

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA "SAPIENZA"
FACOLTA' FARMACIA E MEDICINA**

**DOTTORATO DI RICERCA IN EMATOLOGIA CLINICA E
SPERIMENTALE**

Coordinatore: Prof. Roberto Foà

**FATTORI PROGNOSTICI ASSOCIATI AL RISCHIO DI
PROGRESSIONE DA MIELOMA MULTIPLO SMOLDERING
IN MIELOMA MULTIPLO SINTOMATICO.**

**TESI DI DOTTORATO DI RICERCA
CICLO XXIV**

**Presentata da
Dott.ssa Angela Rago**

**Relatore
Prof. Giuseppe Cimino**

Anno Accademico 2010-2011

1. INTRODUZIONE

1.1. Mieloma Multiplo Smoldering

1.2. Identificazione dei fattori di rischio

1.3. Terapia

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

3. MATERIALI E METODI

3.1. Pazienti

3.2. Valutazione dell'infiltrazione plasma cellulare

3.3. Definizione delle manifestazioni cliniche

3.4. Stratificazione del rischio

3.5. Analisi statistica

4. RISULTATI

5. DISCUSSIONE

6. BIBLIOGRAFIA

INTRODUZIONE

1.1. Mieloma Multiplo Smoldering

Il Mieloma Multiplo Smoldering (SMM) è un disordine linfoproliferativo delle plasmacellule caratterizzato dalla proliferazione e dall'accumulo di linfociti B e di plasmacellule e dall'aumentata produzione di immunoglobuline (Ig) monoclonali rilevabili nel siero e nelle urine.¹

L' International Myeloma Working Group (IMWG)¹ ha definito i criteri per poter distinguere i tre diversi stadi a) una condizione iniziale di definita Gammopatia Monoclonale di Incerto Significato (MGUS), riscontrabile approssimativamente nell'1% della popolazione d'età superiore ai 50 anni; b) uno stadio intermedio tra MGUS e MM sintomatico (sy-MM), definito "SMM", che non presenta ancora i sintomi clinici caratteristici del MM, ma che spesso, in un intervallo di tempo variabile, progredisce verso un sy-MM; c) uno stadio di sy-MM, i cui sintomi clinici si manifestano con anemia, insufficienza renale, lesioni ossee e ipercalcemia (CRAB).

L'IMWG ha definito, inoltre i criteri diagnostici del SMM che sono caratterizzati dalla presenza di una componente monoclonale (CM) maggiore o uguale a 3 gr/dl e/o da una percentuale di plasmacellule midollari uguale o maggiore al 10% in assenza di danni d'organo. La diagnosi di sy-MM richiede, invece la presenza di un danno d'organo, così come definito dal CRAB.¹

1.2. Identificazione dei fattori di rischio

Il SMM è caratterizzato da un alto rischio di progressione in sy-MM, infatti circa il 10%/anno di pazienti affetti da SMM presenta un'evoluzione in sy-MM nei primi 5 anni dalla diagnosi.²⁻³ La progressione in sy-MM rappresenta la problematica clinica più importante nei pazienti affetti da SMM. Molti gruppi di studio⁴⁻⁷ hanno proposto differenti score systems per cercare di identificare pazienti a lento e rapido rischio di progressione in sy-MM.

Tuttavia, questi diversi score systems, non solo falliscono nel differenziare questi pazienti, ma sono anche di difficile utilizzo nella normale pratica clinica.

Infatti, richiedono spesso complesse e costose metodiche come multiparametric flow cytometry delle plasmacellule midollari (BMPC), o metodiche di ibridazione genomica.

I due maggiori gruppi che si sono occupati di identificare i fattori di rischio che possano predire l'evoluzione da SMM in sy-MM sono il gruppo della Mayo Clinic⁶ ed il gruppo spagnolo del PETHEMA⁷ (Programa para el Estudio de la Terapeutica en Hemopati' a Maligna).

Il gruppo della Mayo Clinic⁶ ha considerato come fattori di rischio nell'evoluzione: una CM > 3 gr/dL, una percentuale di BMPC > 10% e un rapporto delle free light chain (FLC) da 0.125 a 8. Il follow-up a 5 anni dei pazienti con tutti e 3 questi fattori di rischio ha dimostrato una percentuale di evoluti in sy-MM pari al 76% con un tempo mediano di progressione di 1.9 anni, mentre i pazienti che presentano 1 o 2 di questi

fattori di rischio e che presentano un'evoluzione in sy-MM, sono il 51% ed il 25% a 5.1 anni e 10 anni, rispettivamente.

Il gruppo spagnolo del PETHEMA⁷ ha utilizzato la metodica citofluorimetrica sulle plasmacellule midollari per differenziare le plasmacellule normali da quelle aberranti (aPC). Le plasmacellule esprimono normalmente il CD138 ed il CD38, mentre le aPC presentano una riduzione dell'espressione del CD38, un aumento dell'espressione del CD56 e l'assenza di espressione del CD19 e/o CD45.

In questo lavoro, sono stati analizzati 93 casi di SMM ed un rapporto tra aPC e plasmacellule midollari maggiore del 95% , si è dimostrato un fattore di rischio per la progressione in sy-MM.

Il rischio di progressione a 5 anni nei pazienti con aPC/BMPC > 95% è risultato pari al 4%,46% e 72%, rispettivamente. (Fig.2)

Inoltre, in un lavoro retrospettivo, Kyle R.³ ed altri hanno analizzato le caratteristiche alla diagnosi di 276 pazienti affetti da SMM con diagnosi effettuata dal 1970 al 1995. I fattori di rischio presi in considerazione per l'analisi includono il sesso, il valore dell'emoglobina, il tipo di CM, il valore dell'albumina, la percentuale di plasmacellule midollari. Gli autori hanno suddiviso i pazienti in 3 diversi gruppi di rischio in base alla percentuale di plasmacellule midollari ed alla quantità di CM nel siero al momento della diagnosi (gruppo 1, percentuale di plasmacellule midollari \leq 10% e una CM uguale o maggiore di 3 gr/dl; gruppo 2, plasmacellule midollari maggiori o uguali 10%; gruppo 3 , plasmacellule midollari < 10% e una componente monoclonale uguale o maggiore a 3 gr/dl).

La percentuale di plasmacellule midollari alla diagnosi e la quantità di CM sono risultati fattori indipendenti correlati al rischio di progressione in sy-MM, in analisi multivariata. Questi due fattori hanno permesso di costruire un modello di stratificazione del rischio con una probabilità cumulativa di progressione a 15 anni dell'87% per i pazienti del gruppo 1 (106), del 70% per i pazienti del gruppo 2 (142) e del 39% per i pazienti del gruppo 3 (27). Il tempo mediano alla progressione è risultato pari a 2 anni nel gruppo 1, a 8 anni nel gruppo 2 e a 19 anni nel gruppo 3 ($P < 0.001$).

Recentemente, Rajkumar⁸ riprendendo la casistica del lavoro sopra menzionato, ha analizzato le caratteristiche dei 6/276 (2%) pazienti con infiltrazione plasmacellulare alla diagnosi uguale o maggiore al 60%.

L'analisi di questo sottogruppo di pazienti ha evidenziato in 4/6 una progressione in sy-MM da 3 a 9 mesi ed in 1/6 a 13.5 mesi dalla diagnosi di SMM. Un solo paziente, invece ha presentato una evoluzione a 50 mesi dalla diagnosi. Gli stessi autori hanno riesaminato la casistica di pazienti (655) con diagnosi di SMM effettuata dal 1996 al 2010 presso la Mayo Clinic. Anche in questo caso, il sottogruppo di pazienti con infiltrazione plasmacellulare alla diagnosi $>60\%$, presentava un tempo di progressione significativamente più breve rispetto al gruppo di pazienti con infiltrazione plasmacellulare alla diagnosi $<60\%$ (entro 2 anni). Gli autori in questo lavoro, identificano quindi un subset di pazienti affetti da SMM a rapido (entro 2 anni dalla diagnosi) rischio di evoluzione in sy-MM e concludono che questi debbano essere considerati preventivamente per una terapia.

In conclusione, tutti questi studi enfatizzano la necessità di avere dei markers semplici ed affidabili che possano definire la rapida progressione in sy-MM dei pazienti affetti da SMM.

1.3 Terapia

Sulla base dei criteri stabiliti dall'IMWG¹, i pazienti affetti da SMM non devono essere trattati alla diagnosi se non all'interno di trial clinici. Diversi studi⁹⁻¹⁴, però considerando l'alto rischio di progressione in sy-MM, hanno valutato l'opportunità di un trattamento precoce anche in assenza del CRAB.

Un primo trial clinico ha randomizzato i pazienti alla diagnosi tra un trattamento a base di Melphalan e Prednisone¹⁴ e l'assenza di trattamento alla diagnosi. Non si sono dimostrate differenze in termini di response rate e di overall survival tra i due gruppi di pazienti.

Un altro studio randomizzato, in cui è stato confrontato l'uso di acido zolendronico per 1 anno verso l'assenza di trattamento, ha dimostrato una riduzione delle complicanze ossee nei pazienti evoluti in sy-MM, senza però un impatto sul rischio di progressione¹⁵. Questo studio, tuttavia è stato interrotto precocemente per un'alta percentuale di osteonecrosi della mandibola nel braccio dei pazienti trattati.

Attualmente, è in corso in Spagna un trial nei pazienti affetti da SMM sull'utilizzo di Lenalidomide e Desametasone a confronto con un braccio di osservazione¹⁶. L'interim analisi a 19 mesi ha dimostrato una

progressione nel braccio osservazione pari al 50% dei pazienti arruolati in confronto con la progressione di solo 2 pazienti nel braccio trattamento.

Tutti questi trial dimostrano l'attenzione sul trattamento del SMM e sulla necessità di ottenere un controllo a lungo termine o una cura della malattia. (Fig.3)

Attualmente, però in assenza di reali elementi che possano predire la progressione e di trattamenti curativi, lo SMM deve essere considerata una malattia cronica e lo standard "of care" resta lo stretto follow-up fino alla comparsa di sintomi clinici¹.

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

Nel nostro lavoro abbiamo analizzato le caratteristiche clinico-biologiche di 397 pazienti affetti da SMM con diagnosi dal 01/1980 al 07/2010 effettuata in 12 centri ematologici laziali, afferenti al GIMEMA Gruppo Laziale Mieloma Multiplo. Nel nostro studio abbiamo incluso ed analizzato i parametri proposti da Rajkumar.⁸

Inoltre, abbiamo effettuato un confronto tra l'ago-aspirato midollare e la biopsia osteomidollare nella valutazione dell'infiltrazione midollare alla diagnosi di SMM e valutato l'impatto prognostico delle due diverse metodiche sulla progressione in sy-MM.

MATERIALI E METODI

Pazienti

I dati clinici dei pazienti arruolati nel nostro studio sono stati raccolti in 12 centri ematologici del Lazio afferenti al GIMEMA, Gruppo Laziale Mieloma Multiplo. In tutti i casi, la diagnosi di SMM e la progressione in sy-MM, è stata definita in base ai criteri dell' IMWG¹. In particolare, il SMM viene definito dalla presenza di una CMdi ≥ 3 gr/dl e/o infiltrazione plasmacellulare $\geq 10\%$, e/o la presenza di una proteinuria di Bence-Jones ≥ 1 gr/dL in assenza di danno d'organo [CRAB].

Valutazione dell'infiltrazione plasmacellulare

L'infiltrazione plasmacellulare è stata valutata alla diagnosi di SMM in tutti i pazienti mediante ago-aspirato midollare e colorazione con May-Grunwald-Giemsa e conta di 200 cellule. Inoltre, 144 pazienti hanno anche effettuato una valutazione con biopsia osteomidollare ed esame in ematossilina eosina ed immunoistochimica con anticorpo CD-138.

DEFINIZIONE DELLE MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il danno d'organo che avviene al momento della progressione in sy-MM è definito in base CRAB. Per graduare il danno d'organo, abbiamo suddiviso le manifestazioni cliniche in gravi e moderate in base al tipo di intervento richiesto. I pazienti con manifestazioni cliniche gravi sono quelli in cui è stato necessario uno o più dei seguenti interventi terapeutici nella fase di evoluzione in sy-MM: trasfusione di globuli rossi concentrati per anemia, dialisi per insufficienza renale, trattamento ortopedico delle fratture patologiche o trattamento del coma metabolico per ipercalcemia. Tutti i pazienti per i quali non è stato necessario adottare una delle procedure sopramenzionate sono stati inseriti nel gruppo con manifestazioni cliniche moderate.

Stratificazione del rischio di progressione in sy-MM

I fattori presi in considerazione per la valutazione del rischio di progressione in sy-MM sono stati i seguenti: livello di Hb (< 12.5 gr/dl vs ≥ 12.5 gr/dl), valore della CM (< 2.5 gr/dl vs ≥ 2.5 gr/dl), infiltrazione midollare (BMPC) valutata mediante ago-aspirato midollare (gruppo 1 [$< 15\%$] vs gruppo 2 [$15\% - 59\%$] vs gruppo 3 [$\geq 60\%$]), β -2-microglobulina (< 2.7 ng/ml vs ≥ 2.7 ng/ml), VES (< 50 vs ≥ 50), calcemia (< 8.9 mg/dl vs ≥ 8.9 mg/dl), sesso (M vs F) ed età (< 60 anni vs ≥ 60 anni).

ANALISI STATISTICA

I dati sono stati presentati come valore mediano (range) sia per le variabili quantitative che per le variabili qualitative. La comparazione tra i gruppi è stata effettuata mediante il test Mann-Whitney per le variabili quantitative e il chi/square per le variabili qualitative. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. L'analisi multivariata è stata effettuata per identificare gli effetti delle variabili indipendenti all'analisi univariata che possono avere un significato sulla progression-free survival (PFS). L'incidenza cumulativa di progressione (ICP) è stata definita come il tempo dalla diagnosi alla progressione in sy-MM. Le curve di sopravvivenza sono state effettuate con il metodo di Kaplan and Meier. I dati sono stati processati e l'analisi è stata effettuata con NCCS 2007 per Windows (Hintze, J. 2007 NCCS, PASS, and GESS. NCCS, Kaysville, Utah).

RISULTATI

Sono stati inclusi nel nostro studio, 397 pazienti affetti da SMM con diagnosi effettuata dal Gennaio 1980 al Dicembre 2010.

Le classe immunoglobuliniche sono risultate le seguenti: IgAk 48/397 (12.1%), IgA λ 31/397 (7.8%), IgD λ 1/397 (0.2%), IgGk 202/397 (60 %), IgG λ 103/397 (25.9 %), IgGk + IgMk 2/397 (0.5%), IgGk + IgAk 2/397 (0.5%), IgE λ 1/397 (0.2%), IgMk 1/397 (0.2%), IgG λ + IgA λ 1/397 (0.2%) monoclonale k and catene leggere λ 2/397 (0.5%) e 3/397 (0.7%), rispettivamente. L'immuno elettroforesi e l'immunofissazione urinaria sono

state effettuate in 259 (94%) pazienti. Di questi 92 (36%) presentavano una CM K, 43 (17%) una CM λ , e 262 (47%) non presentavano una CM nelle urine. Le altre caratteristiche clinico-biologiche osservate nei 397 pazienti sono riportate nella Tabella 1.

Tutti i 397 pazienti sono stati sottoposti alla diagnosi alla valutazione dell'infiltrazione plasmacellulare mediante ago-aspirato midollare e la percentuale mediana di plasmacellule è risultata pari al 19% (range, 1-70%).

Al momento dell'analisi, dei 397 pazienti, 332 sono vivi, 51 deceduti e 14 persi al follow-up. La percentuale attuariale di sopravvivenza globale è risultata pari al 43%, 38%, e 24% a 10, 15 e 20 anni, rispettivamente. Dopo un follow-up mediano di 54 mesi (range, 4 a 373 mesi), 149 (37.5%) pazienti hanno presentato una progressione in sy-MM con una IPC pari, rispettivamente, al 45%, 55% e 75% a 10, 15 e 20 anni.

In analisi univariata, il valore di Hb, CM e BMPC sono risultati gli unici fattori prognostici che incidono in maniera significativa sulla IPC attuariale. Infatti, questa risulta essere, a 120 mesi, del 65% e 50% ($p=.02$) rispettivamente per pazienti con valore di Hb ≥ 12.5 gr/dl o compreso tra 12.5 e 10.5 gr/dl, 65% and 35% ($P<.001$) per pazienti con CM \geq o < 2.5 gr/dl e 50%, 60% e 100% ($P<.001$) per i pazienti con infiltrazione plasmacellulare pari a $< 15\%$ o $15\%-30\%$ o $> 60\%$.

I dati dell'analisi multivariata, riportati nella Tabella 2, mostrano che nonostante questi 3 fattori siano fattori di rischio indipendenti, solo un'infiltrazione plasmacellulare alla diagnosi $\geq 60\%$, risulta in un RR più

elevato (5.6) ed sia espressione di una rapidissima evoluzione (entro 24 mesi).

Nella Tabella 3, sono riportate le principali caratteristiche cliniche alla diagnosi della popolazione in esame, in base alla percentuale d' infiltrazione plasmacellulare (3 gruppi) alla diagnosi. Il gruppo 1 include 155 pazienti (39%); il gruppo 2, 232 pazienti (58%) ed il gruppo 3, 10 pazienti (2.5%). La progressione in sy-MM è avvenuta in 52 (35%), 90 (38.6%) e 8 (80%) pazienti del gruppo 1, 2 e 3 ($P < .001$), rispettivamente. I pazienti del gruppo 3 differiscono dai pazienti degli altri 2 gruppi perché presentano un valore di Hb significativamente inferiore ($P = .02$), un più elevato valore di CM ($P < .001$) e una più alta percentuale di manifestazioni cliniche giudicate gravi al momento dell'evoluzione in sy-MM ($P = .002$). In particolare, degli 8 pazienti del gruppo 3 che hanno presentato una progressione in sy-MM, 3/8 pazienti hanno presentato, al momento dell'evoluzione, un' insufficienza renale acuta per la quale sono stati sottoposti a trattamento dialitico e 2/8 fratture patologiche. La percentuale di infiltrazione midollare alla diagnosi $> 60\%$ non impatta sull' overall survival.

Abbiamo, inoltre effettuato un confronto tra ago-aspirato midollare e biopsia osteo-midollare nella valutazione dell'infiltrazione plasmacellulare alla diagnosi di SMM e, nei 144 pazienti sottoposti ad entrambe le procedure, è stato possibile effettuare tale confronto anche in termini di impatto sulla progressione in sy-MM.

Come evidenziato nella Tabella 4, la percentuale di plasmacellule midollari valutata con ago-aspirato midollare e con biopsia osteo-midollare è pari al 19% e al 25%, rispettivamente ($P < .001$).

La distribuzione dei pazienti nei 3 gruppi prognostici in base all'infiltrazione plasmacellulare valutata con le due diverse metodiche è significativamente differente ($P < .001$). La biopsia osteo-midollare ha permesso di evidenziare in 7 pazienti un'infiltrazione plasmacellulare $\geq 60\%$ (gruppo 3). In questi 7 pazienti la concordanza tra l'ago-aspirato midollare e la biopsia osteo-midollare è presente solo in 1 paziente. Tutti i 6 pazienti discordanti, presentano all'ago-aspirato midollare un'infiltrazione plasmacellulare inferiore al 60%: in 2 casi $< 15\%$ ed in 4 casi compresa tra il 15% ed il 60%. In 5 di questi 7 pazienti è stata osservata una progressione in sy-MM. I pazienti concordanti presentano un'evoluzione più precoce dopo un anno dalla diagnosi, mentre i rimanenti 4 pazienti hanno presentato una progressione più lenta a 24, 56, 96 and 52 mesi rispettivamente. Come mostrato nella Figura 2, i 7 pazienti classificati nel gruppo 3 in base alla biopsia osteo-midollare, presentano una ICP del 100% a 96 mesi, mentre nel gruppo 1 e 2, questa è risultata pari al 65% e 75%, a 240 mesi, rispettivamente ($P < .002$) (Fig.4).

Inoltre, nessuno dei pazienti con un'infiltrazione plasmacellulare alla diagnosi $< 60\%$ valutata mediante agoaspirato midollare, presentava un'infiltrazione plasmacellulare maggiore alla biopsia osteomidollare.

DISCUSSIONE

In questo studio, abbiamo analizzato in maniera retrospettiva, l'outcome clinico, in termini di progressione in sy-MM, di un gruppo di 397 paziente affetti da SMM in un periodo di tempo di 30 anni.

A tutt'oggi, il nostro studio, rappresenta uno dei maggiori presenti in letteratura. Infatti, fatta eccezione per una modica prevalenza di pazienti di sesso femminile, che rappresenta il 55% della popolazione arruolata nello studio, le caratteristiche demografiche, clinico-biologiche e l'incidenza di progressione cumulativa sono simili a quelli dei due lavori con il maggior numero di pazienti riportati in letteratura.^{2,6}

La stratificazione dei pazienti in accordo con l'infiltrazione plasmacellulare alla diagnosi di SMM conferma il dato recentemente riportato da Rajkumar et al.⁸, sul rapidissimo rischio di progressione in sy-MM nei pazienti con un'infiltrazione plasmacellulare > 60%. Infatti, questi pazienti che rappresentano il 2.5% della popolazione arruolata nello studio (10/397 pazienti) presentano un'incidenza di progressione cumulativa del 100% a 24 mesi. Questo dato è significativamente peggiore rispetto a quello degli altri due gruppi di pazienti (Figura 5).

Inoltre, a confronto con i pazienti degli altri due gruppi, i 10 pazienti del gruppo 3 presentano alla diagnosi un più basso valore di Hb, un livello più elevato di CM e, al momento della progressione, una maggiore percentuale di manifestazioni cliniche sia gravi che moderate. Infatti, 3/8 pazienti del gruppo 3 che hanno presentato una progressione in sy-MM,

sono stati avviati a trattamento dialitico per insufficienza renale acuta e 2/8 pazienti hanno presentato fratture patologiche.

Anche se i pazienti ad alto rischio di progressione costituiscono un piccolo numero, tali dati dimostrano che, la semplice e facile valutazione mediante ago-aspirato midollare dell'infiltrazione plasmacellulare alla diagnosi, permette di identificare pazienti affetti da SMM che invariabilmente evolvono (entro i due anni dalla diagnosi) in sy-MM. Tale dimostrazione, sebbene già riportata recentemente da Rajkumar⁸, e verificata su un piccolo numero di pazienti, è estremamente rilevante in quanto suggerisce che questo subset di pazienti possa essere trattato precocemente, prima della presentazione delle manifestazioni del CRAB.

Ad oggi, molti altri markers biologici come la citogenetica¹⁷, il gene expression signatures¹⁸, l'ibridazione genomica¹⁹ e la citoflorimetria²⁰⁻²¹, possono dare delle informazioni circa l'alta probabilità di progressione in sy-MM.

Rosiñol ed al.²² ha recentemente identificato due tipologie di SMM definite come evolving e non evolving in accordo con la loro probabilità di evolvere in sy-MM. Tuttavia, questi studi che utilizzano le metodiche sopraindicate, falliscono nell'identificare pazienti affetti da SMM con un rapido rischio di progressione (entro 2 anni).

Nel nostro studio, inoltre abbiamo dimostrato come, al contrario di ciò che accade nel gruppo di pazienti con BMPC >60%, una percentuale di plasmacellule alla diagnosi <15% non identifica pazienti con un outcome più favorevole in termini di progressione in sy-MM.

Infatti, questo gruppo di pazienti presenta caratteristiche clinico-biologiche ed una ICP simile a quella dei pazienti con infiltrazione plasmacellulare compresa tra il 15% ed il 60% (gruppo 2).

Inoltre, abbiamo potuto effettuare un confronto tra l'ago-aspirato midollare e la biopsia osteomidollare nella valutazione dell'infiltrazione plasmacellulare alla diagnosi di SMM ed abbiamo utilizzato questo confronto per valutare l'impatto prognostico delle due diverse metodiche sulla progressione in sy-MM.

Sebbene, infatti sia dimostrato che nel MM la valutazione del tumor load ^{23,24} sia migliore se effettuata con biopsia osteomidollare piuttosto che con ago-aspirato midollare, è dibattuto se una delle due procedure possa essere superiore in termini prognostici. Questo è soprattutto vero nel setting del sy-MM, in cui ad oggi, non esistono dati comparativi. Tuttavia, nei 144 pazienti in cui abbiamo valutato l'infiltrazione plasmacellulare sia con l'ago-aspirato midollare che con la biopsia osteomidollare, abbiamo potuto confermare come un'infiltrazione plasmacellulare maggiore o uguale al 60%, identificata con l'ago-aspirato midollare, abbia un impatto prognostico maggiore sulla rapidità di progressione in sy-MM in confronto alla biopsia osteomidollare.

Inoltre, la maggiore sensibilità della biopsia osteomidollare non si traduce in un maggiore impatto clinico nella capacità di predire una rapidissima (< 2 anni) progressione in sy-MM. Infatti, dei 7 pazienti che presentavano un'infiltrazione plasmacellulare \geq 60% alla biopsia osteomidollare, solo il caso concordante, ha mostrato una progressione dopo 24 mesi dalla

diagnosi, mentre gli altri 6 pazienti con una percentuale di BMPC più bassa all' ago-aspirato midollare, hanno presentato una progressione più lenta in sy-MM. Questo dato potrebbe suggerire che a differenza di ciò che si osserva con la biopsia osteo-midollare, l'elevata percentuale di plasmacellule rilevate con l'ago-aspirato midollare, riflette un "diffuse growth pattern" nel MM. Quindi, in tutti quei casi in cui la valutazione mediante biopsia osteomidollare, evidenzia un'infiltrazione plasmacellulare maggiore o uguale al 60%, con un'infiltrazione minore all'agoaspirato midollare, ci sembra opportuno suggerire un più stretto monitoraggio anche all'agospirato midollare.

In conclusione, i nostri dati dimostrano che i pazienti affetti da SMM con un'infiltrazione plasmacellulare $\geq 60\%$ alla diagnosi presentano una rapidissima (< 2 anni) progressione in sy-MM, peraltro con manifestazioni cliniche, nella maggior parte dei casi, più gravi. Tali dati, rafforzano le raccomandazioni di Rajkumar ed al.⁸ secondo cui questi pazienti debbano essere trattati già al momento della diagnosi senza attendere la comparsa del CRAB. Inoltre, nel nostro studio, un'infiltrazione plasmacellulare all'ago-aspirato midollare $\geq 60\%$, risulta essere un fattore di rapidissima progressione rispetto all'infiltrazione valutata mediante biopsia osteomidollare. Questo dato suggerisce che la valutazione mediante biopsia osteomidollare alla diagnosi di pazienti affetti da SMM non sia una metodica utile a fine prognostici.

BIBLIOGRAFIA

1. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003 Jun;121(5):749-57
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2004;351:1860-1873.
3. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al: Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;356: 2582-2590.
4. Bladé J, Dimopoulos M, Rosiñol L, et al: Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations. *J Clin Oncol.* 2010;28: 690-697.

5. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2011;24: 1121-1127.
6. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al: Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106: 812-817.
7. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al: Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*. 2008; 111: 785-789
8. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*.2011;365: 474-475
9. Korde N, Kristinsson SY, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood*. 2011;117:5573-5581.

10. Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, et al: Initial versus deferred melphalan- prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I-a randomized study. Myeloma Group of Western Sweden. Eur J Haematol. 1993;50:95-102.

11. Landgren O, Kyle RA, Rajkumar SV. From myeloma precursor disease to multiple myeloma: new diagnostic concepts and opportunities for early intervention. Clin Cancer Res. 2011;17: 1243-1252.

12. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fonseca R, et al: Thalidomide for previously untreated indolent or smoldering multiple myeloma. Leukemia. 2001;15: 1274-1276.

13. Barlogie B, van Rhee F, Shaughnessy JD Jr, et al: Seven-year median time to progression with thalidomide for smoldering myeloma: partial response identifies subset requiring earlier salvage therapy for symptomatic disease. Blood. 2008; 112: 3122-3125.

14. Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, Magnusson B, Rodjer S, Westin J Myeloma Group of Western Sweden. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I—a randomized study. *Eur J Haematol* 1993;50:95-102.
15. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, et al: A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer*. 2008;113: 1588-1595.
16. Mateos MV, Lopez-Corral L, Hernandez MT, de la Rubia J, Lahuerta JJ, Giraldo P, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of lenalidomide-dexamethasone (Len/dex) vs therapeutic abstinence in smoldering multiple myeloma at high risk of progression to symptomatic MM: results of the first interim analysis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*2009;114:614.
17. Saez B, Martin-Subero JI, Guillen-Grima F, et al. Chromosomal abnormalities clustering in multiple myeloma reveals cytogenetic subgroups with non random acquisition of chromosomal changes. *Leukemia* 2004; 18: 654-657.

18. Zhan F, Barlogie B, Arzoumanian V, et al. Gene expression signature of benign monoclonal gammopathy evident in multiple myeloma is linked to good prognosis. *Blood*.2007;109: 1692-1700.
19. Rosiñol L, Carrió A, Blade J et al: Comparative genomic hybridisation identifies two variants of smoldering multiple myeloma. *Br J Haematol*.2005; 130: 729-732.
20. Perez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al: New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110 : 2586-2592..
21. Perez-Persona E, Mateo G, Garcia-Sanz R, et al: Risk of progression in smouldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells. *Br J Haematol*.2010; 148: 110-114.

22. Rosiñol L, Bladè J, Esteve J, et al: Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. *Br J Haematol.* 2003; 123: 631-6.

23. Terpstra WE, Lokhorst HM, Blomjous F, et al: Comparison of plasma cell infiltration in bone marrow biopsies and aspirates in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.*1992; 82: 46-49.

24. Chilosi M, Adami F, Lestani M. CD 138/syndecan-1: a useful immunohistochemical marker of normal and neoplastic plasma cells on routine trephine bone marrow biopsies. *Mod Pathol.*1999;12: 1101-1106.

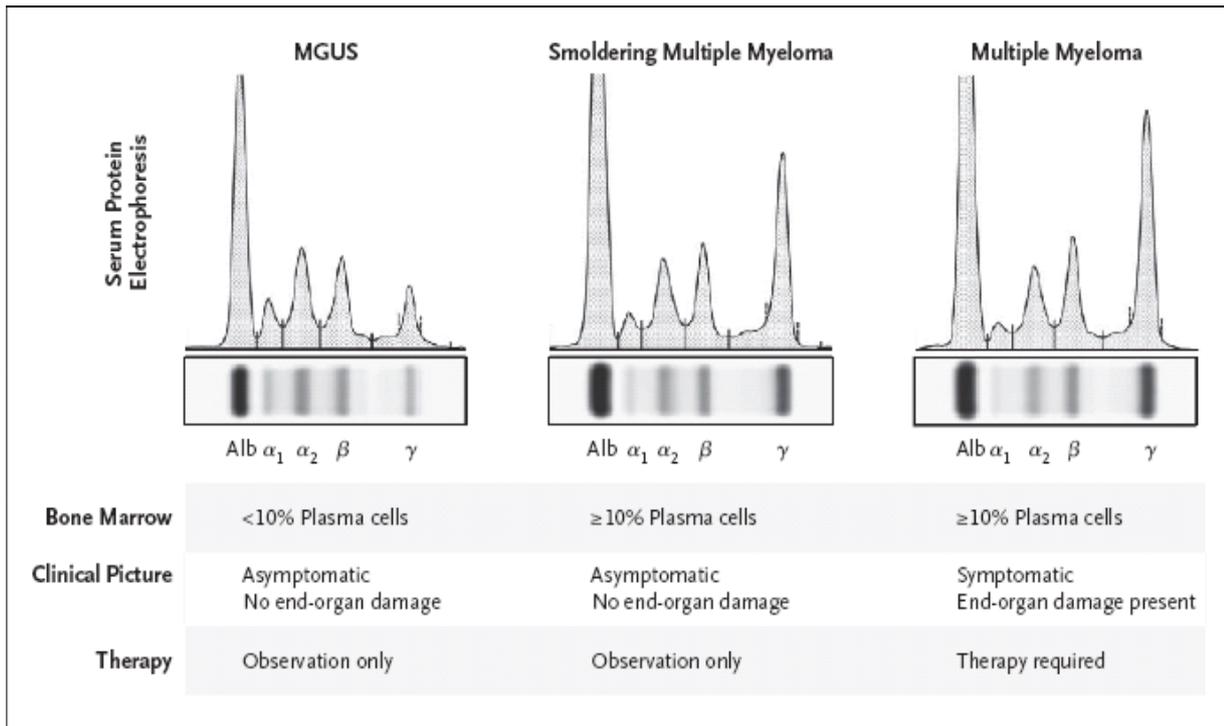


Fig.1 MGUS, Mieloma Multiplo Smoldering e Mieloma Multiplo. Da: Robert A. Kyle, M.D., and S. Vincent Rajkumar, M.D.N Engl J Med 2004; 351:1860-1873 October 28, 2004

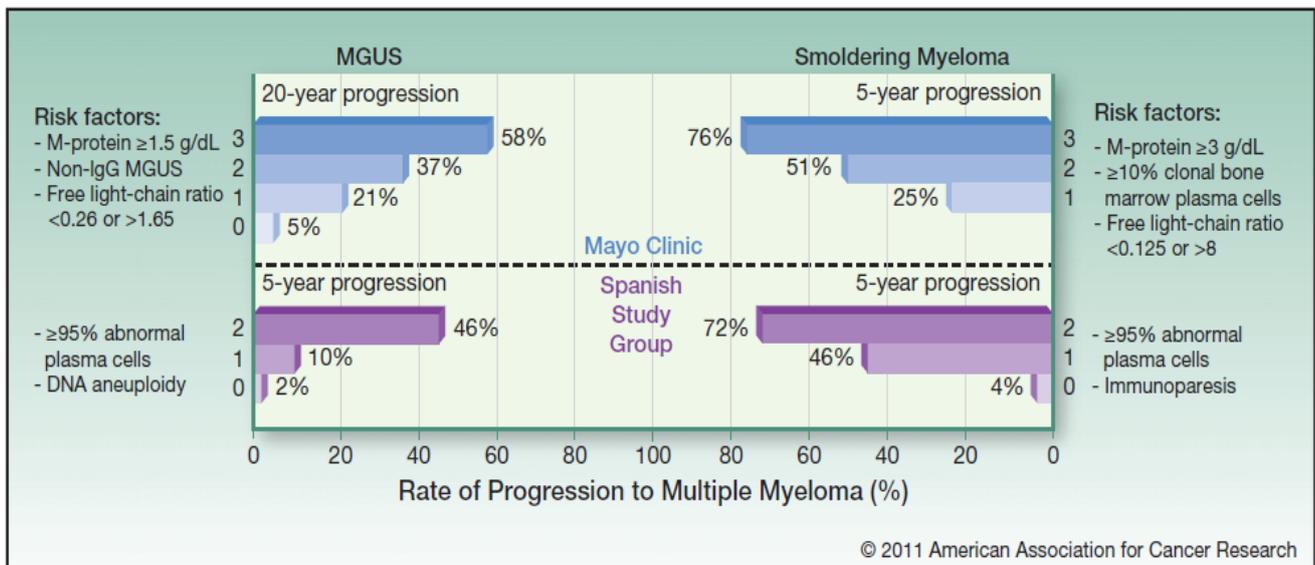


Fig.2 Stratificazione del rischio per MGUS (a sinistra) e SMM (a destra).
Vengono rappresentati due diversi modelli, proposti dalla Mayo Clinic e dal gruppo di studio Spagnolo (PETHEMA). Clin Cancer Res; 17(6) March 15, 2011

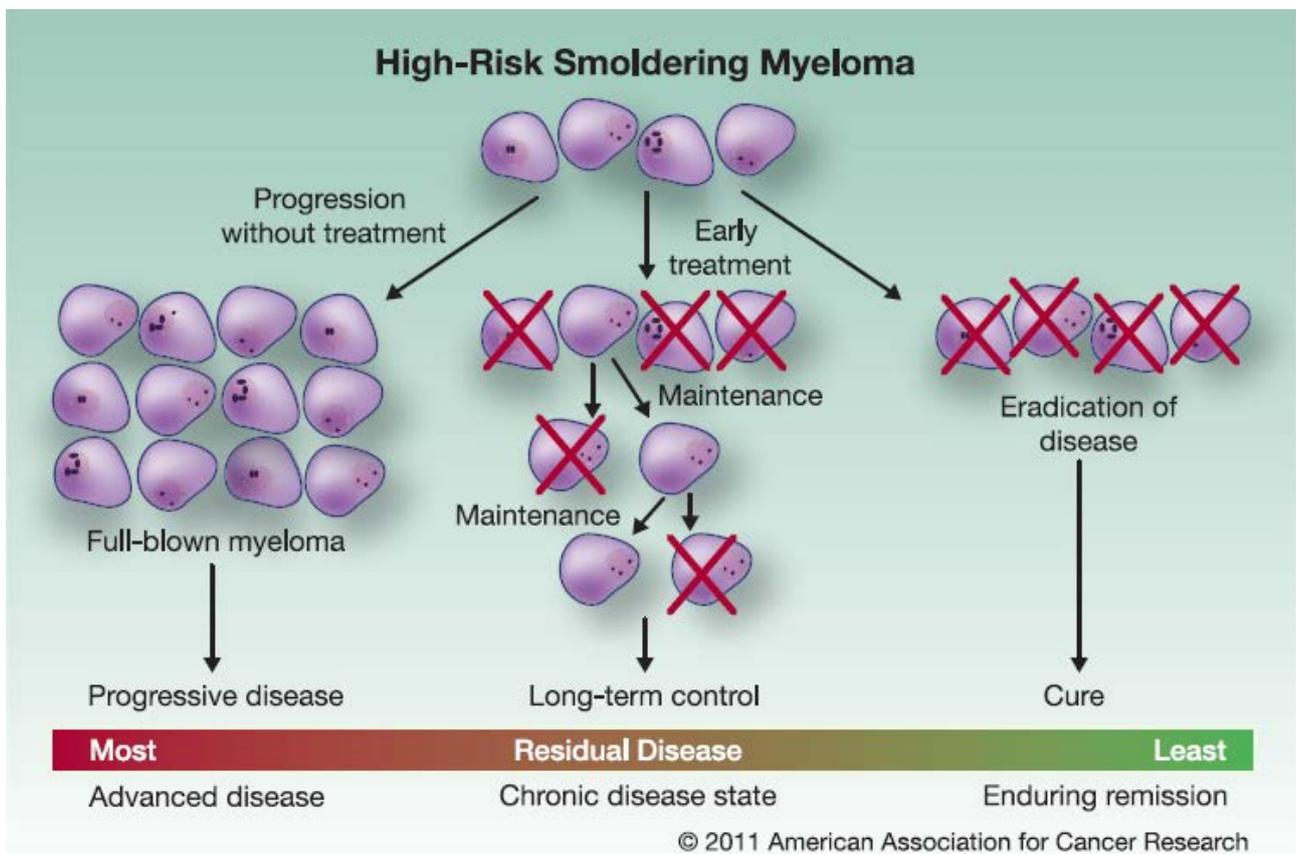


Fig.3 "Treatment goals" nel Mieloma Multiplo Smoldering. Clin Cancer Res; 17(6) March 15, 2011

Tabella 1. Caratteristiche clinico-biologiche, numero di progressioni in SMM e gradazione delle manifestazioni cliniche alla progressione di 397 pazienti.

CARATTERISTICHE	VALORI
Età Mediana (range)	63.1 (19-89)
Sesso M/F	177/220
β 2-M Mediana (range)	2.5 (0.1-30)
Valore Hb:	
\geq 12.5 gr/dl	74/227 (32.6%)
12.5 - 11 gr/dl	64/170 (37.6%)
Valore CM	
$>$ 2.5 gr/dl	90/197 (45.6%)
\leq 2.5 gr/dl	58/200 (29%)
Rate BMPC:	
Gruppo 1 ($<$ 15%)	52/155 (33%)
Gruppo 2 (15%-60%)	89/232 (38%)
Gruppo 3 ($>$ 60%)	8/10 (80%)
No. pts. progrediti (%)	149 (37.5)
Grado delle manifestazioni cliniche alla progressione [N° . pts(%)]	
Lieve	269 (67.7%)
Severo	128 (32.3%)

Tabella 2. Risultati dell'analisi multivariata rispetto alla probabilità di ICP

Fattori di rischio	RR	95% CI	<i>P</i>
Hb < 12.5 gr/dl	0.6	0.4-0.9	.0074
CM > 2.5 gr/dl	2.0	1.4-2.9	.0001
BMPC > 60 %	5.6	2.5-12.4	<.0001

Abbreviazioni: RR, rischio relativo; Hb, Emoglobina; CM, componente monoclonale; BMPC, bone marrow plasma cells

Tabella 3. Caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da SMM suddivisi nelle tre categorie di rischio.				
	GRUPPO 1 (BMPC <15%) N° Pts. 155 (39%)	GRUPPO 2 (BMPC 15-59%) N° Pts. 232 (58.5%)	GRUPPO 3 (BMPC ≥60%) N° Pts. 10 (2.5%)	p
Età mediana Range	61 (26-85)	66 (19-89)	63 (52-77)	ns
Sesso (M/F)	69/86	103/130	6/4	ns
Mediana Hb (gr/dL) Range	13 (10-16)	12.9 (10-16)	12.5 (10.1-14.5)	0.02
Mediana β2-M Range	2 (0.1-3)	2.2 (0.5-10)	2.7 (1.8-3.5)	ns
Mediana CM gr/L Range	2.2 (0.4-6.2)	2.7 (3.2-5.7)	4.2 (2-4.9)	<0.001
Mediana BMPC % Range	11 (1-15)	23 (15-59)	61 (60-70)	<0.001
N° pts. progrediti(%)	52(33)	89(38)	8(80)	<0.001
Grado delle manifestazioni cliniche alla progressione [N° . pts(%)]				
Moderato	119 (77%)	146(63%)	4(37%)	
Grave	36 (23%)	86(37%)	6(63%)	.002

Tabella 4. Infiltrazione plasmacellulare e stratificazione del rischio in 144 casi valutati con ago-aspirato midollare e biopsia osteo-midollare.

	BMA	BMB	P
Rate Mediana BMPC (range)	19 (1-70)	25 (5-70)	<0.001
Stratificazione del rischio			
Gruppo 1	71	29	<0.001
Gruppo 2	72	108	
Gruppo 3	1	7	

Abbreviazioni: BMPC, bone marrow plasma cells; BMA, bone marrow aspirate; BMB, bone marrow biopsy

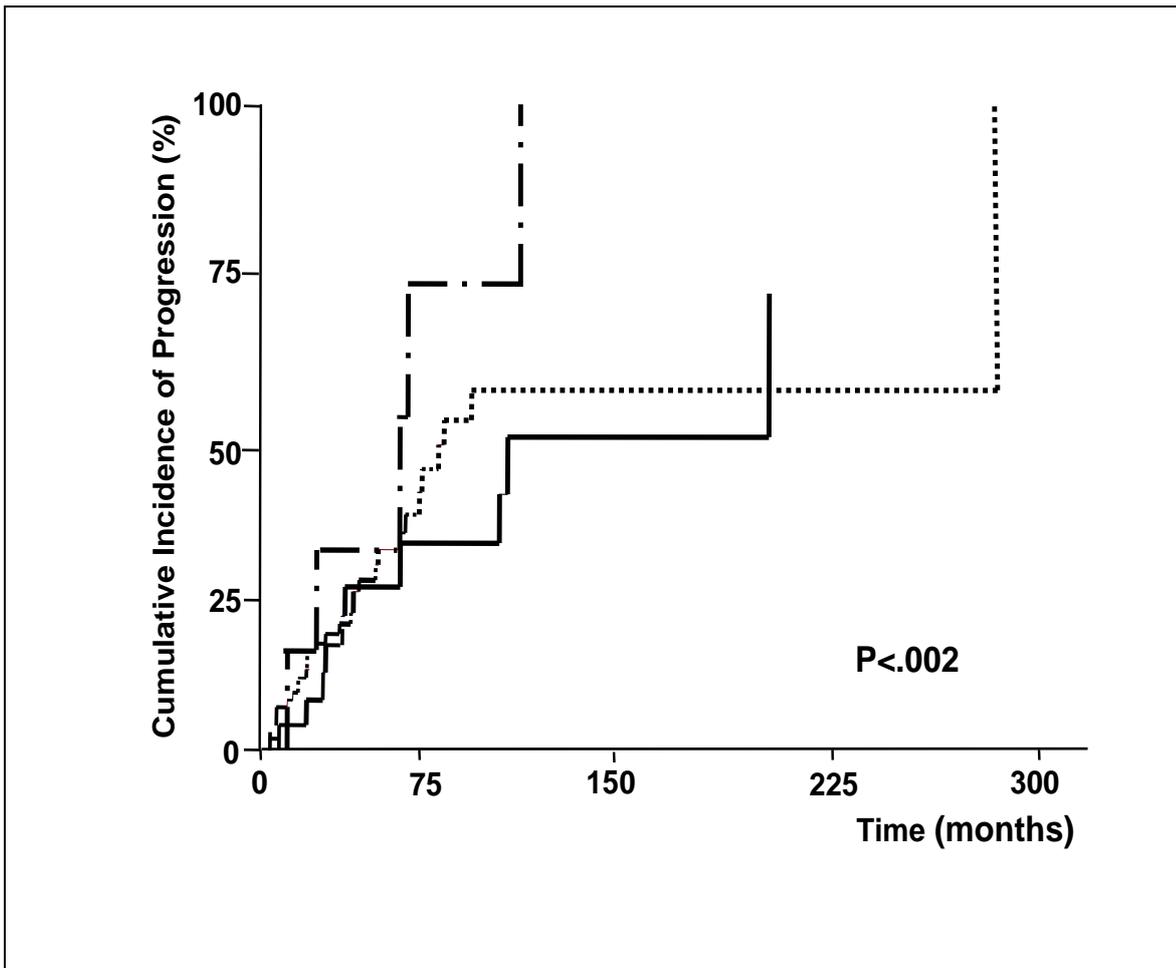


Figura 4. ICP attuariale dei pazienti affetti da SMM suddivisi in gruppi in base all'infiltrazione midollare alla diagnosi valutata mediante ago-aspirato midollare. Gruppo 1 = BMPC \leq 15% (linea), Gruppo 2 = BMPC 15%-60% (linea —); Gruppo 3 = BMPC \geq 60% (linea — ·).

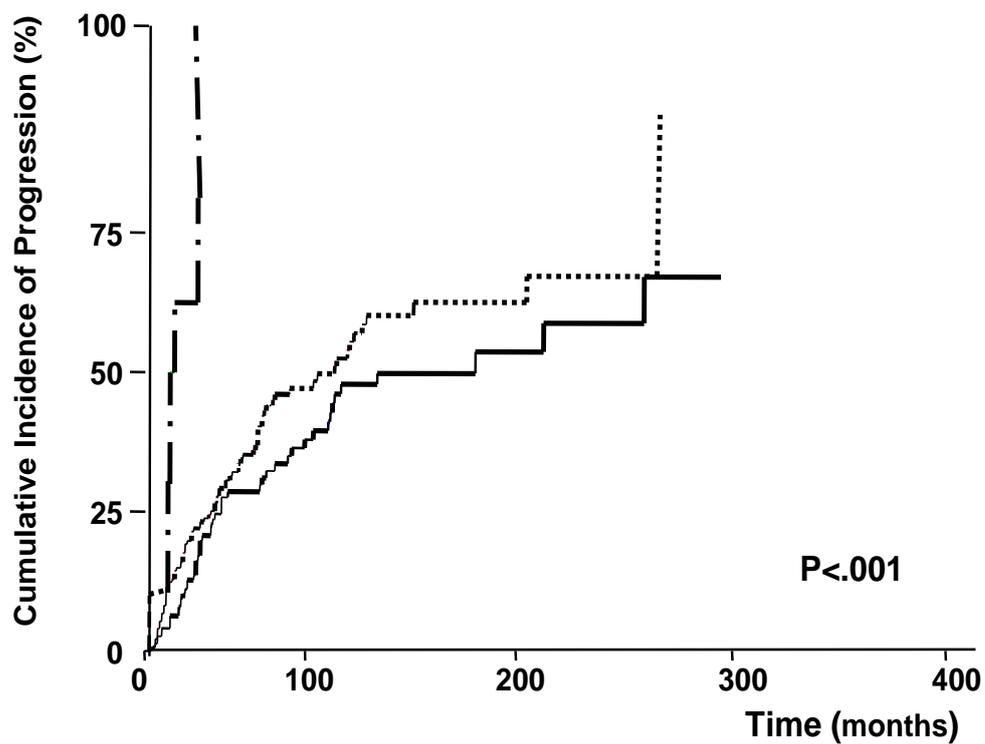


Figura 5. ICP attuariale dei pazienti affetti da SMM suddivisi in gruppi in base all'infiltrazione midollare alla diagnosi valutata mediante biopsia osteo-midollare. Gruppo 1 = BMPC \leq 15% (linea), Gruppo 2 = BMPC 15%- 60% (linea —); Gruppo 3 = BMPC \geq 60% (linea - . .)