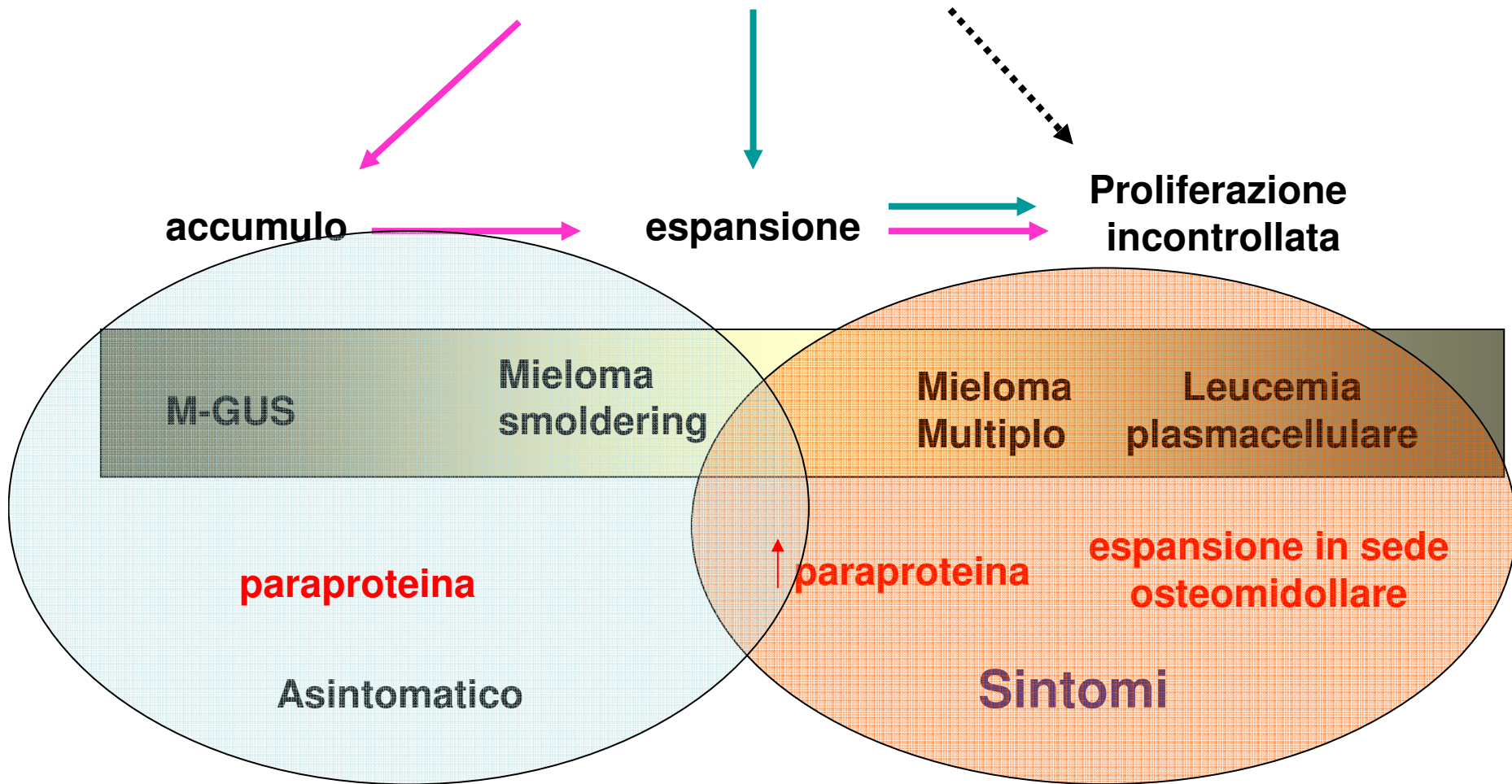


MIELOMA MULTIPLO

Patologia neoplastica della plasmacellula



EPIDEMIOLOGIA MIELOMA

- **Malattia età dipendente**
- **Incidenza in crescita**

Stimolo antigenico legato all'ambiente

Diagnosi più accurata

Pesticidi (?)
Inquinamento (?)

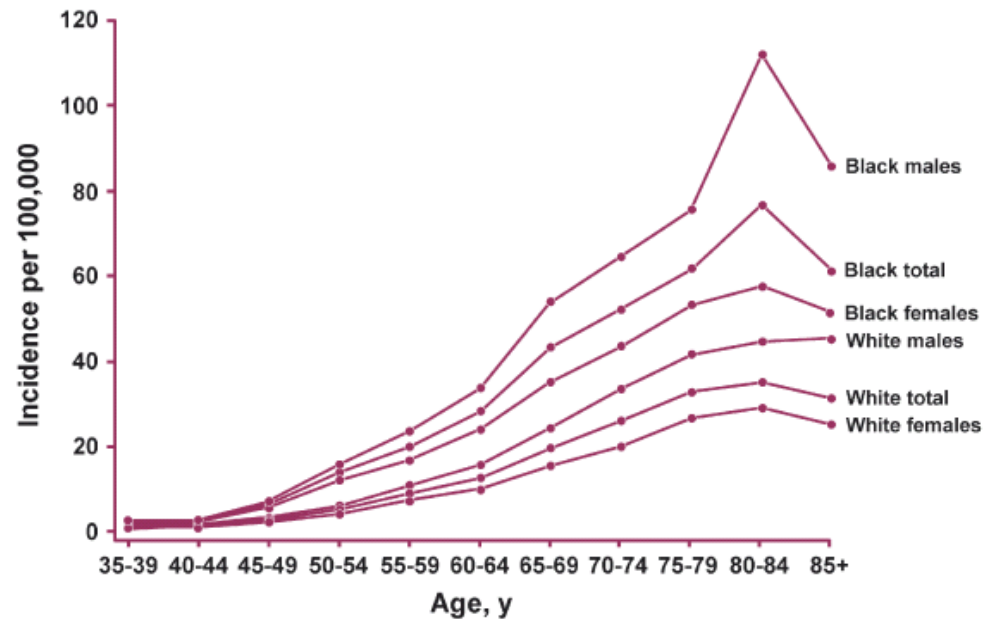


Figure 8. Incidence of multiple myeloma in 1975–2003 by age and race.²⁸

Table 5. Average annual incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota, USA, by time period.

	No. of cases (rate/10 ⁵)				
	1945–1964	1965–1977	1978–1990	1991–2001	All years
Age (years)					
0–39	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)
40–49	2 (1.6)	1 (0.9)	2 (1.4)	1 (0.5)	6 (1.1)
50–59	3 (2.9)	2 (2.3)	8 (7.5)	6 (4.8)	19 (4.5)
60–69	9 (12.1)	8 (12.3)	11 (14.2)	14 (17.0)	42 (14.1)
70–79	13 (30.8)	9 (21.0)	20 (37.5)	16 (27.7)	58 (29.6)
≥80	7 (43.0)	7 (33.4)	15 (46.4)	9 (22.9)	38 (34.9)
Total	35	27	56	47	165
Adjusted to 2000 US population (95% CI) ^a	4.6 (3.0–6.2)	3.6 (2.2–5.0)	5.9 (4.3–7.4)	4.3 (3.0–5.5)	4.6 (3.9–5.3)
Adjusted to 1950 US population (95% CI) ^b	3.2 (2.1–4.2)	2.5 (1.5–3.5)	4.0 (2.9–5.2)	3.2 (2.2–4.2)	3.2 (2.7–3.8)

CI, confidence interval.

From Kyle et al (2004, *Cancer* 101: 2667–2674) with permission.

^a Rates were directly adjusted to the 2000 US population for age and sex.

^b Rates were directly adjusted to the 1950 US population for age and sex.

I dati epidemiologi mostrano

a) incidenza in aumento

b) >50% dei casi ha > 70 anni

Palumbo A
MPT vs MP
Blood, 2008

Table 1. Baseline clinical characteristics of the 331 patients according to treatment group

	MPT, N = 167	MP, N = 164
Median age, y	72	72
Age, no. (%)		
≤ 65 y	14 (8)	9 (5)
66-70 y	54 (32)	60 (37)
71-75 y	58 (35)	52 (32)
76-80 y	33 (20)	34 (21)
> 80 y	8 (5)	9 (5)

San Miguel J
VISTA trial
V-MP vs MP
NEJM 2008

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*		
Variable	Bortezomib Group (N=344)	Control Group (N=338)
Age		
Median — yr	71	71
Range — yr	57-90	48-91
Subgroup — no. (%)		
<65 yr	14 (4)	9 (3)
≥75 yr	107 (31)	101 (30)

EZIOLOGIA DEL MIELOMA

Radiazioni ionizzanti

Incidenza X 5 nei sopravvissuti di Hiroshima con latenza di 20 anni

Incidenza aumentata nei soggetti esposti a basse dosi (radiologi, X-grafie, industria nucleare)

Ambiente

Associazione debole

Nickel, derivati del petrolio ed altri idrocarburi aromatici, solventi, pesticidi,

Fattori genetici

Incidenza in Afro-americani >2X rispetto ad americani

Differenza non spiegabile da fattori socio-economici

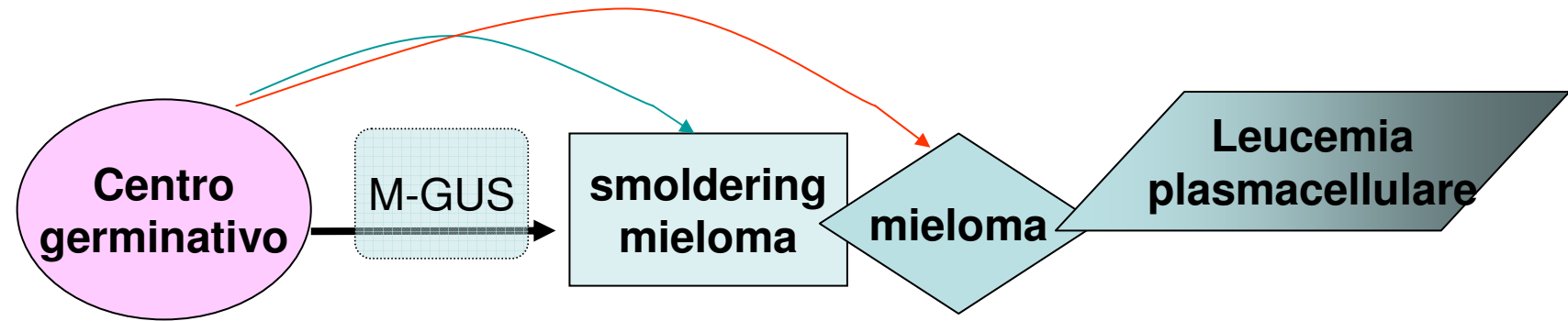
Aumento dell'incidenza nei fratelli in alcune famiglie con 2 soggetti affetti

Agenti infettivi

Stimolazione antigenica o Mediante citochine

Infezione cellule stroma (dendritiche) Midollare da virus HHV8 (??)

Fasi della patogenesi molecolare del mieloma



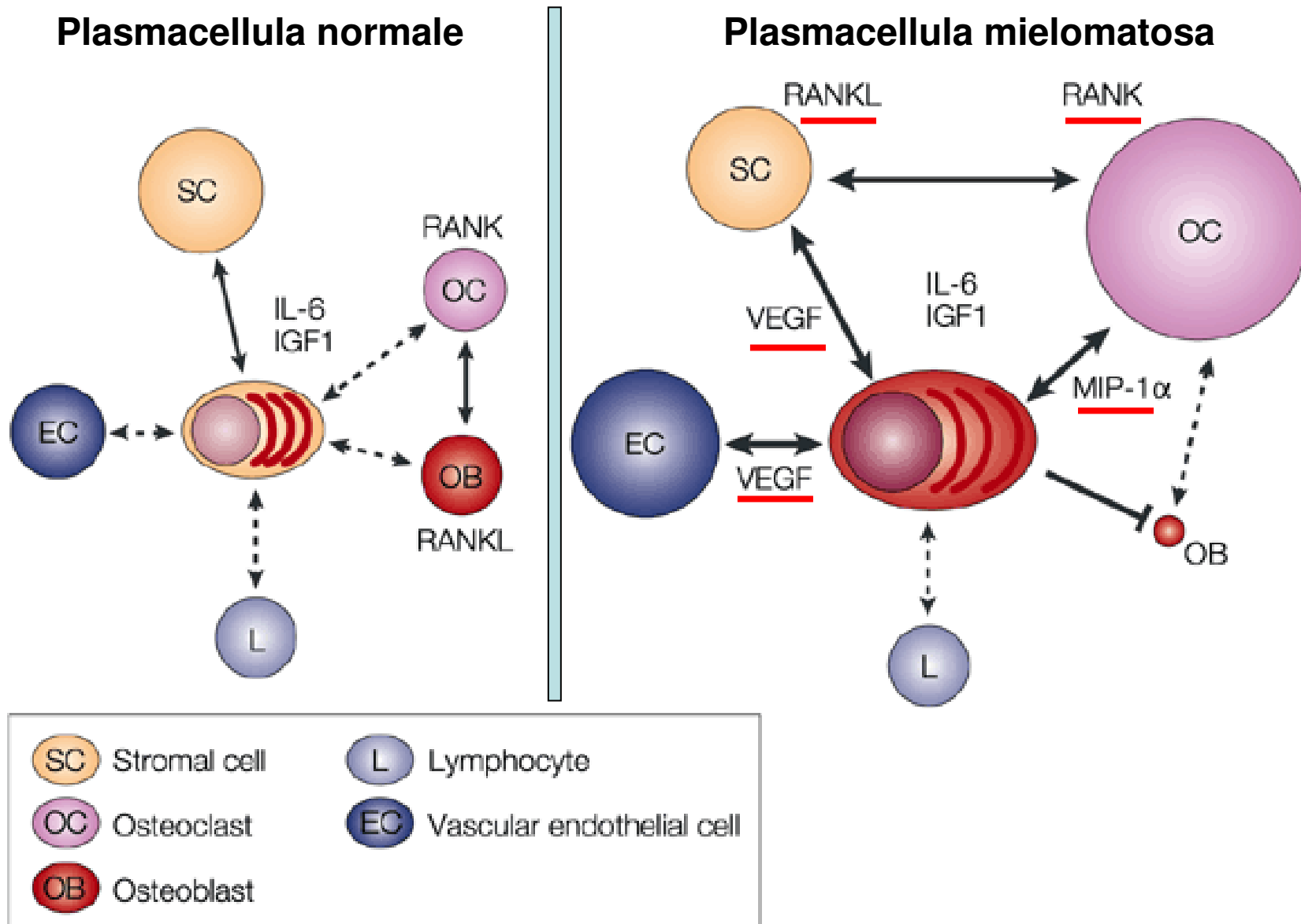
Traslocazioni primarie 14q32

Traslocazioni secondarie (c-MYC, altre)

iperdiploidia

- delezione 13q / delezione 11q / Instabilità del cariotipo -

Mutazioni attivanti RAS; FGDR3, p53,



La grandezza dei cerchi riflette la attività delle cellule corrispondenti

MIP-1: macrophage inflammatory protein

RANKL: receptor activator of nuclear factor-kB ligand

Mieloma multiplo

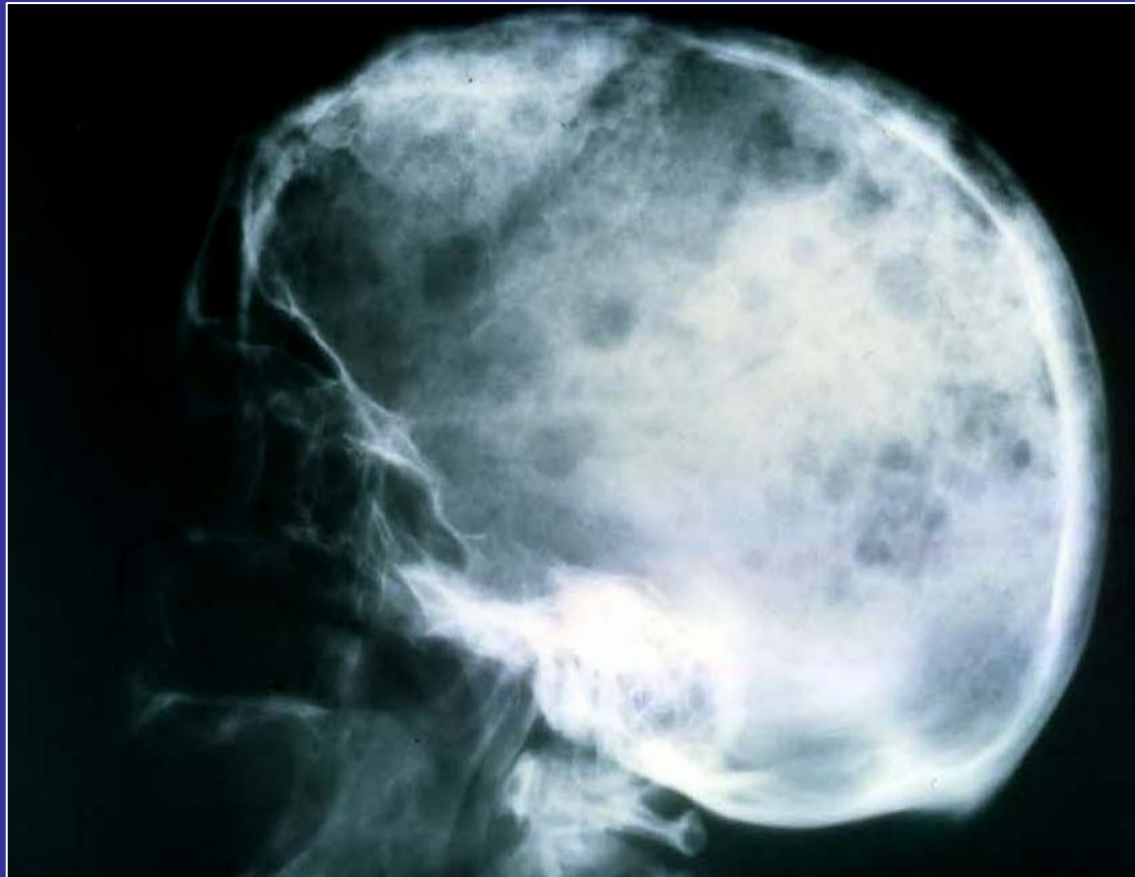
il sospetto

- **sintomatologia dolorosa ossea**
- riscontro occasionale di una γ -patia monoclonale
- infezioni ricorrenti
- anemia
- insufficienza renale
- sindrome ipercalcemica
- manifestazioni neurologiche



Mieloma multiplo

interessamento dello scheletro



Mieloma multiplo

il sospetto

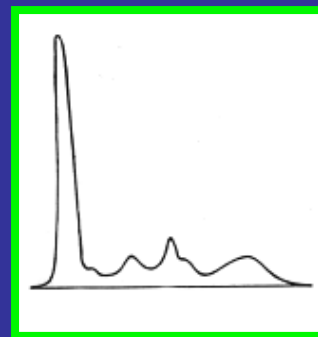
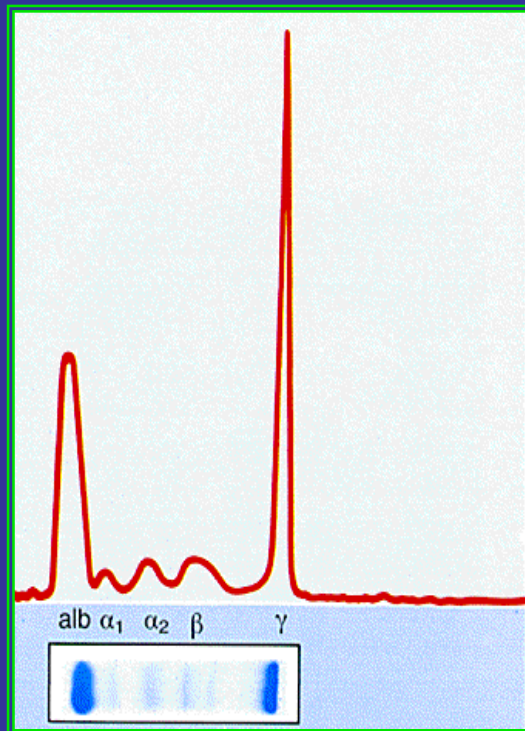
- sintomatologia dolorosa ossea
- riscontro occasionale di una γ -patia monoclonale
- infezioni ricorrenti
- Anemia
- IRC
- sindrome ipercalcemica
- manifestazioni neurologiche



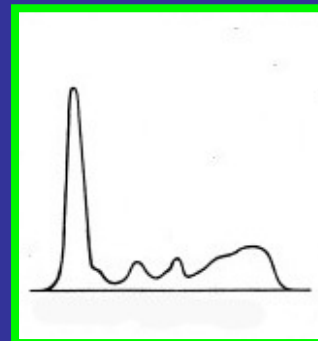
Mieloma multiplo: il sospetto

riscontro occasionale di γ -patia monoclonale

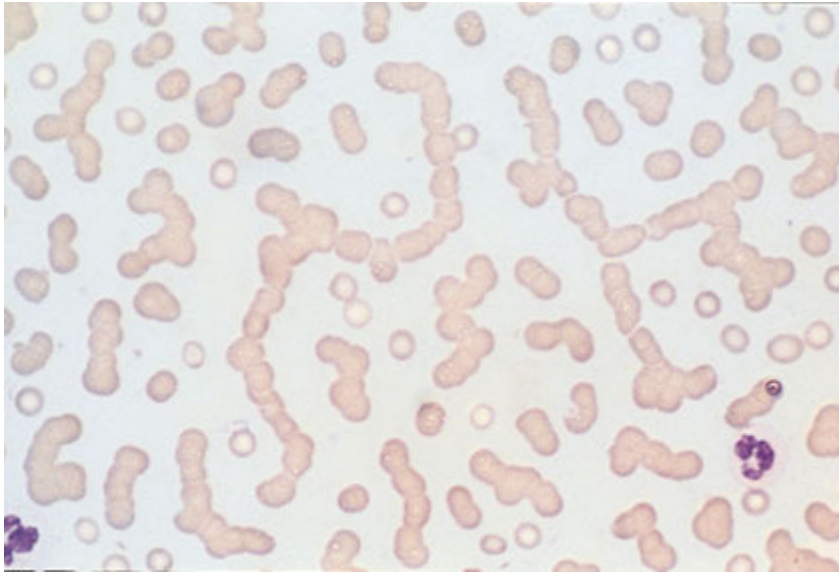
profilo elettroforetico sierico
con picco a banda stretta
in zona β o γ (componente
"M" >3 gr/dL)



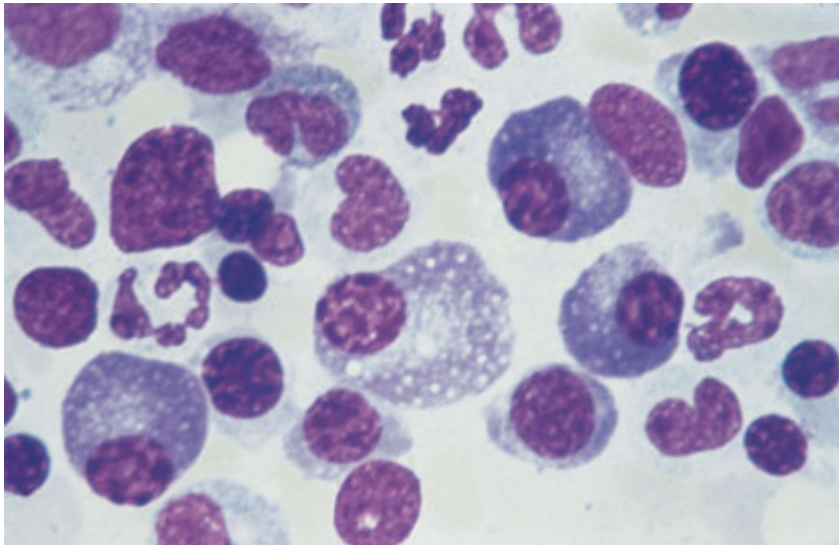
profilo elettroforetico
sierico normale



profilo elettroforetico
sierico con picco γ a
banda larga
(policlonale)

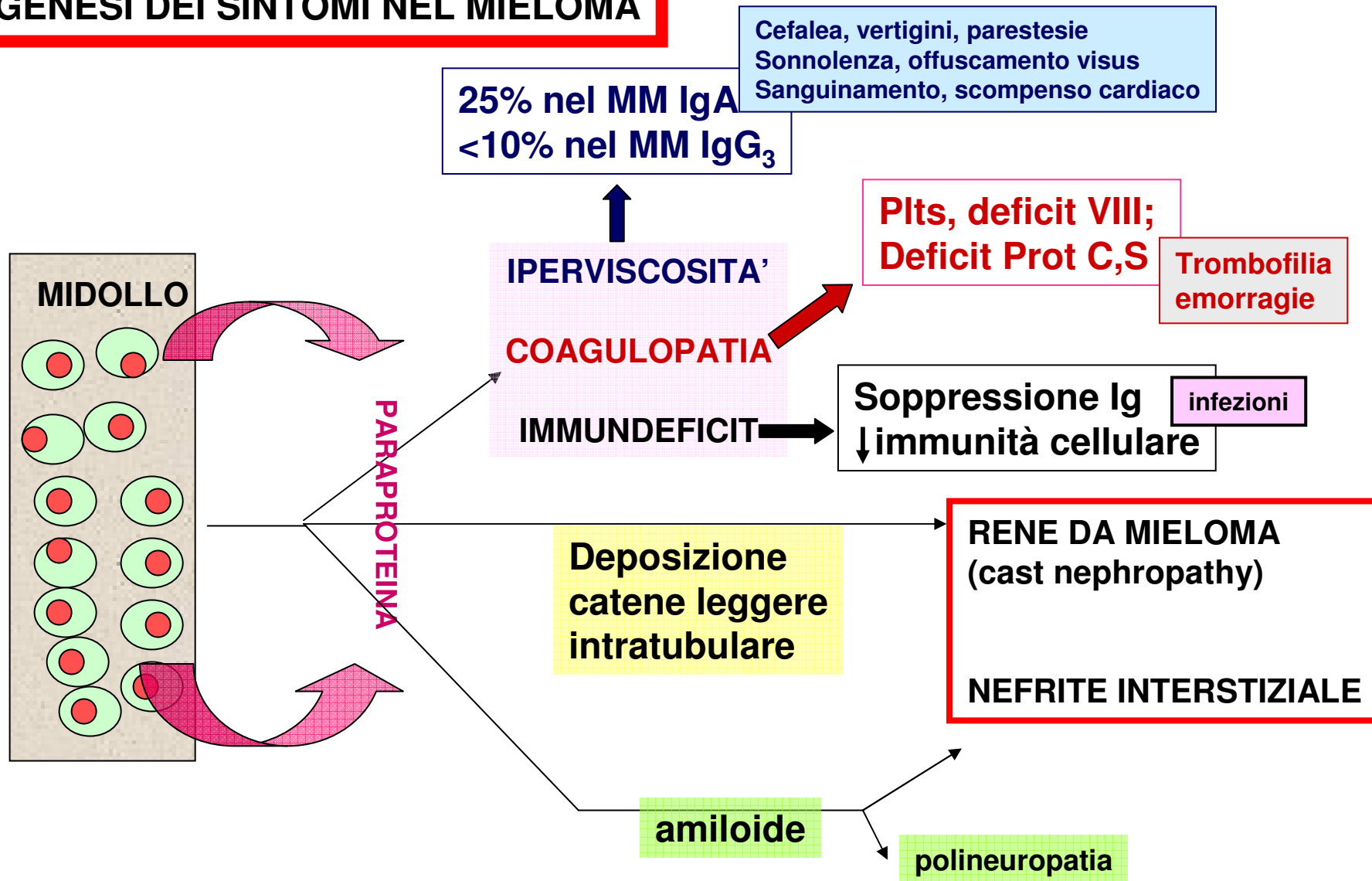


Mieloma multiplo: striscio di sangue periferico che mostra una marcata formazione di rouleaux di globuli rossi e una colorazione di fondo incrementata.

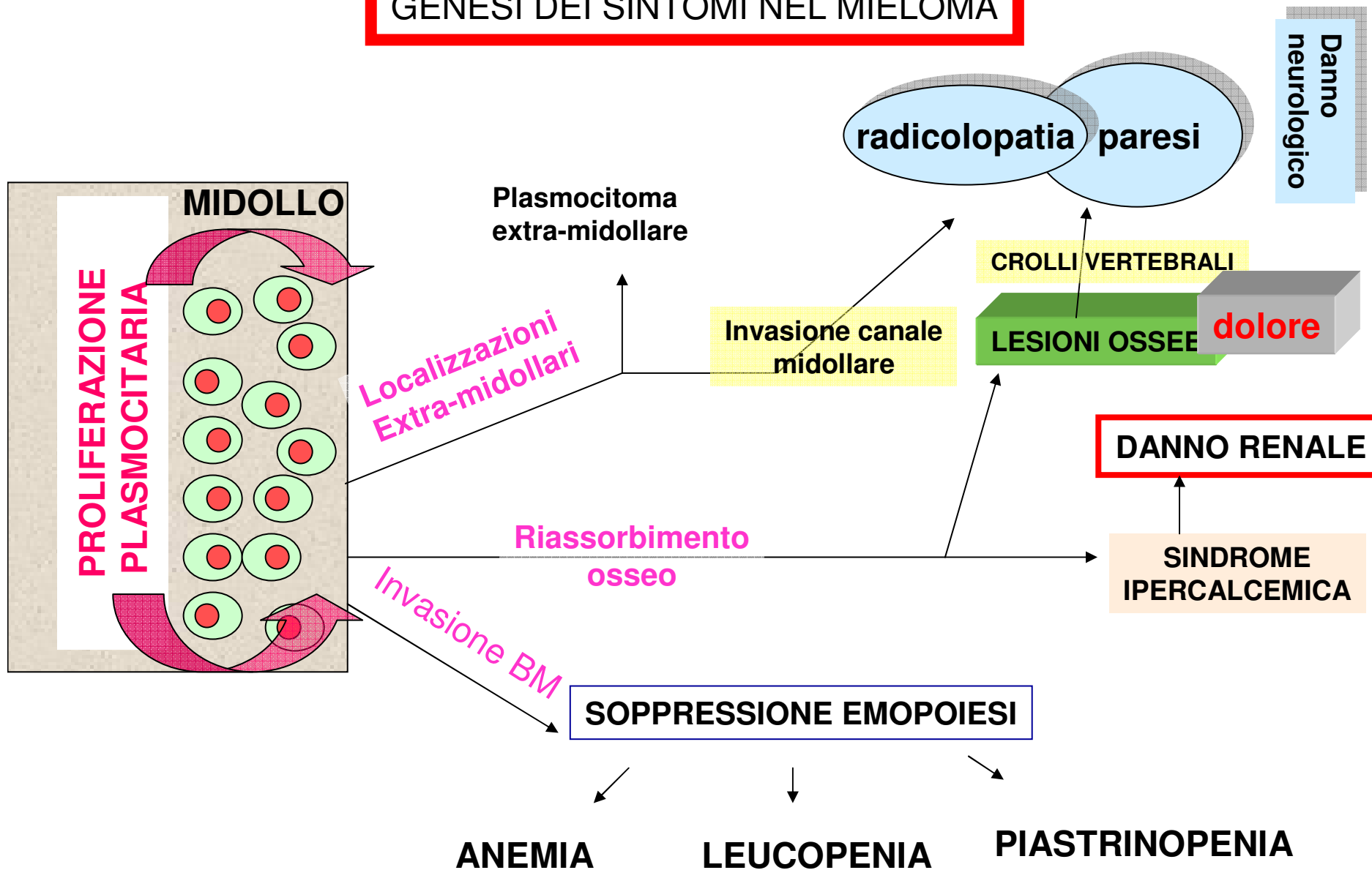


Midollo osseo con evidente eccesso di plasmacellule

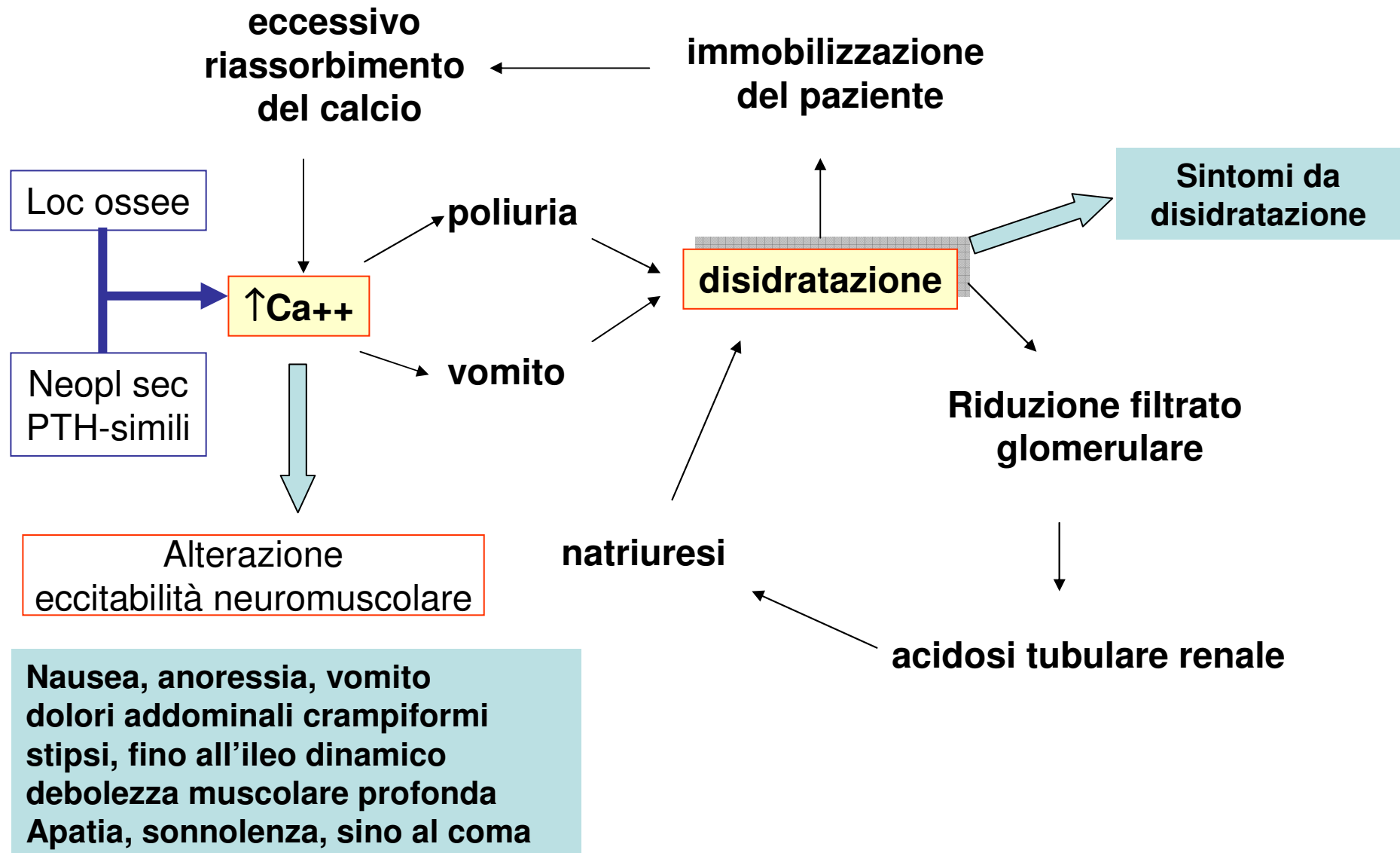
GENESI DEI SINTOMI NEL MIELOMA



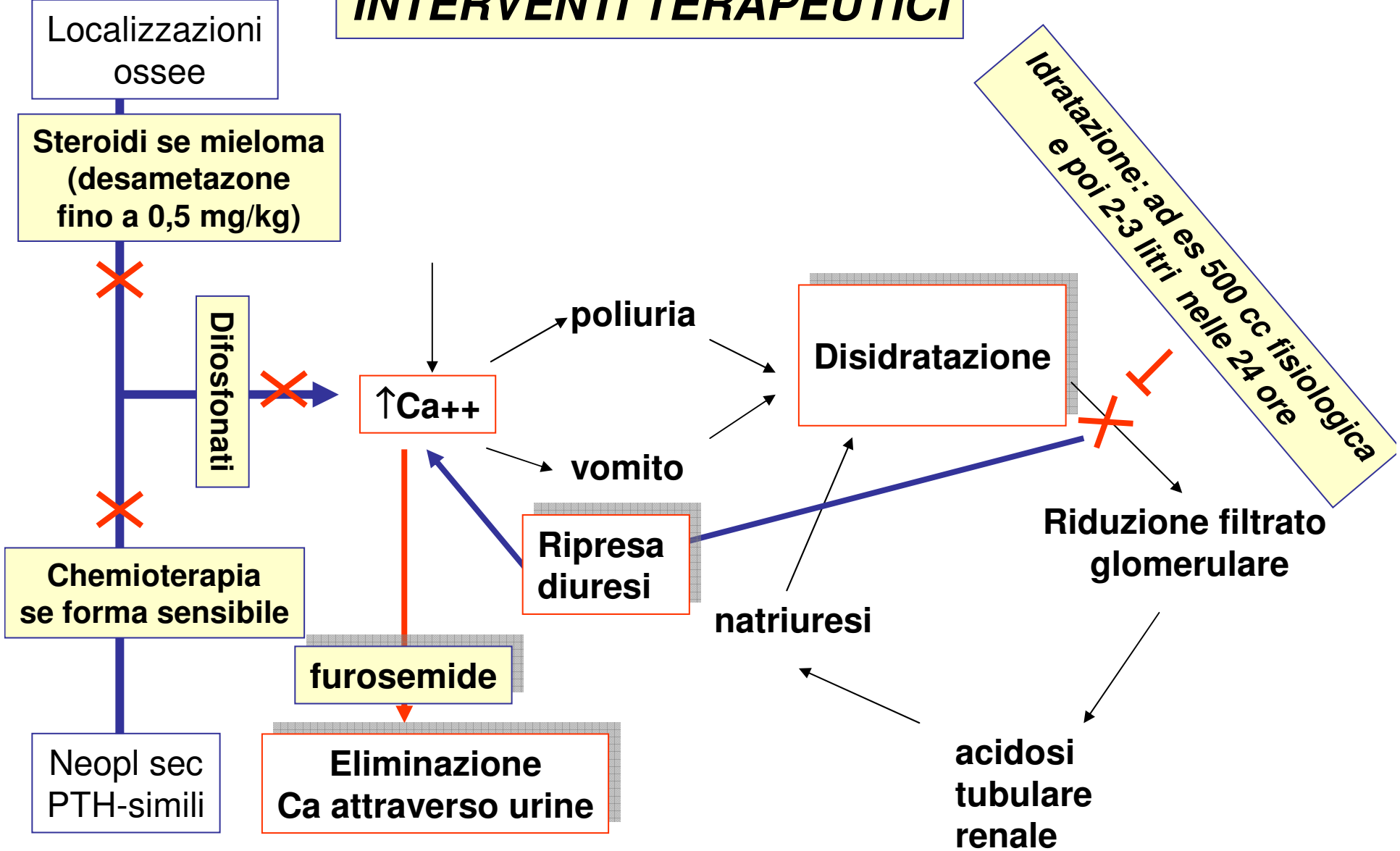
GENESI DEI SINTOMI NEL MIELOMA



URGENZA NEL MIELOMA: LA SINDROME IPERCALCEMICA



INTERVENTI TERAPEUTICI



MIELOMA MULTIPLO: INDICAZIONI AL TRATTAMENTO

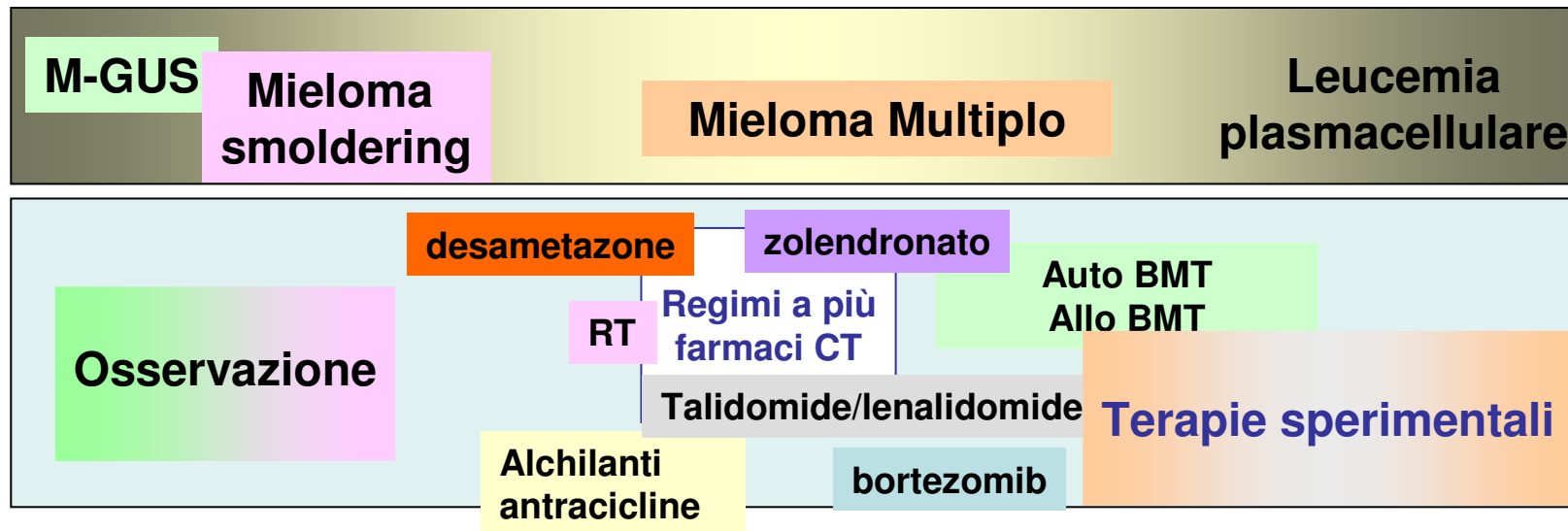
- sintomi (dolore osseo o lesioni ossee, sintomi sistemici, IRC o IRA, anemia)
- stadio intermedio o avanzato
- evoluzione

C alcemia

R enal insufficiency

A nemia

B one lesions



Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicindexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma

Cavo M et al Blood. 2005;106:35-39

Nel paziente giovane
(< 65 aa)

Migliore risposta con TD

Uguale capacità di
raccogliere staminali
per TMO autologo

Simile tossicità
Attenzione a TVP con TD
Meno neutropenia con TD

Table 2. Rates of response

	No. of patients		<i>P</i>
	Thal-Dex, N = 100	VAD, N = 100	
At least PR	76	52	< .001
CR	10	8	—
nCR	3	5	—
VGPR	6	1	—
PR	57	38	—
NR/PROGR	24	48	< .001

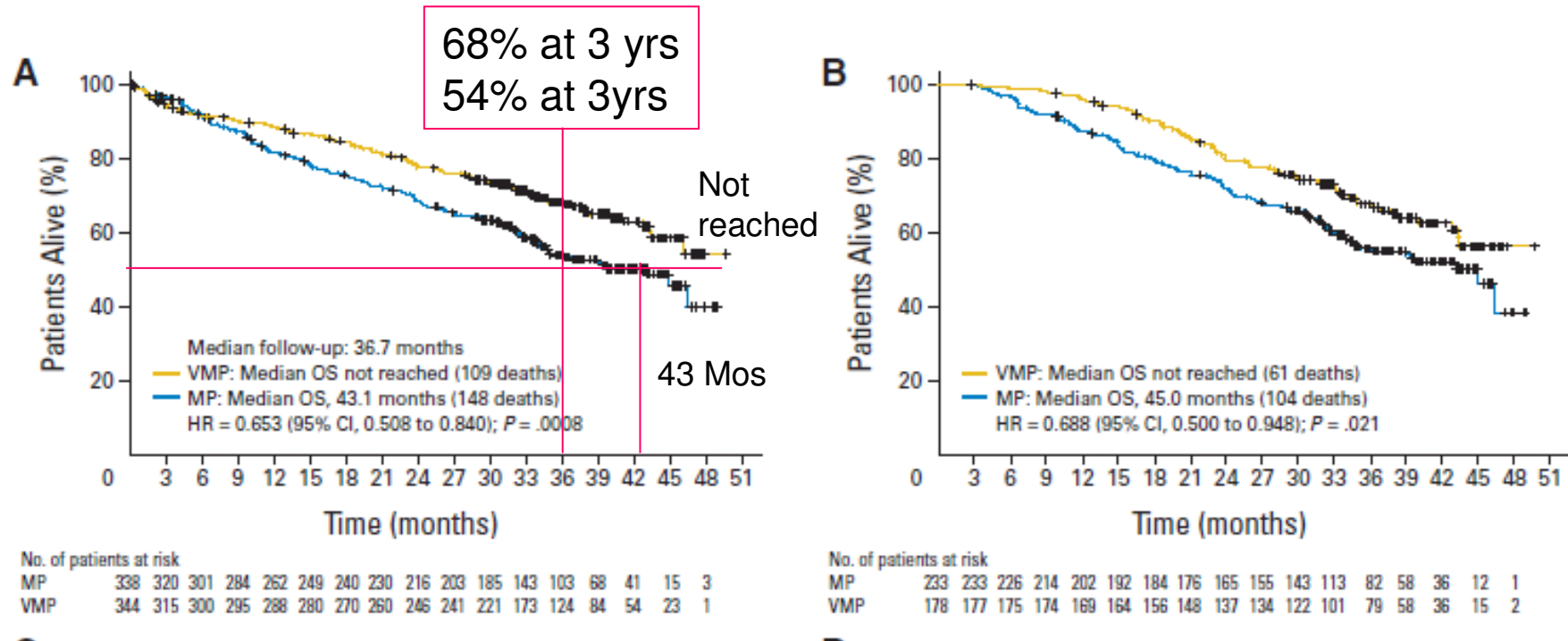
Table 3. Grade 3 to 4 toxicities

	No. of patients	
	Thal-Dex, N = 100	VAD, N = 100
DVT	15	2
Granulocytopenia	0	12
Constipation	9	3
Infections	4	5
Neuropathy	4	7
Deaths during treatment	6	6

DVT indicates deep vein thrombosis.

Efficacia del bortezomib

SURVIVAL IMPROVES WITH VMP VS MP (nell'anziano >65 aa)



Overall survival (OS) from random assignment in the bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) and melphalan and prednisone (MP) arms in

(A) the overall population (ITT analysis), and

(B) only patients randomly assigned to VMP or MP who had received subsequent therapy by data cutoff for the present analysis.

Mateos et al J Clin Oncol 2010 28:2259-2266

Efficacia del bortezomib

Response rate and progression free survival improve with
Velcade + Talidomide + Dexa vs Talidomide + Dexa
(paziente giovane che prosegue con auto TMO)

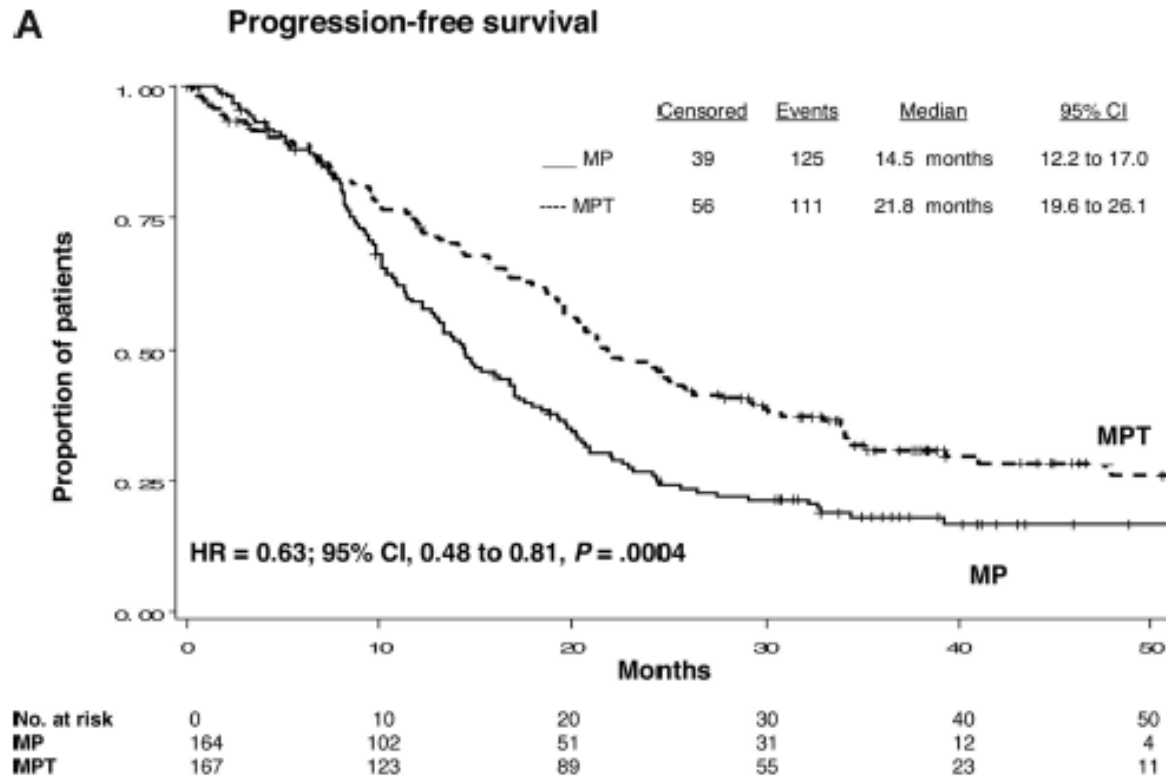
Terapia	Remissione completa	Very good partial response	PFS a 2 anni
VTD	19%*	62%*	85%**
TD	5%	31%	75%

*P <0.0001

** P=0.008

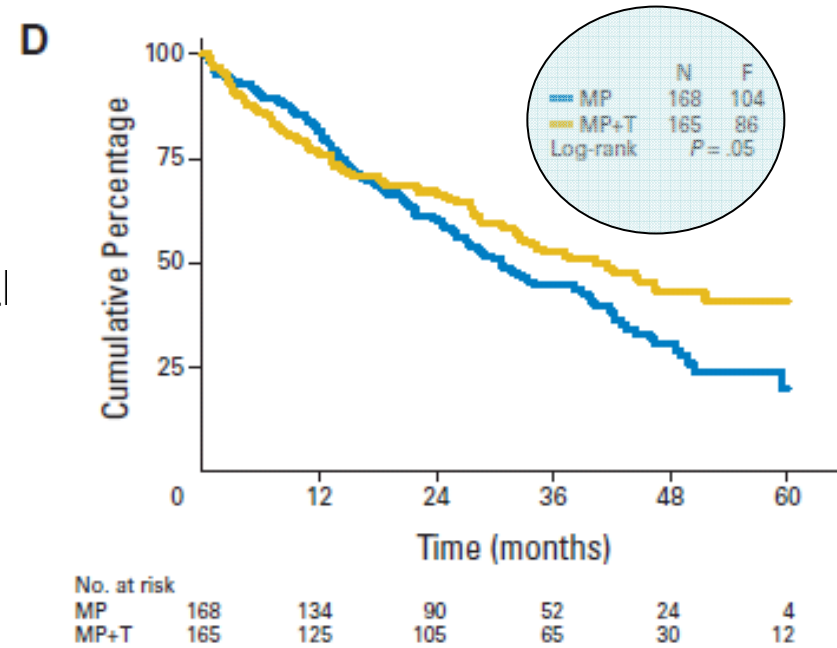
Cavo M et al, ASH abstract # 351 2009

Melphalan + talidomide+ prednisone (MPT)
 migliora progression free survival rispetto a MP
 (paziente anziano)

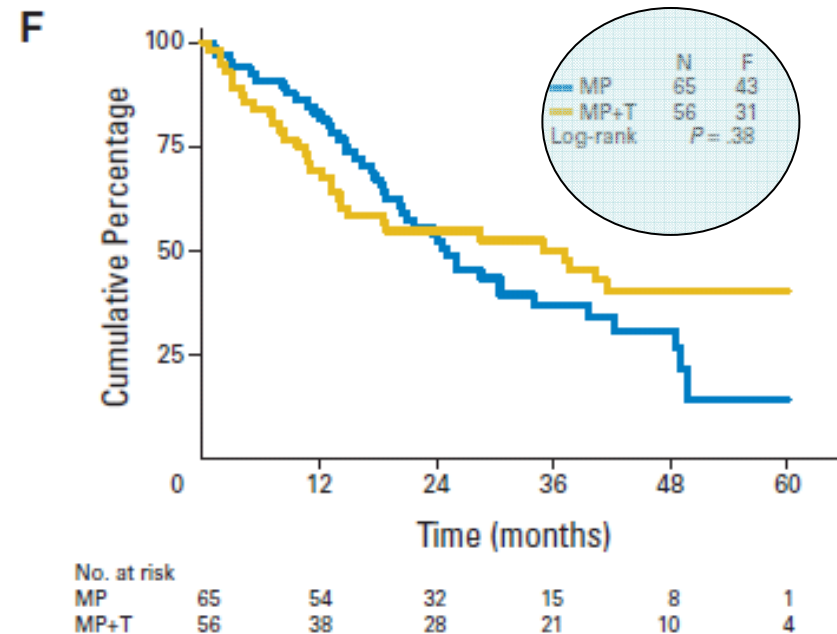


Melphalan + talidomide+ prednisone
 può migliorare survival rispetto a MP
 nell'anziano

Overall survival
 (all patients)



Overall survival
 (patients >75 y.o.)

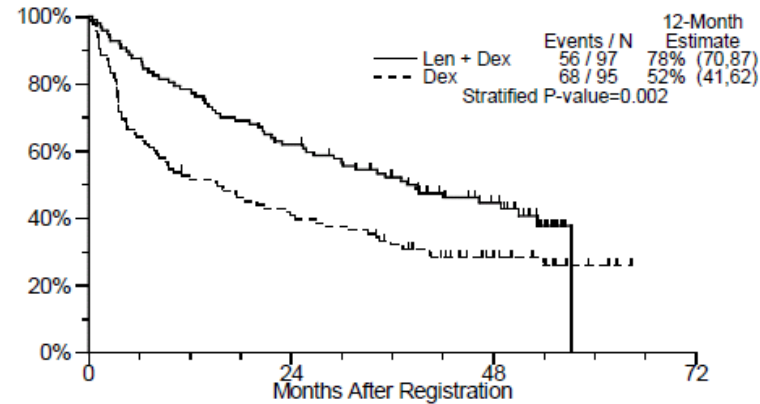


Lenalidomide + dexamethasone
prolonga progression free survival
rispetto a dexamethasone in prima linea

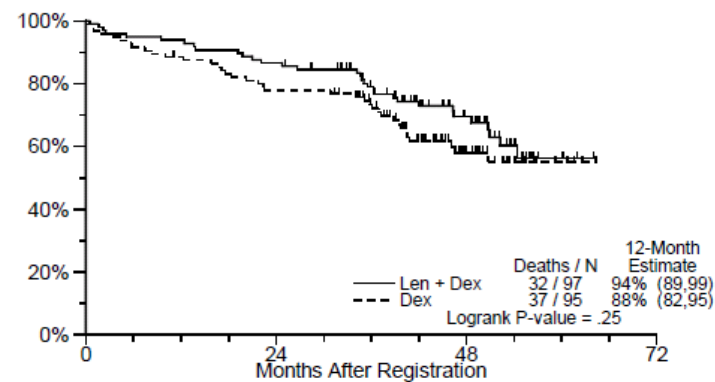
Zonder et al, Blood

Prepublished online Sep 27, 2010;

(A) Progression-free survival: Estimated 1-year progression-free survival rate was 78% with LEN+DEX and 52% with DEX (p=0.0003).



(B) Overall survival: No difference is apparent between arms.



Concetti di terapia di prima linea del mieloma: paziente < 65 anni

- Il contenimento dei sintomi e la riduzione della malattia non sono più sufficienti
- La remissione completa è l'obiettivo della terapia
- Il desametasone ad alte dosi (40 mg/die per blocchi di 4 gg) è efficace
- Le alte dosi di alchilante (melphalan) superano la farmacoresistenza
- Vincristina e antraciclinici sono di attività moderata
- La talidomide è efficace (lenalidomide meglio?)
- Bortezomib è efficace: aggiunto a thal e dexametazone migliora efficacia e aumenta tox
- I bifosfonati (zolendronato) riducono l'incidenza di eventi ossei
- EPO migliora anemia

Concetti di terapia del mieloma: il paziente < 65 anni

Prima
linea

Thal + dexametazone +/- bortezomib (+/- zoledronato) seguito da

- TMO autologo al termine (doppio se si ottiene solo risposta parziale)
- Thal come mantenimento in chi ha raggiunto < RC, poco tollerata
- Presto dati a favore di mantenimento con lenalidomide vs placebo

Recidiva

Bortezomib + dexametazone +/- antraciclina liposomiale o talidomide

Lenalidomide + desametasone

RT in casi selezionati (lesioni litiche a rischio – lesioni vertebrali)

Trapianto allogenico in casi selezionati

Concetti di terapia del mieloma: il paziente > 65 anni

- **Le alte dosi di alchilante (melphalan) non sono tollerate (max 70 anni!)**
- **La talidomide è meno efficace rispetto al giovane (tolleranza va attentamente valutata - TVP, neuropatia periferica, stipsi depressione, scompenso miocardico).**
- **La combinazione melphalan talidomide e prednisone è più efficace rispetto a MP**
- **Bortezomib efficace associato a melphalan e prednisone**
- **Lenalidomide + dexametasona è più efficace di dexametasona da sola. È meglio tollerata rispetto a talidomide (meno neuropatia, ma attenzione a citopenie e TVP)**
- **I bifosfonati (zolendronato) riducono l'incidenza di eventi ossei**
- **EPO migliora anemia in chi effettua trattamento antimieloma**

Concetti di terapia del mieloma: il paziente > 65 anni

Prima linea	Melphalan + talidomide + steroide efficace e discretamente tollerato (con acido zolendronico)
	Bortezomib + melphalan + steroide più efficace di MP e discretamente tollerato
	Melphalan + prednisone nei pazienti molto fragili
Recidiva	Lenalidomide, associato a desametazone
	Bortezomib associato a steroidi, MP, o antraciclina liposomiale In pazienti in buone condizioni
	RT in casi selezionati (lesioni litiche a rischio – lesioni vertebrali)

Concetti di terapia del mieloma: effetti collaterali

- **Melphalan e steroidi: infezioni per soppressione midollare (neutropenia) e immunosoppressione**
- **Bortezomib: neurotossicità sensitivo-motoria talora grave, piastrinopenia**
- **Talidomide: stipsi, sonnolenza, neurotossicità, trombosi venosa (TVP), attenzione alle presenza di IRC, scompenso cardiaco**
- **Lenalidomide: minore neurotossicità rispetto a talidomide, no stipsi e sonnolenza, TVP, astenia, tox ematologica, attenzione se presente IRC**
- **Desametazone ad alte dosi: immunosoppressione, diabete ipertensione**

- **Tutte le terapie, in particolare talidomide e lenalidomide con desametazone, di meno bortezomib, causano un aumento notevole delle **trombosi venose profonde**. La profilassi con ASA o, più spesso con TAO è necessaria**
- **Bortezomib non aumenta significativamente il rischio di TVP, ma predispone di più allo sviluppo d **gravi neuropatie****

Dati trial clinici derivano da una popolazione selezionata per età e condizioni generali
Attenzione a traslare i risultati automaticamente a tutti i pazienti