b>	
High risk	Presence of del(17p) and/or translocation t(4;14) and/or translocation t(14;16)
Standard risk	No high-risk CA
<b>LDH</b>	
Normal	Serum LDH < the upper limit of normal
High	Serum LDH > the upper limit of normal
<b>A new model for risk stratification for MM</b>	
<b>R-ISS stage</b>	
I	ISS stage I and standard-risk CA by iFISH and normal LDH
II	Not R-ISS stage I or III
III	ISS stage III and either high-risk CA by iFISH or high LDH

# Mieloma Multiplo: valutazione della risposta (Esmo Guidelines, 2017)

Response subcategory	Response criteria
Molecular CR	CR plus negative ASO-PCR, sensitivity $10^{-5}$
Immunophenotypic CR	Stringent CR plus Absence of phenotypically aberrant PCs (clonal) in BM with a minimum of 1 million total BM cells analysed by multiparametric flow cytometry (with > 4 colours)
Stringent CR	CR as defined below plus Normal FLC ratio and Absence of clonal PCs by immunohistochemistry or 2- to 4-colour flow cytometry
CR	Negative immunofixation on the serum and urine and Disappearance of any soft tissue plasmacytomas and $\leq 5\%$ PCs in BM
VGPR	Serum and urine M protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or $\geq 90\%$ reduction in serum M protein plus urine M protein level <100 mg per 24 h
PR	$\geq 50\%$ reduction of serum M protein and reduction in 24h urinary M protein by $\geq 90\%$ or to < 200mg per 24 h If the serum and urine M protein are unmeasurable, a $\geq 50\%$ decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M protein criteria If serum and urine M protein are unmeasurable, and serum-free light assay is also unmeasurable, $\geq 50\%$ reduction in PCs is required in place of M protein, provided baseline BM PC percentage was $\geq 30\%$ In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size of soft tissue plasmacytomas is also required
Progressive disease	Increase of 25% from lowest confirmed response value in one of the following criteria: Serum M protein (absolute increase must be $\geq 0.5$ g/dL) Serum M protein increase $\geq 1$ g/dL, if the lowest M component was $\geq 5$ g/dL Urine M protein (absolute increase must be $\geq 200$ mg/24 h)

# Mieloma Multiplo: concetti di terapie

induzione → consolidamento → mantenimento

Terapia a cicli predefiniti o terapia continua?

Efficacia  
Tolleranza  
Resistenza  
Costi

# Mieloma Multiplo: terapie (Esmo Guidelines, 2017)

## Antiangiogenetici:

- Talidomide (os)
- Lenalidomide (os)
- pomalidomide (os)

## Anti BCL2:

- Venetoclax (os)

## Inibitori del proteasoma:

- Bortezomib (ev)
- Carfilzomib (ev)
- Ixazomib (os)

## Steroidi:

- Desametasone
- prednisone

## Anticorpi monoclonali:

- Elotuzumab (anti SLAMF7) (ev)
- Daratumumab (anti CD38) (ev)

## Chemioterapia:

- alkeran (os e ev)
- ciclofosfamide (os o ev)

Trapianto di midollo osseo

# Mieloma Multiplo: terapia

La scelta della terapia dipenderà da tanti fattori:

- nuova diagnosi o malattia recidivata/refrattaria
- età del paziente
- performance status e comorbidità non correlate al mieloma
- pregresse tossicità
- AIFA
- categoria di rischio alla diagnosi
- aspettativa di vita

**Grazie per l'attenzione!**