

Il Mieloma Asintomatico: terapia o osservazione

T. Caravita di Toritto

La prima descrizione di questa patologia risale al 1980, quando Kyle e Greipp pubblicarono una revisione della casistica di 334 pazienti con diagnosi di mieloma multiplo (MM), seguiti presso la Mayo Clinic, dove furono identificati 6 pazienti che soddisfacevano i criteri diagnostici per il MM senza averne il decorso aggressivo e rimanendo in assenza di sintomi per un periodo di almeno 5 anni. In analogia ad una precedente descrizione di un quadro di leucemia acuta in assenza di sintomi¹, i ricercatori indicarono questi pazienti come affetti da una nuova entità nosologica che definirono “smoldering multiple myeloma” (SMM)².

Quindi, nel 2003 furono pubblicati dall’International Myeloma Working Group (IMWG) i criteri per la classificazione delle gammopatie monoclonali, del MM e dei disordini correlati, tra cui lo SMM. Lo SMM veniva definito “mieloma asintomatico” (MA) e caratterizzato dalla presenza di una componente monoclonale sierica (CM) $\geq 3\text{g/dL}$ e/o la presenza di plasmacellule (PC) clonali $\geq 10\%$, in assenza di un danno d’organo, conseguenza della proliferazione

plasmacellulare che si manifesta tipicamente con ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e lesioni ossee (Tab. 1)³. Questa definizione fu successivamente confermata nelle raccomandazioni per la gestione dei pazienti con gammopatie monoclonali e SMM pubblicate nel 2010 dal IMWG, dove venivano discussi anche i fattori di rischio predittivi di progressione⁴.

Nel 2014, l’IMWG ha aggiornato i criteri diagnostici per il MM, con l’intento di riconoscere precocemente i pazienti che necessitano di una terapia senza aspettare il danno d’organo⁵. A tale scopo, sono stati individuati ed utilizzati dei biomarcatori di malignità (Tab. 2) che hanno permesso di identificare pazienti con un rischio di progressione entro due anni superiore all’80%. Pertanto, una quota di pazienti, precedentemente riconosciuta come MA, viene attualmente classificata come MM e sottoposta a terapia. Attualmente la diagnosi di MA si basa sulla presenza di una CM IgG o IgA $\geq 3\text{ g/dL}$ ($\geq 0,5\text{ g/dL}$ se componente urinaria) e/o una quota di PC midollari del 10-60%, in assenza di sintomi specifici o amiloidosi.

	MGUS*	SMM	MM
CM g/dL	< 3	≥ 3	Siero e/o urine
PC clonali midollari %	< 10	≥ 10	≥ 10 o plasmocitoma
Danno d’organo: Ipercalcemia: Ca>11,5 mg/dL Insuff. Renale: Creat. >1,7 mM/L Anemia: Hb<10g/dl o \downarrow Hb>2g/dL vn Lesioni ossee (<i>Bone lesions</i>) Altre: iperviscosità sintomatica, amiloidosi, infezioni batteriche ricorrenti (> 2 episodi in 12 mesi)	No	No	Sì
	* no evidenza di malattie linfoproliferative		

Tab. 1: Criteri per la classificazione delle gammopatie monoclonali, del MM e dei disordini correlati: IMWG 2003⁽³⁾.

	CM		Plasmocitosi midollare clonale	Sintomatologia
MGUS	<3g/dLe/o BJ<0,5g/L		< 10%	No CRAB o amiloidosi
SMM	> 3g/dL e/o BJ > 0,5g/24 ore	0	10% < 60%	No EDM o amiloidosi
MM	-		> 10% o diagnosi istologica di plasmocitoma dell'osso o extramidollare	EDM (almeno uno)
Eventi che definiscono il mieloma (EDM) Evidenza di un danno d'organo che può essere attribuito alla proliferazione clonale plasmacellulare: CRAB: <ul style="list-style-type: none"> • Ipercalcemia: Ca > 0,25 mmol/L (> 1 mg/dL) maggiore del limite superiore o > 2,75 mmol/L (> 11 mg/dL); • Insufficienza renale: clearance creatinina < 40 mL/min o creatinemia > 177 µmol/L (> 2 mg/dL); • Anemia: Livelli emoglobina > 2 g/L sotto il limite inferiore normale emoglobina < 100 g/L; • Lesioni ossee: una o più lesioni litiche valutate con Rx scheletro standard, TCo 18F-FDG PET-TC. Biomarcatori di malignità: • Plasmocitosi midollare clonale ≥60% • Rapporto sFLC (<i>Freelite, The Binding Site Group</i>): ≥ 100 • RMN ≥ 1 lesione focale (≥ 5 mm) 				

Tab. 2: Nuovi criteri diagnostici per il mieloma, IMWG 2014⁵.

Incidenza e prevalenza del MA nella popolazione generale non sono ben definite. In uno studio di Hveding Blimark et al., su un totale di 4.904 pazienti con nuova diagnosi di MM (NDMM), raccolti dal 2008 al 2015 dal registro svedese, sono stati riportati 916 (18,6%) MA utilizzando i criteri IMWG del 2003⁶. In un altro studio pubblicato sulla prevalenza, incidenza e sopravvivenza dei pazienti con MA negli USA, che analizzava dati raccolti dal SEER dal 2003 al 2011, venivano riportati 86.327 MM totali, di cui 13,7% erano MA con un'età mediana alla diagnosi di 67 anni, un'incidenza annuale pari a 0,9 casi/100.000 persone ed una sopravvivenza mediana di 54,8 mesi⁷. Peraltro, considerando che lo SMM è una condizione asintomatica, è verosimile che questi numeri sottostimino la reale incidenza di questa patologia⁸.

Il MA è caratterizzato da un'ampia variabilità prognostica e per una corretta gestione del paziente è necessaria una valutazione del rischio di progressione in malattia sintomatica, attraverso l'uso di adeguati parametri predittivi che devono

essere facilmente accessibili, eseguiti routinariamente, facilmente riproducibili e validati⁹.

A tutt'oggi non esistono parametri universalmente riconosciuti in grado di predire la progressione in malattia attiva. Il MA configura uno stadio intermedio tra gammopatie monoclonali di significato incerto (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS) e MM, con un rischio di progressione in malattia sintomatica di circa il 10% anno nei primi cinque anni e successivamente significativamente inferiore⁴. Il rischio di progressione tra i singoli pazienti è ampiamente variabile e pertanto l'identificazione di parametri prognostici affidabili risulta di cruciale importanza. Il rischio di progressione nel MA dipende dalla massa tumorale, come risulta dal livello della CM e della percentuale di PC midollari^{4, 10-14}, e da numerosi altri fattori prognostici^{10, 12, 15-27}. Sono stati costruiti numerosi modelli predittivi, sulla base dei vari fattori prognostici individuati, anche se fino ad ora i più studiati, e successivamente validati in uno

studio clinico prospettico, sono quelli della Mayo Clinic e del gruppo spagnolo PETHEMA^{10, 20}. Il modello della Mayo Clinic usa il livello della CM sierica e la plasmocitosi midollare. Queste due variabili sono state usate per classificare il MA in tre gruppi di rischio: 1) CM > 3 g/dL e plasmocitosi > 10%; 2) CM ≤3 g/dL e plasmocitosi > 10%; 3) CM > 3 g/dL e plasmocitosi ≤10%. La mediana del TP in mieloma sintomatico risulta significativamente differente nei tre gruppi (rispettivamente 2, 8 e 19 anni), mentre la probabilità di progressione a 15 anni è rispettivamente dell'87%, 70% e 39%. Il modello degli spagnoli usa due fattori di rischio in presenza di una plasmocitosi ≥ 10%: immunofenotipo aberrante > 95% delle PC clonali ed immunoparesi, definita come una riduzione ≥ 25% di almeno una delle immunoglobuline non coinvolte. Pazienti con entrambi i fattori di rischio avevano una mediana di 23 mesi alla progressione, rispetto a 73 mesi in presenza di un solo fattore di rischio e una mediana non ancora raggiunta in assenza di fattori di rischio. In uno studio randomizzato condotto dal gruppo spagnolo, i pazienti erano definiti come MA ad alto rischio se soddisfacevano sia i criteri della Mayo Clinic che quelli spagnoli²⁸. Questo studio dimostrava che i pazienti ad alto rischio, così definiti, avevano un tempo mediano alla progressione in malattia sintomatica di 24 mesi, confermando la validità di questi criteri. Entrambi gli studi indicavano che la probabilità di progressione del paziente identificato come a basso rischio era quasi equivalente a quella dei pazienti con MGUS (1% anno).

I modelli della Mayo Clinic e del Gruppo spagnolo hanno consentito di effettuare un'iniziale stratificazione di rischio che è stata migliorata utilizzando ulteriori fattori

prognostici. Infatti, Dispenzieri e colleghi hanno dimostrato che il valore prognostico del modello della Mayo Clinic iniziale può essere perfezionato aggiungendo il test delle FLC come ulteriore variabile²⁹. Nel 2013 è stato pubblicato uno studio prospettico che si proponeva di definire il grado di concordanza tra questi due modelli di rischio e che dimostrava un significativo grado di discrepanza tra i due modelli (concordanza 28,6%) nel classificare questi pazienti, sottolineando la necessità di sviluppare studi prospettici che validino l'uso di fattori di rischio attendibili individuati su basi molecolari e di imaging funzionale, per individuare correttamente pazienti da arruolare in trials clinici per la valutazione di un trattamento precoce³⁰. Il dato dell'importanza delle FLC non è, peraltro, stato confermato in uno studio di ricercatori danesi che hanno proposto un nuovo modello di valutazione del rischio basato sullo studio delle seguenti variabili: CM> 3g/dL e immunoparesi¹². Comunque, in questi ultimi anni sono stati sviluppati e proposti ulteriori modelli di rischio che incorporano nuove caratteristiche cliniche e biologiche^{12, 22, 24, 31, 32}. I componenti di questi modelli non sono identici ed il rischio individuale di ogni paziente dovrebbe essere valutato sulla base di tutti i dati disponibili piuttosto che sull'uso di un singolo modello³³. Esistono diversi modelli in grado di identificare una popolazione di pazienti con un rischio di progressione in malattia sintomatica a due anni ≥ 80% che, se validati, potrebbero essere considerati un criterio addizionale per iniziare un trattamento precoce (Tab. 3). Particolarmente efficaci e promettenti, sono quelli basati su di un modello di valutazione dinamico dei biomarcatori di malattia, in grado di distinguere un pattern evolutivo da uno non evolutivo^{24, 32, 34}.

	Modello Mayo Clinic (29)	Modello PETHEMA (20)	Modello SWOG (18)	Modello Danese (12)	Modello evolutivo Mayo Clinic (35)	Modello evolutivo Spagnolo (32)	Modello IMWG (36)
FR	PC≥ 10% CM>3g/dL sFLCr<0,125->8	PC>95% Immunop.	CM>2 g/dl FLC<25 mg/dL GEP risk>-0,26	CM>3 g/dL Immunop.	eMP eHb PC>20%	EP (2 p) CM>3g/dL (1p) Immunop. (1p)	CM>2 g/dL PC>20% FLC I/nI> 20 CA
	TP5 TP	TP5 TP	TP a 2 anni	TP a 3 anni	TP	TP a 2 anni	TP a 2 anni
0		4 % NR	30%	5%	12,3 anni	2.4%	6%
1	25% 10 aa	46% 6 aa	29%	21%	4,2 anni	31%	22.8%
2	51% 5 aa	72% 1,9 aa	FR>2 71%	50%	2,8 anni	52%	45.5%
3	76% 1,9 aa				1 anno	80%	63.1%
4							

Tab. 3: Modelli di stratificazione del rischio di progressione nel Mieloma Asintomatico.

Recentemente l'IMWG ha pubblicato una proposta di modello di stratificazione del rischio per pazienti con MA, basato sullo studio delle caratteristiche di una popolazione di 1996 MA reclutati da 75 centri in 23 nazioni. Sono stati identificati ed utilizzati tre fattori indipendenti di progressione a 2 anni: una Componente Monoclonale sierica >2 g/dL (HR: 2.1), un FLC ratio delle catene coinvolte su quelle non coinvolte >20 (HR: 2.7) ed una plasmocitosi midollare >20% (HR: 2.4). Questo ha permesso di individuare tre categorie con aumentato rischio di progressione a 2 anni: 6% per basso rischio (38%; nessun fattore di rischio, HR: 1); 18% per il rischio intermedio (33%; 1 fattore; HR: 3.0) ed un 44% per alto rischio (29%; 2-3 fattori). Inoltre, l'aggiunta delle anomalie citogenetiche ((4;14), t(14;16), +1q, and/or del13q) all'analisi ha permesso di raffinare la separazione in 4 gruppi (basso rischio 0, rischio intermedio basso 1, rischio intermedio 2, alto rischio ≥3 fattori di rischio) con un rischio di progressione a due anni rispettivamente del 6, 23, 46 e 63%. Questo modello di stratificazione del rischio, noto come

2/20/20, è largamente applicabile e permette di differenziare con precisione pazienti con MA a basso rischio che si comportano come MGUS da quelli con un alto rischio di progressione a due anni superiore al 50%³⁶.

Allo stato attuale, i pazienti con diagnosi di MA dovrebbero essere classificati come:

- pazienti a basso rischio di progressione, caratterizzati dall'assenza dei fattori ad alto rischio, che hanno una probabilità di progressione a 2 anni del 6% ed a 5 anni di circa l'8%. I pazienti di questo gruppo hanno un comportamento simile a quello dei pazienti con MGUS e dovrebbero essere seguiti annualmente;
- pazienti a rischio intermedio che presentano solo alcuni dei fattori predittivi di evoluzione ad alto rischio. È verosimile ipotizzare che questi pazienti rappresentino i veri MA. Il loro tasso di progressione a 5 anni è del 42% e dovrebbero essere seguiti semestralmente, ad eccezione del primo anno quando è raccomandato

- un controllo ogni 2-3 mesi per escludere un pattern evolutivo;
- pazienti ad alto rischio, sulla base di uno dei modelli di rischio discussi precedentemente, dei quali circa la metà, potenzialmente, evolve entro due anni dalla diagnosi. Questi pazienti necessitano di un'osservazione clinica a tempo indefinito particolarmente attenta (ogni 2-3 mesi) e, anche se al momento non hanno indicazione ad un trattamento precoce, preferibilmente, dovrebbero essere seguiti da Centri in grado di discutere la possibilità di una terapia nell'ambito di uno studio clinico^{8, 33, 36}.

Il MA è una patologia altamente eterogenea, dove si può avere un andamento clinico indolente sovrapponibile a quello dei pazienti con MGUS che richiede la sola osservazione clinica o una malattia ad elevato rischio di progressione che può essere considerata come "early myeloma" e per la quale è giustificato valutare un trattamento precoce.

L'attuale raccomandazione clinica di non intervento terapeutico si basa sulla carenza di dati che dimostrino un beneficio clinico della terapia precoce in termini di progressione libera da malattia (PFS), sopravvivenza globale (OS) e qualità della vita (QoL), sull'osservazione che molti pazienti possono rimanere senza terapia per molti anni e sul potenziale rischio di selezionare cloni resistenti. Gli studi che hanno supportato queste considerazioni si basano sull'impiego di agenti alchilanti, zolendronato e talidomide. La mancanza di un evidente beneficio in questi primi studi clinici, può essere spiegata da un arruolamento non selettivo della popolazione da trattare e dalla limitata efficacia e scarsa tollerabilità dei farmaci utilizzati³⁷⁻⁴⁴.

Nel 2013 uno studio condotto e pubblicato da Mateos et al. ha segnato la

svolta nella gestione clinica dei pazienti con MA. Gli Autori riportavano i dati su 119 pazienti con diagnosi di MA ad alto rischio analizzati in uno studio randomizzato di fase 3, che valutava un intervento terapeutico con lenalidomide in associazione al desametasone (len-dex) verso la sola osservazione²⁸. I pazienti del braccio di trattamento ricevevano 9 cicli di induzione con lenalidomide 25 mg/die per 21 giorni e desametasone 20 mg/die nei giorni 1-4 e 12-15, seguiti da 15 cicli di lenalidomide come singolo agente alla dose di 10 mg/die per 21 giorni. La popolazione ad alto rischio veniva definita secondo i criteri del gruppo spagnolo. L'end point primario era rappresentato dal Tempo alla Progressione (TP) in mieloma sintomatico e dopo una mediana di 40 mesi, il TP mediano era significativamente più lungo nei pazienti del braccio len-dex (mediana non raggiunta vs 21 mesi; HR 5,59; $p < 0,001$) insieme ad una migliore OS a 3 anni (94% vs 80%; HR = 3,24; $p < 0,03$). Questo trial è stato successivamente aggiornato e dopo un follow up (FUP) mediano di 75 mesi, il braccio len-dex continuava a mostrare un beneficio in TP (mediana non raggiunta vs 23 mesi; HR 0,24; IC 95%, 0,14-0,41; $p < 0,0001$)⁴⁵. Il profilo di sicurezza è stato accettabile e la maggior parte degli eventi avversi era di grado 1-2. I limiti maggiori di questo studio sono rappresentati dai criteri utilizzati per la definizione dello MA ad alto rischio, dal mancato impiego delle nuove metodiche radiologiche, che potrebbero aver sottorappresentato la popolazione ad alto rischio, e dalla differente gestione delle progressioni biochimiche nei due bracci che potrebbe spiegare un rilievo inaspettato di decessi nel braccio di controllo^{9, 46-48}.

Comunque, successivamente, il Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ha condotto uno studio randomizzato (E3A06) con la lenalidomide come singolo agente versus osservazione in pazienti con MA. La lenalidomide veniva somministrata a 25 mg

die per 21 giorni in cicli di 28 giorni e l'obiettivo principale era la PFS. Nello studio sono stati arruolati complessivamente 182 pazienti e con un FUP mediano di 35 mesi la PFS era significativamente più lunga nel braccio lenalidomide (hazard ratio, 0.28; 95% CI, 0.12 to 0.62; P = .002). La PFS ad 1, 2 e 3 anni era rispettivamente 98%, 93%, and 91% per il braccio di trattamento contro 89%, 76%, and 66% per quello di osservazione. Una tossicità non ematologica di grado $\frac{3}{4}$ è stata registrata nel 28% dei pazienti in trattamento con lenalidomide. Le conclusioni degli autori di questo studio sono state che la terapia con lenalidomide nel MA ritarda in maniera significativa la progressione verso una forma sintomatica e lo svilupparsi di un danno d'organo⁴⁹.

Il MM, sintomatico ed asintomatico, è caratterizzato da alti livelli di eterogeneità clonale^{50, 51} ed una terapia di associazione con tre farmaci, comprendenti un farmaco immunomodulante ed un inibitore del proteasoma, si è dimostrata capace di ridurre significativamente la massa tumorale in pazienti con NDMM^{52, 53}, nonostante la eterogeneità intra clonale⁵⁴.

Recentemente sono stati pubblicati i dati di uno studio pilota condotto dal National Institute of Health Clinical Center che valutava l'associazione carlfitomib, lenalidomide e desametazone (KRd), seguita da lenalidomide in mantenimento, in 45 pazienti con NDMM e 12 MA ad alto rischio, arruolati tra luglio 2011 ed ottobre 2013. I pazienti erano classificati come MA ad alto rischio in accordo ai criteri PETHEMA e nessuno aveva lesioni litiche rilevate secondo radiografia tradizionale e PET/TC. Il FUP mediano per i pazienti con MA era di 15,9 mesi e 11 pazienti completavano gli 8 cicli previsti di KRd e successivamente ricevevano la terapia di mantenimento con lenalidomide per due anni. Undici pazienti continuavano a ricevere il trattamento programmato senza evidenza di progressione, un paziente sospendeva la terapia per l'insorgenza di

insufficienza cardiaca congestiva. Le risposte più profonde erano osservate nei pazienti con MA, con un tasso di remissione completa del 100% contro il 62% di quanto registrato negli NDMM⁵⁵, e una sostenuta negatività della malattia residua per oltre 4 anni nel 63% dei casi⁵⁶. La tossicità registrata era prevalentemente ematologica (linfopenia e piastrinopenia) e gastrointestinale; venivano inoltre riportati due tumori della pelle nel FUP di questi pazienti. Infine, in questo trial, sono stati condotti studi biologici (exome sequencing and RNA sequencing) che hanno dimostrato un diverso profilo molecolare tra il MA ad alto rischio e il NDMM. Pertanto, l'insieme dei dati clinici e biologici descritti in questo studio supporta l'ipotesi di una biologia dei MA ad alto rischio più responsiva al trattamento rispetto a quella degli NDMM, fornendo le basi per programmare studi più ampi con regimi terapeutici in grado di ottenere risposte profonde e durature in questi pazienti. Le sempre maggiori conoscenze biologiche sui meccanismi patogenetici della progressione tumorale nelle discrasie plasmacellulari, hanno permesso di sviluppare terapie sempre più mirate anche verso potenziali pathway di progressione. Uno studio condotto dal Lust e colleghi ha valutato l'associazione di un antagonista per il recettore dell'IL-1 (anakinra), più o meno desametazone, in pazienti con MA^{57, 58}.

L'introduzione degli anticorpi monoclonali nell'armamentario terapeutico per la gestione dei pazienti con MM, ha fornito le basi per un nuovo approccio al trattamento di questi pazienti e, in considerazione dell'efficacia e della sicurezza, ha indotto a pianificare studi nel trattamento precoce di questa malattia e quindi anche in pazienti con diagnosi di MA ad alto rischio⁵⁹⁻⁶¹.

I risultati pubblicati di uno studio di fase 2, condotto su una popolazione con MA ad alto rischio, per valutare elotuzumab in monoterapia non sono stati particolarmente

positivi⁶². È in valutazione uno studio di combinazione con elotuzumab, lenalidomide e desametasone in pazienti con SMM con risultati preliminari incoraggianti in termini di ORR e profilo di sicurezza⁶³.

Sono stati recentemente riportati i dati preliminari di uno studio clinico randomizzato che si propone di valutare tre diverse posologie di daratumumab in monoterapia (prolungata, intermedia e corta) su pazienti con MA a rischio medio-alto. I risultati dello studio hanno indicato che daratumumab era generalmente ben tollerato, con un profilo di sicurezza paragonabile a daratumumab nel trattamento del mieloma multiplo recidivato/refrattario. Con un follow up mediano di 15,8 mesi (range, 0,0-23,9), sono stati riportati dei risultati migliori nel braccio di terapia prolungato rispetto al braccio intermedio e corto, con una ORR rispettivamente del 56%, 54% e 38% e una PFS a 12 mesi del 95%, 88% e 81%⁶⁴.

Allo stato attuale sono allo studio altri trattamenti innovativi nel setting di pazienti con MA che utilizzano anticorpi monoclonali, da soli o in combinazione, inibitori dei check point immunologici ed altri farmaci di nuova generazione in strategie più o meno complesse, con il tentativo di ritardare o prevenire la progressione del mieloma⁶⁵.

Attualmente, nell'ambito degli studi clinici per il trattamento dei pazienti con MA ad alto rischio, è possibile individuare due differenti approcci:

- un approccio più gentile che mira a ritardare l'eventuale progressione e si basa fondamentalmente su principi di immunoterapia, utilizzando prevalentemente anticorpi monoclonali (elotuzumab, daratumumab ed altri) in monoterapia o in associazione con lenalidomide e desametasone⁶²⁻⁶⁴;
- un approccio aggressivo con l'intento di prevenire l'evoluzione in malattia attiva e perfino di curare il paziente, eradicando il

clone maligno. Questa è la strategia impiegata in programmi terapeutici impegnativi che prevedono lo stesso schema di terapia utilizzato per i pazienti con mieloma attivo di nuova diagnosi eleggibili per una procedura trapiantologica, come negli studi CESAR (Curative Estrategia Smouldering Alta Riesgo) condotto dal PETHEMA⁶⁶ e nel ASCENT (Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies) sponsorizzato dal International Myeloma Foundation/Black Swan Research⁶⁵. Pertanto, le attuali raccomandazioni per la gestione di pazienti con diagnosi di MA prevedono una stratificazione del rischio di progressione per un'adeguata programmazione delle tempistiche dei controlli ematologici, più o meno ravvicinati, a seconda che il paziente presenti delle caratteristiche biologiche tipo early myeloma o tipo gammopatia monoclonale. Per poter escludere un pattern di malattia evolutivo, si raccomanda nel primo anno dalla diagnosi un controllo ematologico ogni 2-3 mesi. Successivamente, i controlli verranno programmati sulla base delle caratteristiche di rischio: annuale per pazienti a basso rischio, equiparabili ad una gammopatia monoclonale, annuale; bimestrali per ulteriori 5 anni e successivamente annuali per i rischi intermedi; ogni 2-3 mesi per quelli ad alto rischio^{9, 8, 33}.

Il work up diagnostico del paziente con SMM deve essere lo stesso previsto per il MM, in considerazione della necessità di escludere una condizione di altissimo rischio che necessita di immediato trattamento (Tab. 4).

Al di fuori degli studi clinici, non è prevista nessuna terapia per i pazienti con diagnosi di SMM, anche se la raccomandazione è di avviare i pazienti classificati come SMM HR in centri specializzati che li possano seguire in maniera completa, eventualmente discutendo un arruolamento in studi clinici.

Anamnesi ed esame obiettivo, speciale attenzione per segni e sintomi sistemici associati all'amiloidosi
Esame emocromocitometrico, eventuale ricerca plasmacellule circolanti (non mandatorio)
Valutazione della funzionalità epato-renale compresi creatinemia, azotemia, calcemia, fosfatasi alcalina, albumina, LDH, Beta-2-microglobulina, NT-proBNP
Elettroforesi proteica e immunofissazione sierica, dosaggio immunoglobuline siero, FLC nel siero, raccolta urine 24 ore per elettroforesi ed immunofissazione
Agoaspirato midollare per morfologia, citometria a flusso multiparametrica e FISH
Biopsia ossea
TC a bassa intensità di dose e/o PET/CT
RMN della colonna e pelvi (se possibile di tutto il corpo)

Tab. 4: Work up diagnostico per i pazienti con sospetto di MA.

BIBLIOGRAFIA

- Rheingold JJ, Kaufman R, Adelson E, Lear AN. Smoldering acute leukemia. *N Engl J Med* 1963; 268: 812-5.
- Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980; 302: 1347-9.
- 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; 121: 749-57.
- Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al; International Myeloma Working Group. 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*. 2010; 24: 1121-7.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538-48.
- Blimark CH, Turesson I, Genell A, et al. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica* 2018; 103: 506-13.
- Ravindran A, Bartley AC, Holton SJ, et al. Prevalence, incidence and survival of smoldering multiple myeloma in the United States. *Blood Cancer J* 2016; 6: e486.
- Landgren O. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017: 194-204.
- Caers J, Fernández de Larrea C, Leleu X, et al. Changing Landscape of Smoldering Multiple Myeloma: A European Perspective. *Oncologist* 2016; 21: 333-42.
- Kyle RA, Remstein ED, Fterneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2582-90.
- Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1625-34.
- Sørrig R, Klausen TW, Salomo M, et al. Smoldering multiple myeloma risk factors for progression: a Danish population- based cohort study. *Eur J Haematol* 2016; 97: 303-9.
- Kyle RA, Larson DR, Fterneau TM, et al. Clinical course of light-chain smoldering multiple myeloma (idiopathic Bence Jones proteinuria): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2014; 1: e28-e36.
- Kyle RA, Fterneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354: 1362-9.
- Turesson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood* 2014; 123: 338-45.
- González-Calle V, Dávila J, Escalante F, et al. Bence Jones proteinuria in smoldering multiple myeloma as a predictor marker of

- progression to symptomatic multiple myeloma. *Leukemia* 2016; 30: 2026-31.
17. Sawyer JR. Prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer Genet* 2011; 204: 3-12.
 18. Khan R, Dhodapkar M, Rosenthal A, et al. Four genes predict high risk of progression from smoldering to symptomatic multiple myeloma (SWOG S0120). *Haematologica* 2015; 100: 1214-21.
 19. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, et al. European Myeloma Network. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2008; 93: 431-8.
 20. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007; 110: 2586-92.
 21. Madan S, Kyle RA, Greipp PR. Plasma cell labeling index in the evaluation of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 300.
 22. Gonsalves WI, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Quantification of circulating clonal plasma cells via multiparametric flow cytometry identifies patients with smoldering multiple myeloma at high risk of progression. *Leukemia* 2017; 31: 130-5.
 23. Rosiñol L, Bladé J, Esteve J, et al. Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. *Br J Haematol* 2003; 123: 631-6.
 24. Fernández de Larrea C, Isola I, Pereira A, et al. Evolving M-protein pattern in patients with smoldering multiple myeloma: impact on early progression. *Leukemia* 2018; 32: 1427-34.
 25. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 251-6.
 26. Mariette X, Zagdanski AM, Guermazi A, et al. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 104: 723-9.
 27. Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2017; 18: e206-e217.
 28. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2013; 369: 438-47.
 29. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23: 215-24.
 30. Cherry BM, Korde N, Kwok M, et al. Modeling progression risk for smoldering multiple myeloma: results from a prospective clinical study. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 2215-8.
 31. Kastiris E, Terpos E, Moulopoulos L, et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia* 2013; 27: 947-53.
 32. Fernández de Larrea C, Isola I, Cibeira MT, et al. Smoldering multiple myeloma: impact of the evolving pattern on early progression. *ASH Annual meeting Abstracts* 2014; 124: 3363.
 33. Mateos MV, González-Calle V. Smoldering Multiple Myeloma: Who and When to Treat. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17: 716-722.
 34. 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: 785-9.
 35. Ravi P, Kumar S, Larsen JT, et al. Evolving changes in disease biomarkers and risk of early progression in smoldering multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2016; 6: e454.
 36. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer Journal* 2020; 10: 102.

37. Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, Magnusson B, Rödger S, Westin J. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I—a randomized study. *Eur J Haematol* 1993; 50: 95-102.
38. Riccardi A, Mora O, Tinelli C, et al. Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: A multicentre randomized study. *Br J Cancer* 2000; 82: 1254-60.
39. Detweiler-Short K, Hayman S, Gertz MA, et al. Long-term results of single-agent thalidomide as initial therapy for asymptomatic (smoldering or indolent) myeloma. *Am J Hematol* 2010; 85: 737-40.
40. 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: 3122-5.
41. Witzig TE, Laumann KM, Lacy MQ, et al. A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 27: 220-5.
42. D’Arena G, Gobbi PG, Brogna C, et al. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: Final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 771-5.
43. Martín A, García-Sanz R, Hernández J, et al. Pamidronate induces bone formation in patients with smoldering or indolent myeloma, with no significant anti-tumour effect. *Br J Haematol* 2002; 118: 239-42.
44. Musto P, Petrucci MT, Brinchen S, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer* 2008; 113: 1588-95.
45. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1127-36.
46. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood* 2015; 125: 3069-75.
47. Neben K, Jauch A, Hielscher T, et al. Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4325-32.
48. Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A, et al. Smoldering multiple myeloma requiring treatment: Time for a new definition? *Blood* 2013; 122: 4172-81.
49. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2019; 38: 1126-37.
50. Walker BA, Wardell CP, Melchor L, et al. Intraclonal heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms. *Leukemia* 2014; 28: 384-90.
51. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun* 2014; 5: 2997.
52. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 1801-9.
53. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010; 116: 679-86.
54. Roschewski M, Korde N, Wu SP, Landgren O. Pursuing the curative blueprint for early myeloma. *Blood* 2013; 122: 486-90.
55. Korde N, Roschewski M, Zingone A, et al. Treatment with carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma. *JAMA Oncol* 2015; 1: 746-54.
56. Mailankody S, Kazandjian D, Korde N, et al. Baseline mutational patterns and sustained MRD negativity in patients with high-risk smoldering myeloma. *Blood Adv* 2017; 1: 1911-8.

57. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1 β -induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 114-22.
58. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. Reduction in C reactive protein indicates successful targeting of the IL-1/ IL-6 axis resulting in improved survival in early stage multiple myeloma. *Am J Hematol* 2016; 91: 571-4.
59. Chim CS, Kumar SK, Orlowski RZ, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia* 2018; 32: 252-62.
60. Varga C, Laubach JP, Anderson KC, Richardson PG. Investigational agents in immunotherapy: a new horizon for the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2018; 181: 433-46.
61. Terpos E, International Myeloma Society. Multiple Myeloma: Clinical Updates From the American Society of Hematology Annual Meeting, 2017. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18: 321-34.
62. Jagannath S, Laubach J, Wong E, et al. Elotuzumab monotherapy in patients with smoldering multiple myeloma: a phase 2 study. *Br J Haematol* 2018; 182: 495-503.
63. Ghobrial IM, Badros A, Vredenburgh J, et al. Phase II trial of combination of elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in high-risk smoldering multiple myeloma. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2016; 128: 976.
64. Hofmeister CC, Chari A, Cohen Y, et al. Daratumumab monotherapy for patients with intermediate or high-risk smoldering multiple myeloma (SMM): CENTAURUS, a randomized, open-label, multi-center phase 2 study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2017; 130: 510.
65. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01248455. A phase 2 trial of Anti-KIR in Smoldering Multiple Myeloma. Full Text View. <https://ClinicalTrials.gov>.
66. Mateos MV, Lopez JM, Rodriguez-Otero P, et al. Curative strategy for high-risk smoldering myeloma (GEM-CESAR): Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) as induction followed By HDT-ASCT, consolidation with KRd and maintenance with Rd. *Blood* 2017; 130: 402.

Dott. Tommaso Caravita di Toritto,
Responsabile UOSD Ematologia ASL Roma 1

Per la corrispondenza:
tommaso.caravita@aslroma1.it