

# Estratificación de Gammapatía Monoclonal



Virgilio Salinas Rodríguez

## Mieloma Múltiple

1. Célula clonal en Médula ósea >10% o biopsia con plasmocitoma ósea o extramedular.

### 2. Síntomas

**Calcemia** > 1 mg/dl de límite superior  
>11 mg/dl.

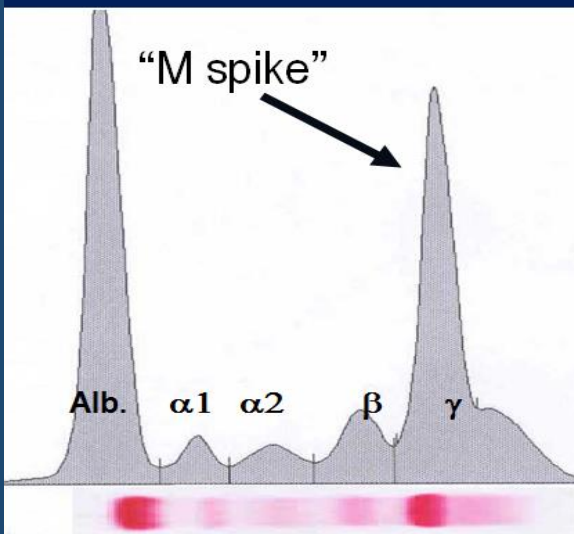
**Renal** Creatinina > 2m mg/dl

**Anemia** Descenso en 2 gr/dl de hemoglobina  
hemoglobina <10 gr/dl

**Óseo** 1 o más lesiones líticas por radiografía,  
TAC o TAC-PET

Si MM <10% se requiere > 1 lesión ósea para  
diferenciar de plasmocitoma con mínimo  
infiltrado medular.

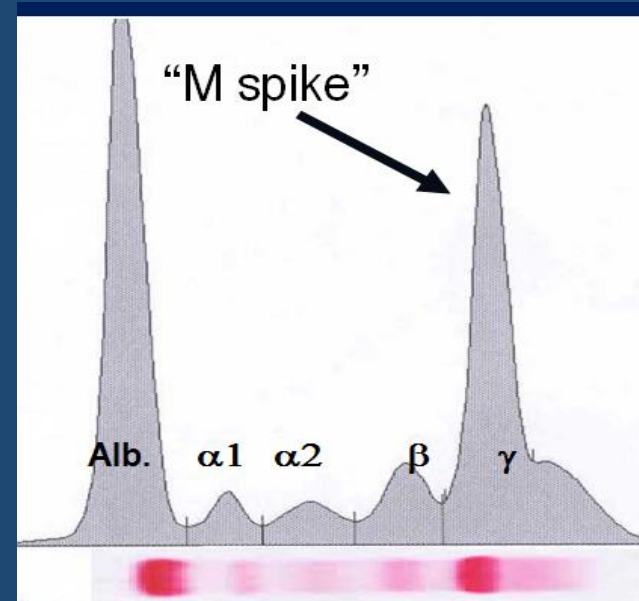
**International Myeloma Working Group 2003**

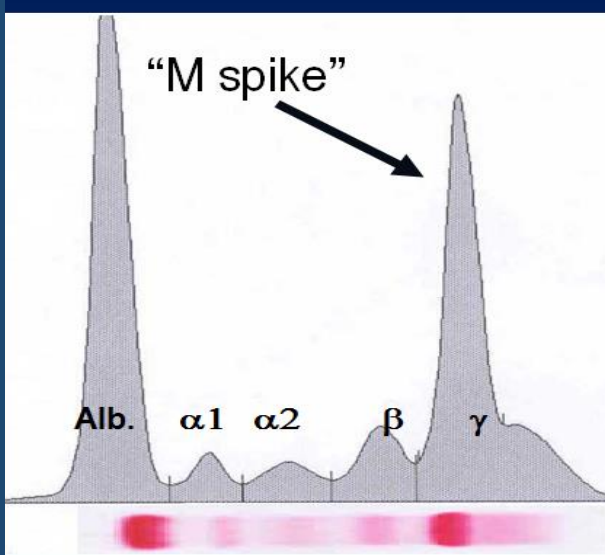


## Mieloma múltiple indolente.

1. Proteína monoclonal
  1. IgG o IgA  $> 3$  gr/dl
  2. Proteinuria  $> 500$  mg/24 horas
  3. Relación kappa/lambda  $< 0.26$  o  $> 1.65$
2. Célula plasmática 10 – 60% en médula ósea

## 3. Sin Síntomas ni amiloidosis

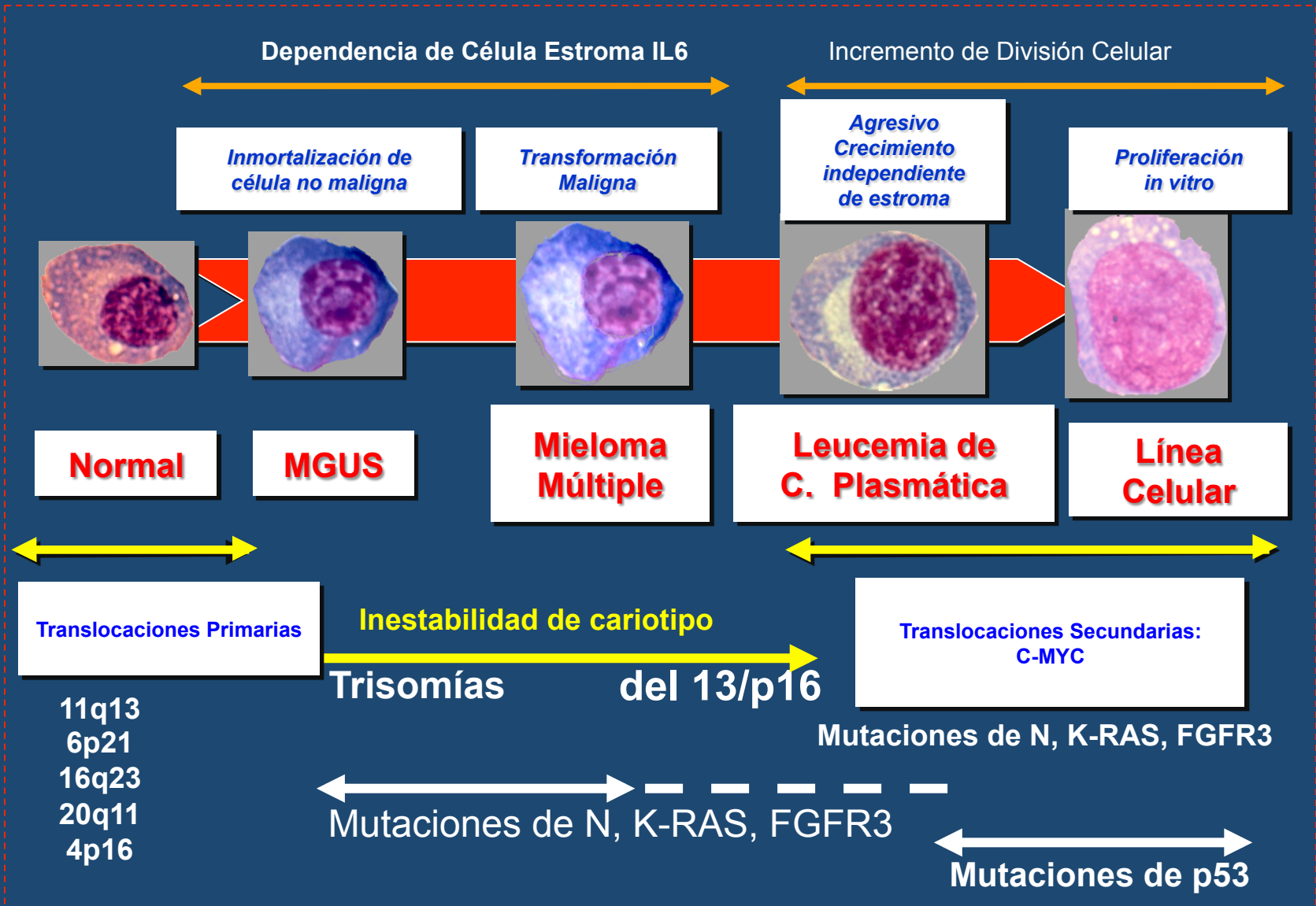




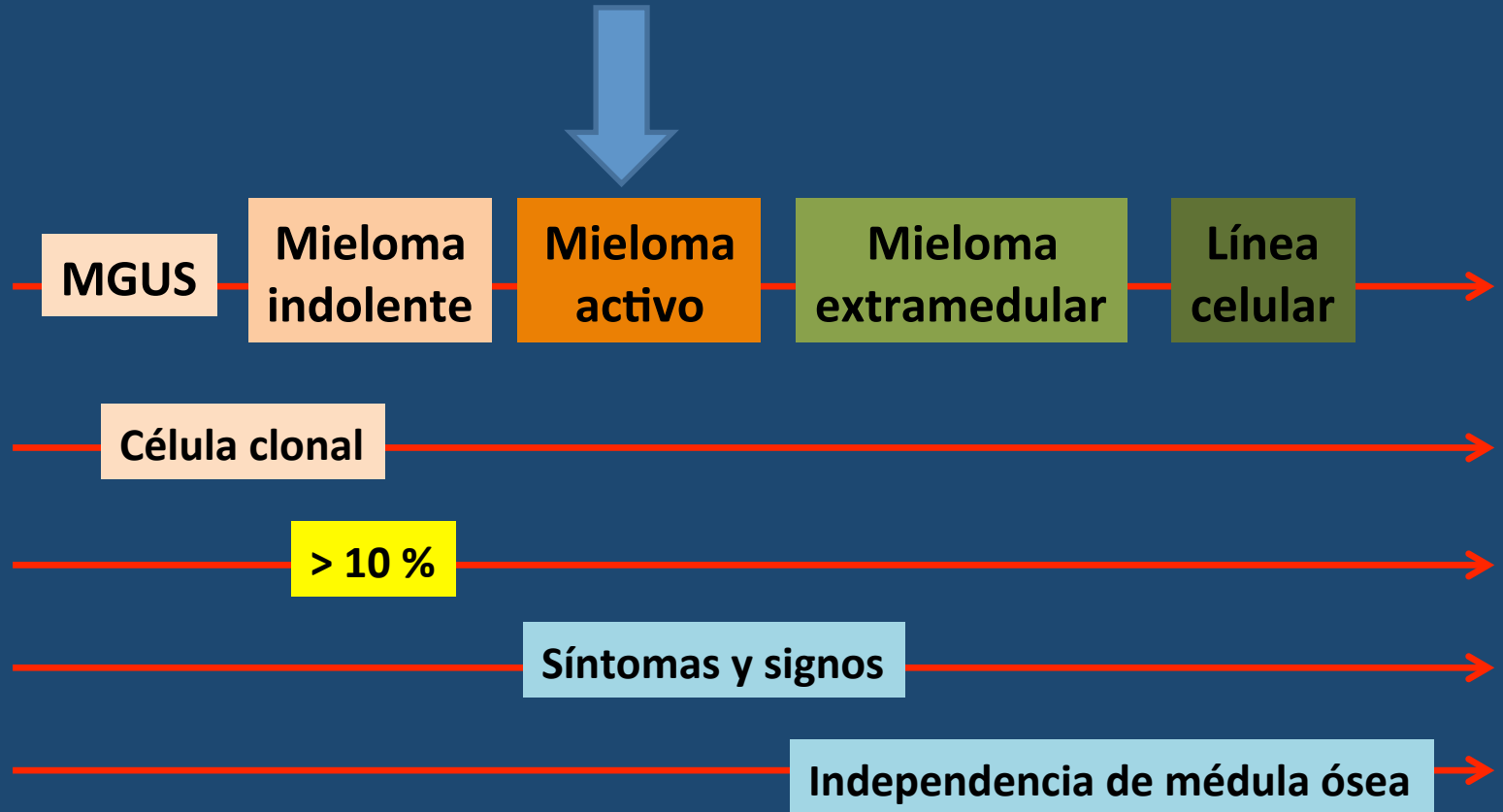
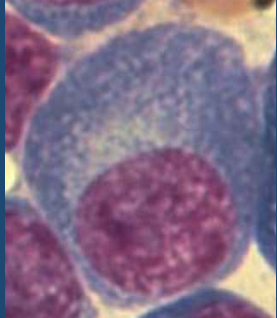
## MGUS

1. Proteína monoclonal:
  1. IgA – IgG < 3gr/ml
  2. IgM < 3 gr/ml
  3. Relación kappa/lambda < 0.26 o > 1.65
2. Célula plasmática < 10% en médula ósea.
3. **No daño relacionado con mieloma.**

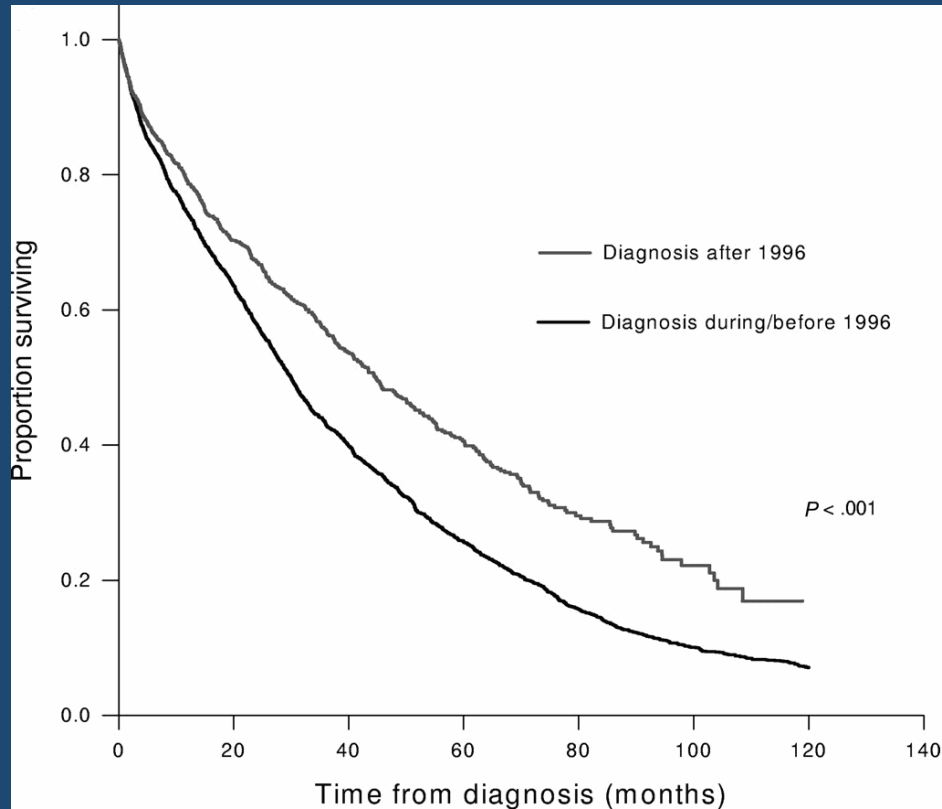
# Biología Molecular



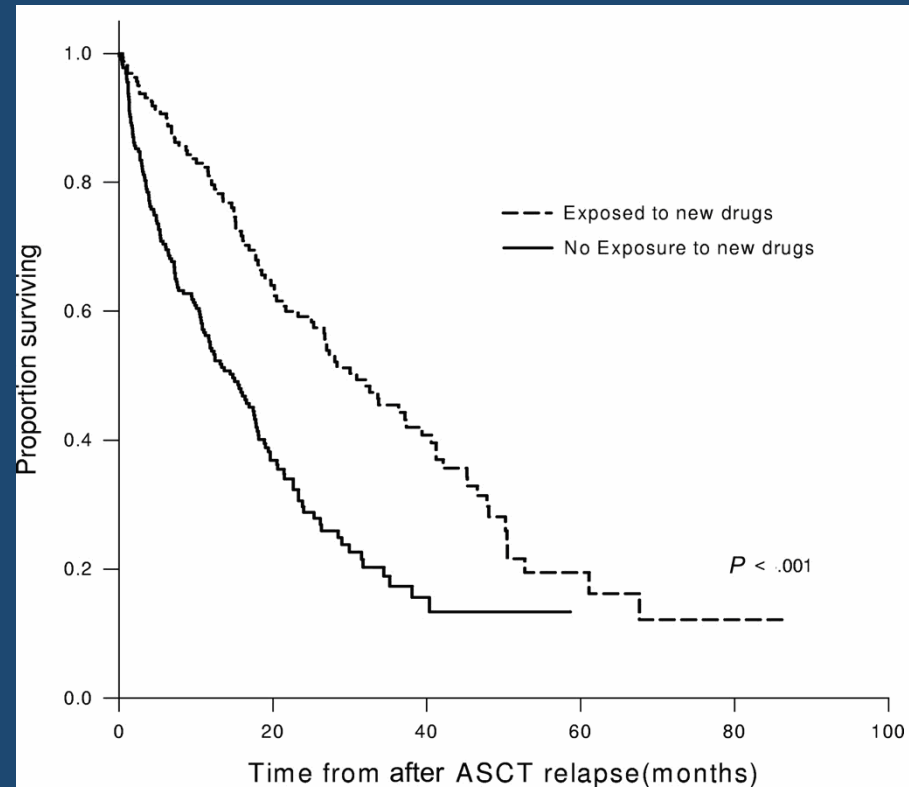
# Progresión de la Enfermedad



# ¿qué hace mejorar resultados?

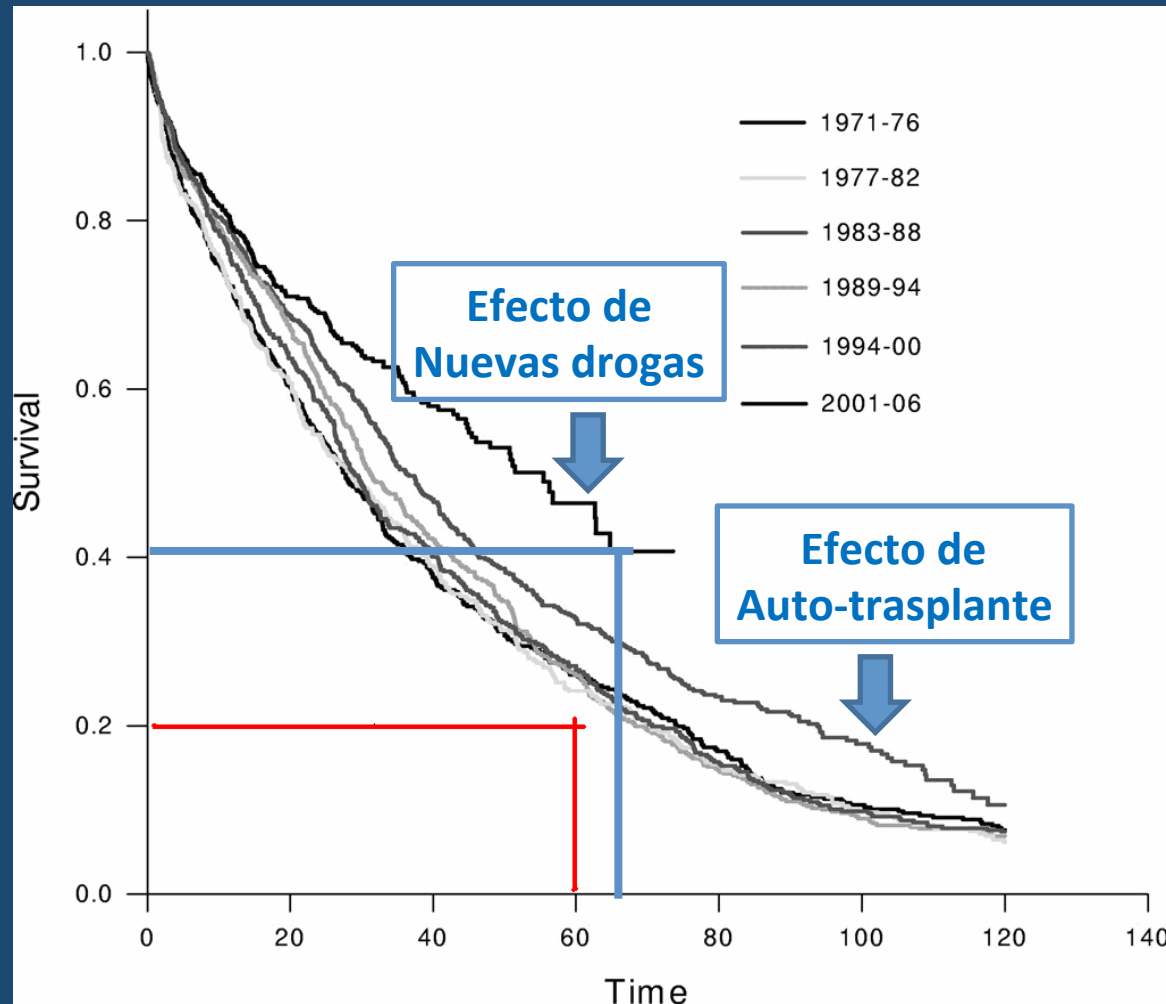


Efecto de Auto-trasplante



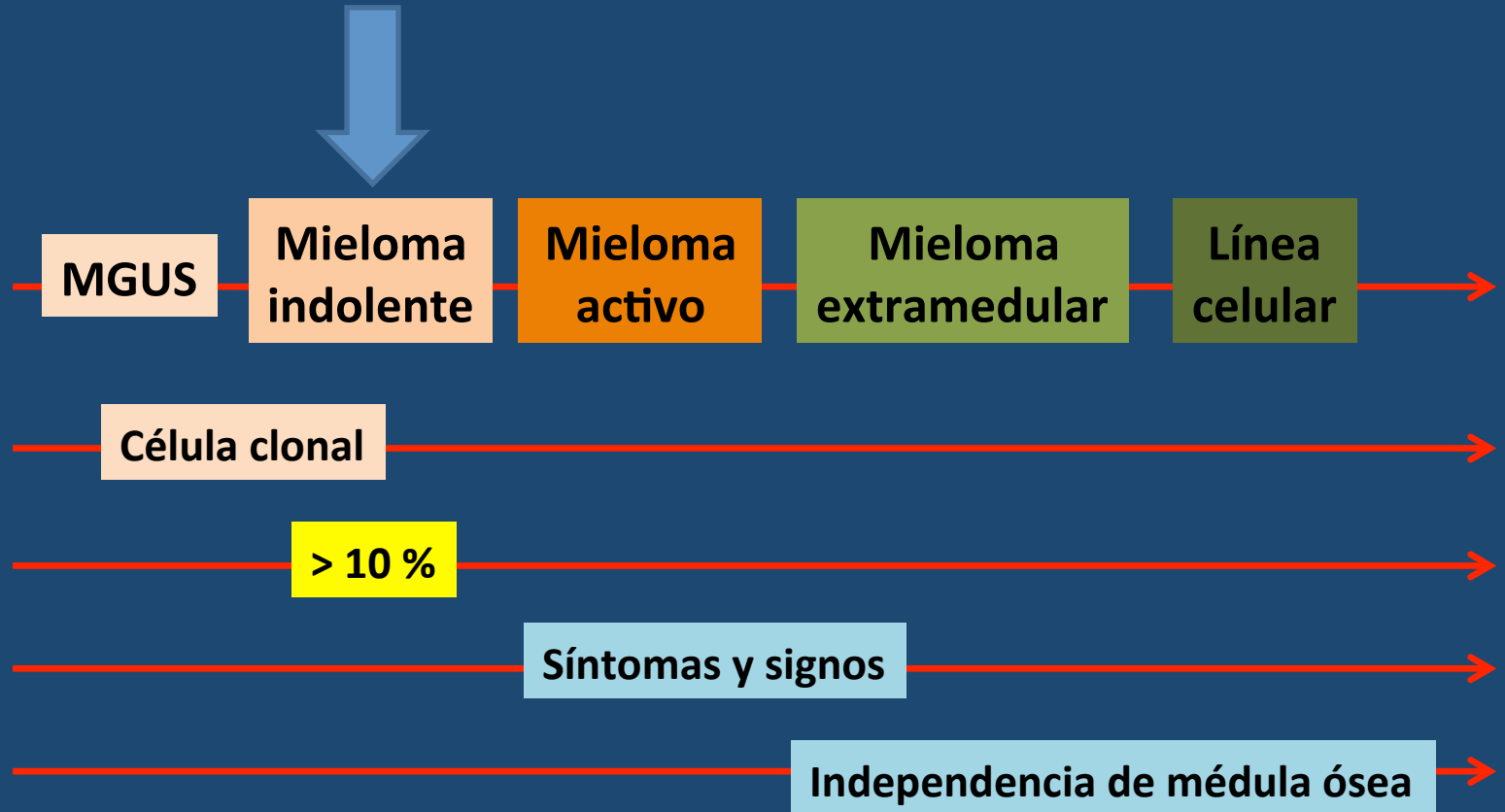
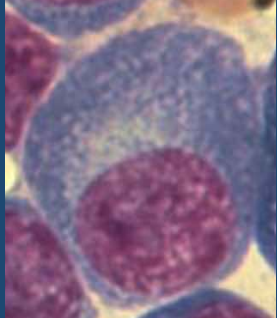
Efecto de nuevas drogas

# Efecto de las nuevas terapias.





# Progresión de la Enfermedad



# MGUS

## Factores pronósticos de progresión

Factor Pronóstico	Hazard Ratio (IC 95%)*
Anormal relación de cadena ligera libre	3.5 (2.3-5.5)
Masa de proteína M sérica	2.4 (1.7-3.5)
IgA, IgM o biclonal IgA + IgM	2.6 (1.7-4.0)

\*p < 0.001

Rajkumar et al 2005 Blood 106: 812-817

# MGUS

## Factores pronósticos de progresión

Proteína M (gr/dL)	Riesgo de progresión
< 0.5	14
< 1.0	16
< 1.5	25
< 2.0	41
< 2.5	49
< 3.0	64

Kyle et al 2002  
NEJM 346: 564-569

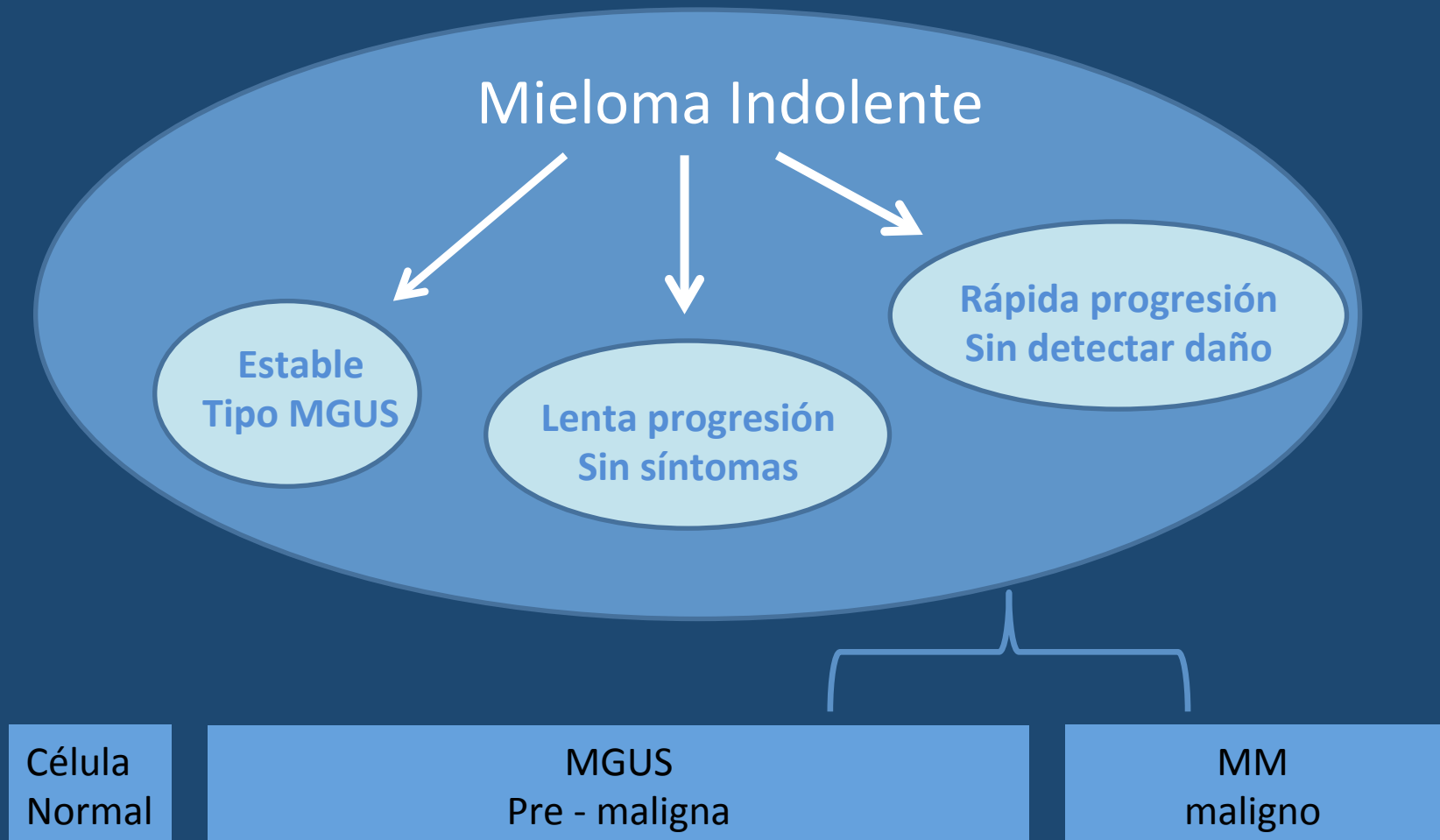
**Proteína M > 1.5 g/dl**  
**MGUS no IgG**  
**Relación anormal de cadenas ligeras (0.26-0.65)**

Grupo de riesgo	RR (IC 95%)	% de Progresión	Riesgo de muerte a 20 años (%)
Bajo	1	5	2
Intermedio bajo	5.4	21	10
Intermedio alto	10.1	37	18
Alto	20.8	58	27

Rajkumar et al 2005 Blood 106: 812-817

# Mieloma indolente

## Heterogénea enfermedad asintomática



# Resumen

	MGUS IgA o IgG	Mieloma indolente	Mieloma doliente
Pico monoclonal	< 3gr/dl	>3 gr/dl	> 3gr/dl
% de células plasmáticas	<10%	> 10%	>10%
Daño orgánico	ausente	ausente	presente

	MGUS - IgM	Macroglobulinemia indolente	Macroglobulinemia doliente
Pico monoclonal	< 3gr/dl	>3 gr/dl	> 3gr/dl
% de células plasmáticas	<10%	> 10%	>10%
Daño orgánico	ausente	ausente	presente

MGUS cadena ligera	Ratio K/L <0.26 o >1.65	<10% de células plasmáticas	Sin daño orgánico
--------------------	-------------------------	-----------------------------	-------------------

# Caso.

- Varón de 52 años en excelente condición física en exámenes de rutina en examen anual en centro laboral presenta
  - proteínas totales elevadas (10 gr/dl).
- No tiene síntomas.

# Datos de laboratorio.

- Proteinograma pico monoclonal de 2.5 gr/dl
- Inmunofijación sérica es IgG kappa.
- En orina se encuentra 1.2 gr/24 horas
- Inmunofijación urinaria IgG kappa.
  
- En suero se encuentra cadena kappa libre 1900 mg/dl y cadena lambda 10 mg/dl.  
**Relación Kappa/lambda = 190.**
  
- El no tiene Hipercalcemia, anemia o daño renal.

# Datos adicionales.

- Radiografía de hueso NO lesiones óseas.
- **Biopsia de hueso por IHQ revela 25% de células kappa monoclonal.**
- Estudio por FISH pendiente.
- Citometría de flujo para células plasmáticas circulantes pendiente.

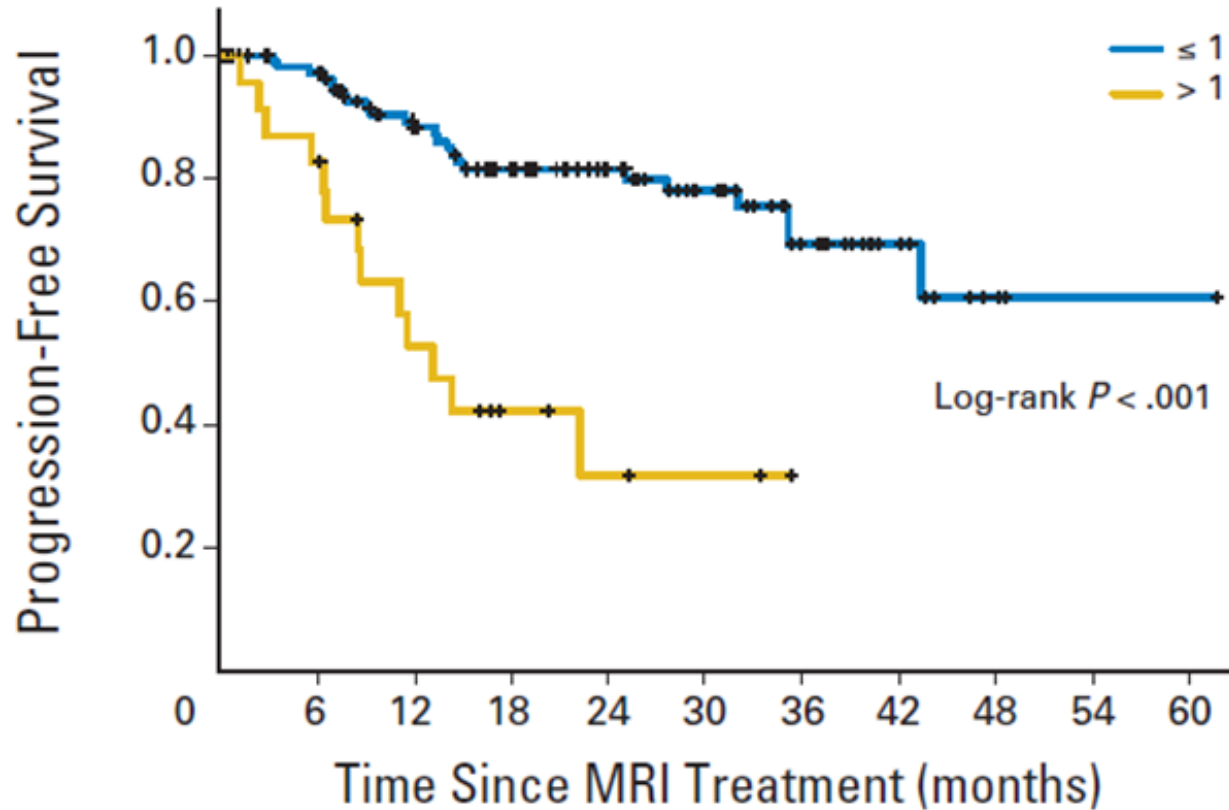


¿Podemos predecir en cuanto tiempo este paciente con mieloma indolente pasará a mieloma múltiple?

SI

# Mieloma asintomático

## Lesiones focales y riesgo de progresión



0 or 1 FL	126	106	81	64	49	36	20	11	3	1	1
More than 1 FL	23	19	10	5	3	2	0	0	0	0	0

Rajkumar et al Lancet Oncology 2014: 15: e538-e548

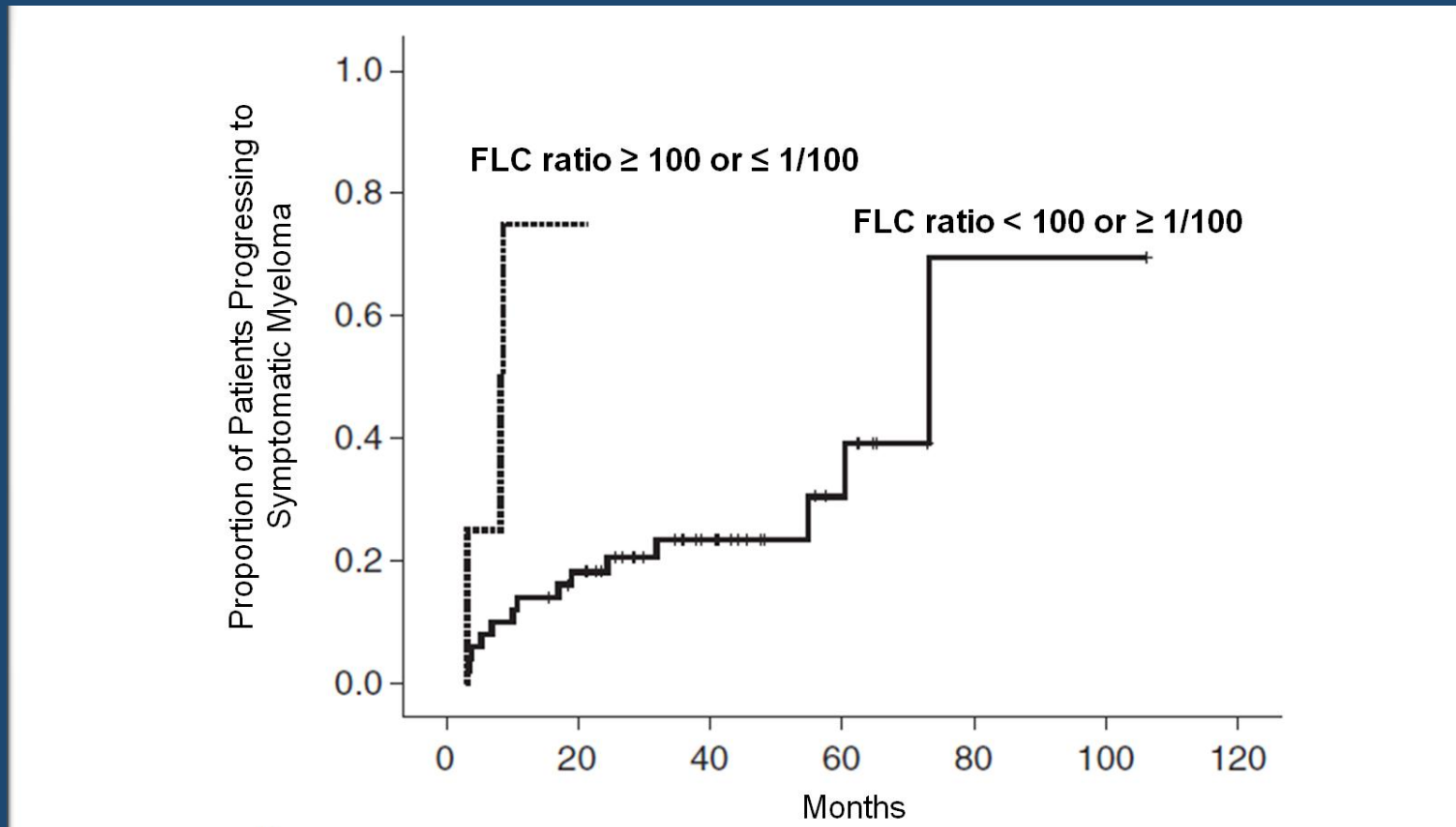
Hillengass et al J Clin Oncol 2010: 28: 1606-1610

# MRI of the Spine



# Progresión a mieloma sintomático.

## Efecto de la relación de cadenas ligeras libres.



Alhaj Monstafa et al Leukemia 2015 May 12.

Rajkumar et al Lancet Oncol 2014; 15: e538 – e548

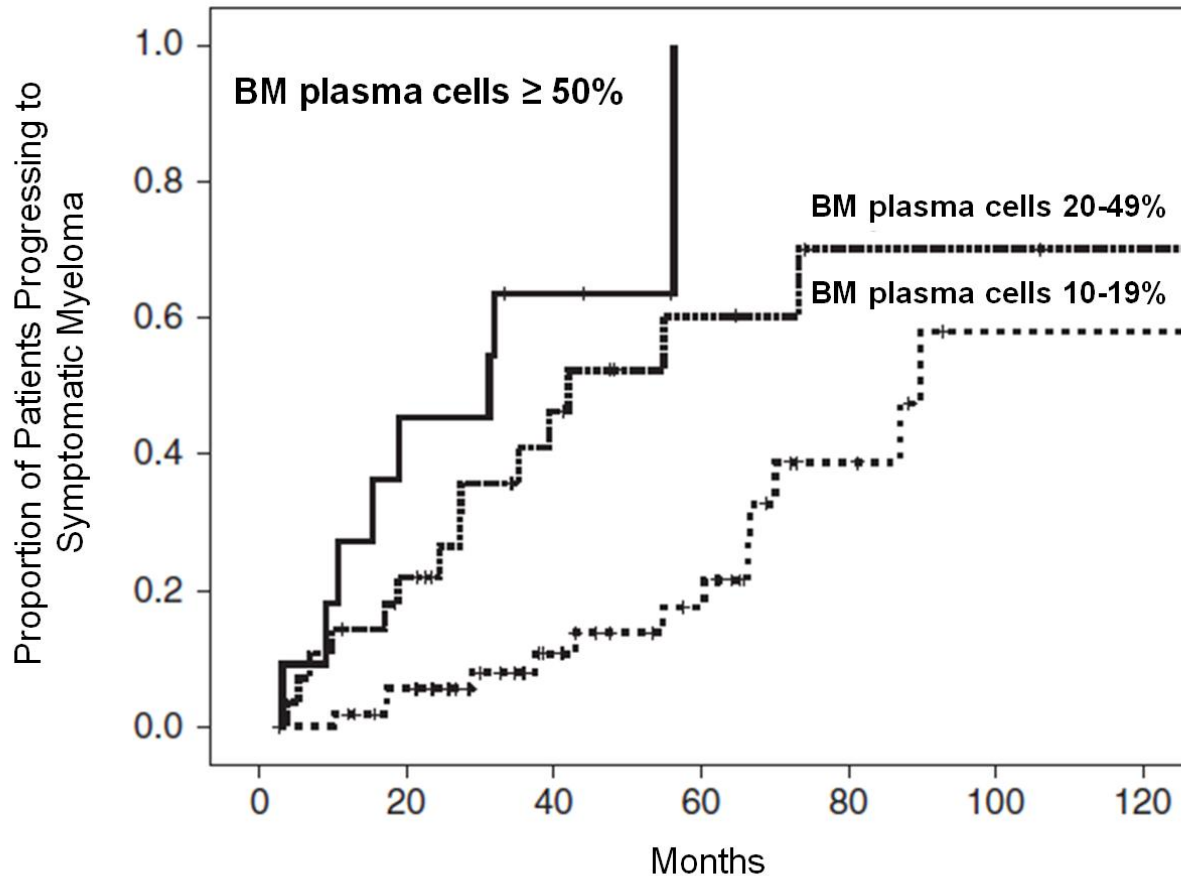
Kastritis et al Leukemia 2013; 27: 947-953

Waxman et al J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl) 5s.

Dispenzieri et al Blood 2008; 111: 785-789.

# Progresión a mieloma sintomático.

Efecto de la masa celular clonal en médula ósea.



Rajkumar et al Lancet Oncol 2014: 15: e538-e548

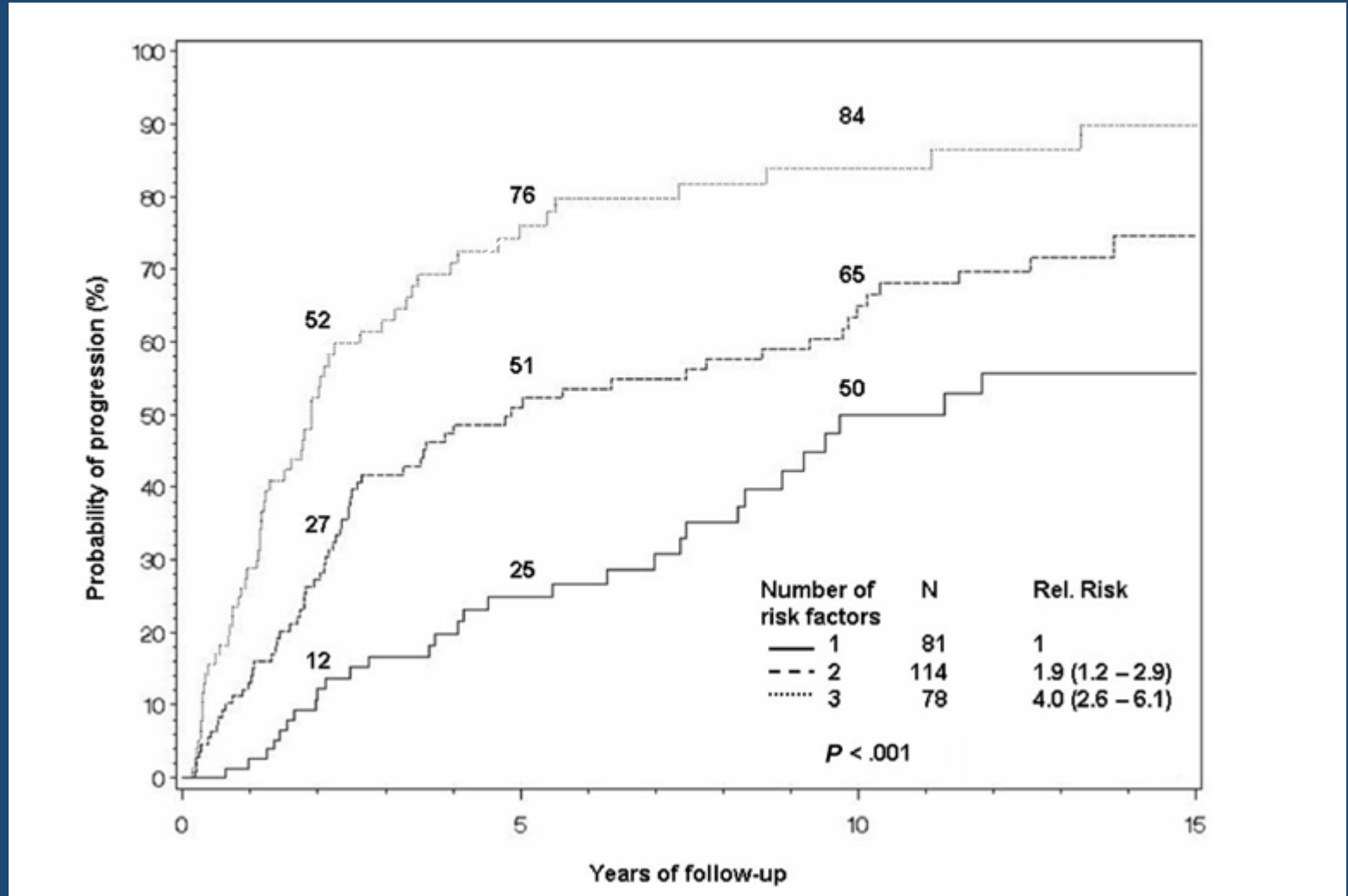
Rajkumar et al N Engl J Med 2011: 365: 474-475

Kastritis et al Leukemia 2013: 27: 947-953.

Waxman et al J Clin Oncol 2014: 32 (Suppl) 5s.

# Mieloma asintomático

## Estratificación de Riesgo.



# Redefinir Mieloma

- Mieloma indolente se considera Mieloma Múltiple si:
  - Infiltrado extenso en médula ósea (>60%)
  - Anormal ratio FLC (>100 o <1/100)
  - Lesiones focales por RMN (>1)

# Mieloma Múltiple

1. Célula clonal en Médula ósea >10% o biopsia con plasmocitoma ósea o extramedular.

## 2. Síntomas

**Calcemia** > 1 mg/dl de límite superior  
>11 mg/dl.

**Renal** Creatinina > 2m mg/dl

**Anemia** Descenso en 2 gr/dl de hemoglobina  
hemoglobina <10 gr/dl

**Óseo** 1 o más lesiones líticas por radiografía, TAC o TAC-PET  
Si MM <10% se requiere > 1 lesión ósea para diferenciar de plasmocitoma con mínimo infiltrado medular.

**International Myeloma Working Group 2003**

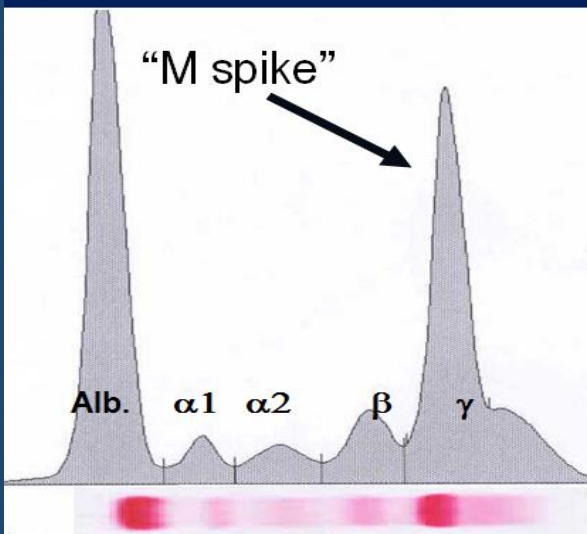
## 3. Mieloma indolente

Célula plasmática en médula ósea > 60%  
Relación kappa/lambda >100 o > 1/100  
Resonancia Magnética > 1 lesión focal (> 5mm)

**International Myeloma Working Group 2014.**

**Renal** Depuración de creatinina < 40 ml/minuto

**International Myeloma Working Group 2014**





¿Qué hacemos con este paciente?

**¿Debemos tratarlo? SI.**

Aunque no tengan síntomas.

# Mieloma Múltiple indolente.

Células plasmáticas > 10% y/o Proteína M > 3gr/dl

Células plasmáticas en Médula ósea > 60%  
2% a 3% de pacientes.

Relación cadenas ligeras > 100  
Hasta 15% de pacientes.

RM > 1 lesión focal  
Hasta 15% de pacientes.

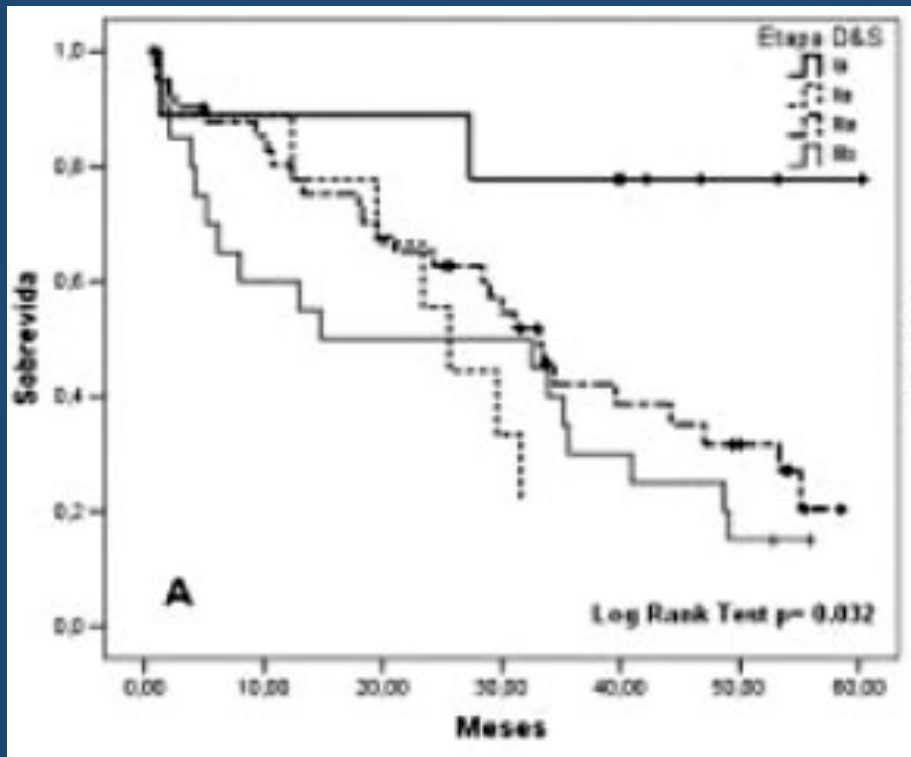
¿Algunos de estos pacientes tienen características de muy alto riesgo?

Sí

# Estratificación.

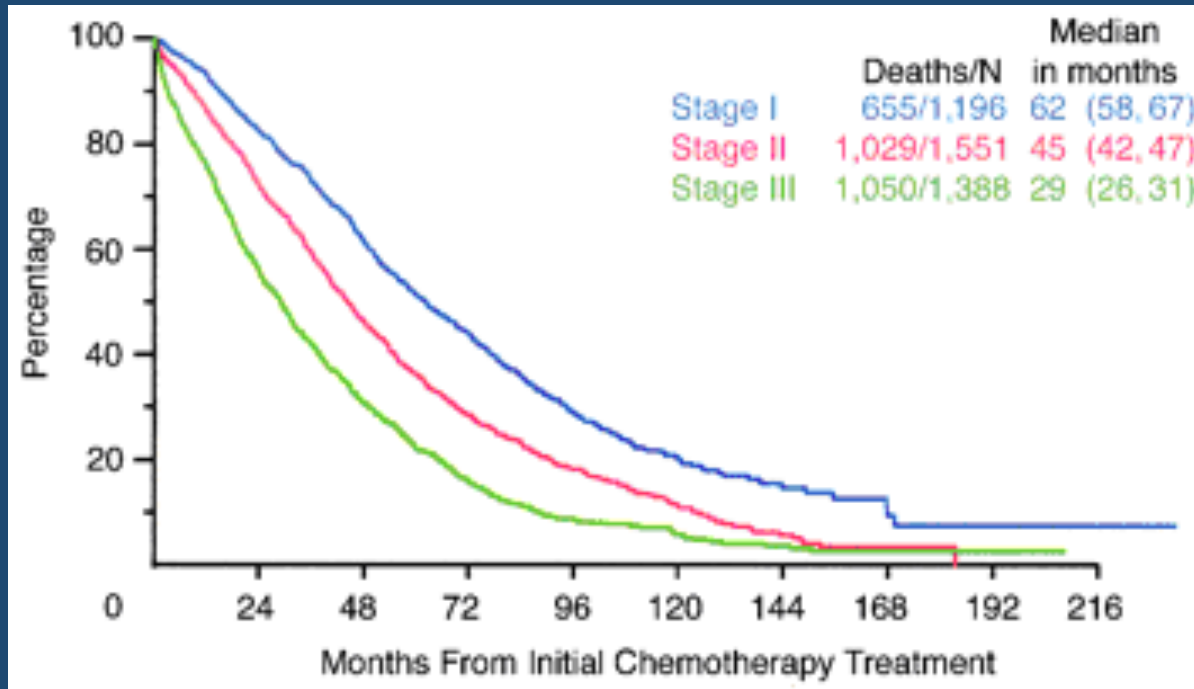
- Estadiaje de Durning Salmon (Clínico)
- International Staging System (ISS) (Bioquímico)
- Estratificación Mayo Clinic (Genético)

# Estadaje de Daring Salmon



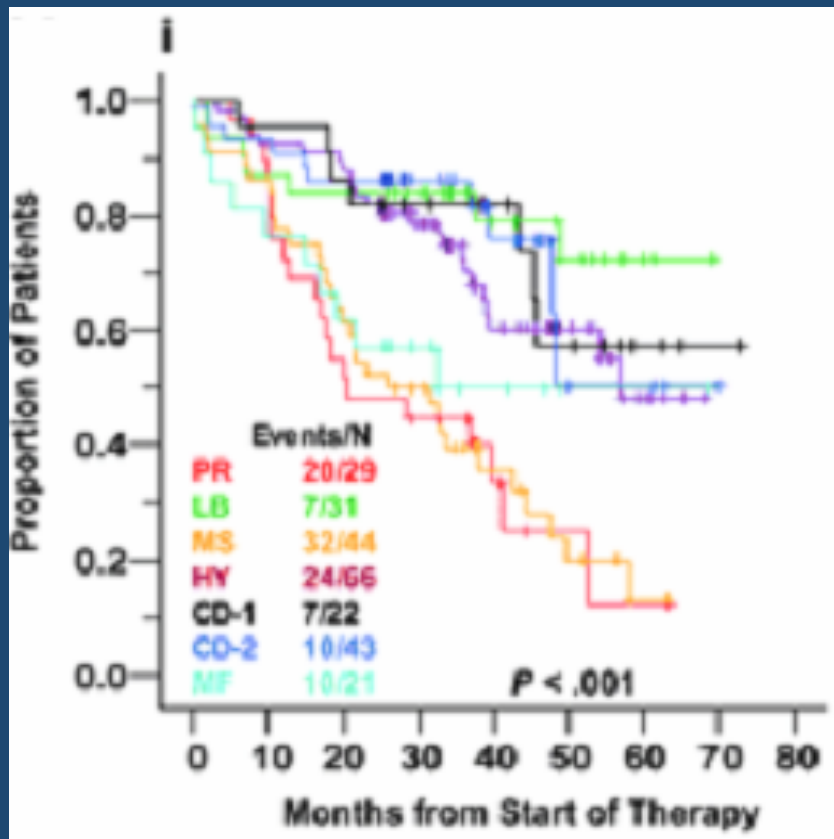
Estadio	Sobrevida mediana
IA	67 meses
IIA	36 meses
IIB	35 meses
IIIA	33 meses
IIIB	15 meses

# International Staging System (ISS)



Estadio	Criterio	Sobrevida media
<b>I</b>	<b>B<sub>2</sub>M &lt; 3.5 mg. /L.</b>	<b>62</b>
	<b>Albúmina &gt;3.5 / dL.</b>	
<b>II</b>	<b>Ni I ni III</b>	<b>44</b>
<b>III</b>	<b>B<sub>2</sub>M &gt; 5.5 mg. / L.</b>	<b>29</b>

# Estratificación de Clínica Mayo (Genético)



Riesgo estándar	Alto riesgo
<p>Hiperploidia t(11:14) t(6:14)</p>	<p>Delección 17 t(4:14) t(14:16) t(14:20) Hipodiploidia Delección 13</p>

FISH

# Uso de ISS y FISH

Pronóstico de Muerte temprana Por progresión de Mieloma.	
Marcador	Score
t(4:14) y/o del (17p)	1
ISS III	1
DHL > normal	1

Sobrevida Global sobre LDH, ISS, t(4:14) y/o del (17p).	
Score	Sobrevida estimada a 2 años
0	93%
1	85%
2	67%
3	55%

Moreau et al. J Clin Oncol 2014, 32: 2173-2180



# Resultados FISH Alto riesgo

## Analisis de regresión para SLE: VTD vs TD

	VTD	TD	Hazard Ratio (IC 95%)	P
<b>t(4:14) y/o del (17p)</b>	38	38	0.37 (0.19-0.70)	0.002
ISS II - III	80	86	0.58 (0.36-0.93)	0.023

Cavo et al. Blood 2012; 120: 9-19

## Bortezomib en pacientes con del (17p)

	SLE mediana (meses)			Sobrevida global 3 años (%)		
	Arm A	Arm B	p	Arm A	Arm B	p
Total	31.2	35.7	0.12	73	84	0.053
<b>Del (17p)</b>	12.0	26.2	0.024	17	69	0.028

Arm A: VAD – HDT/ASCT – mantenimiento con talidomida.

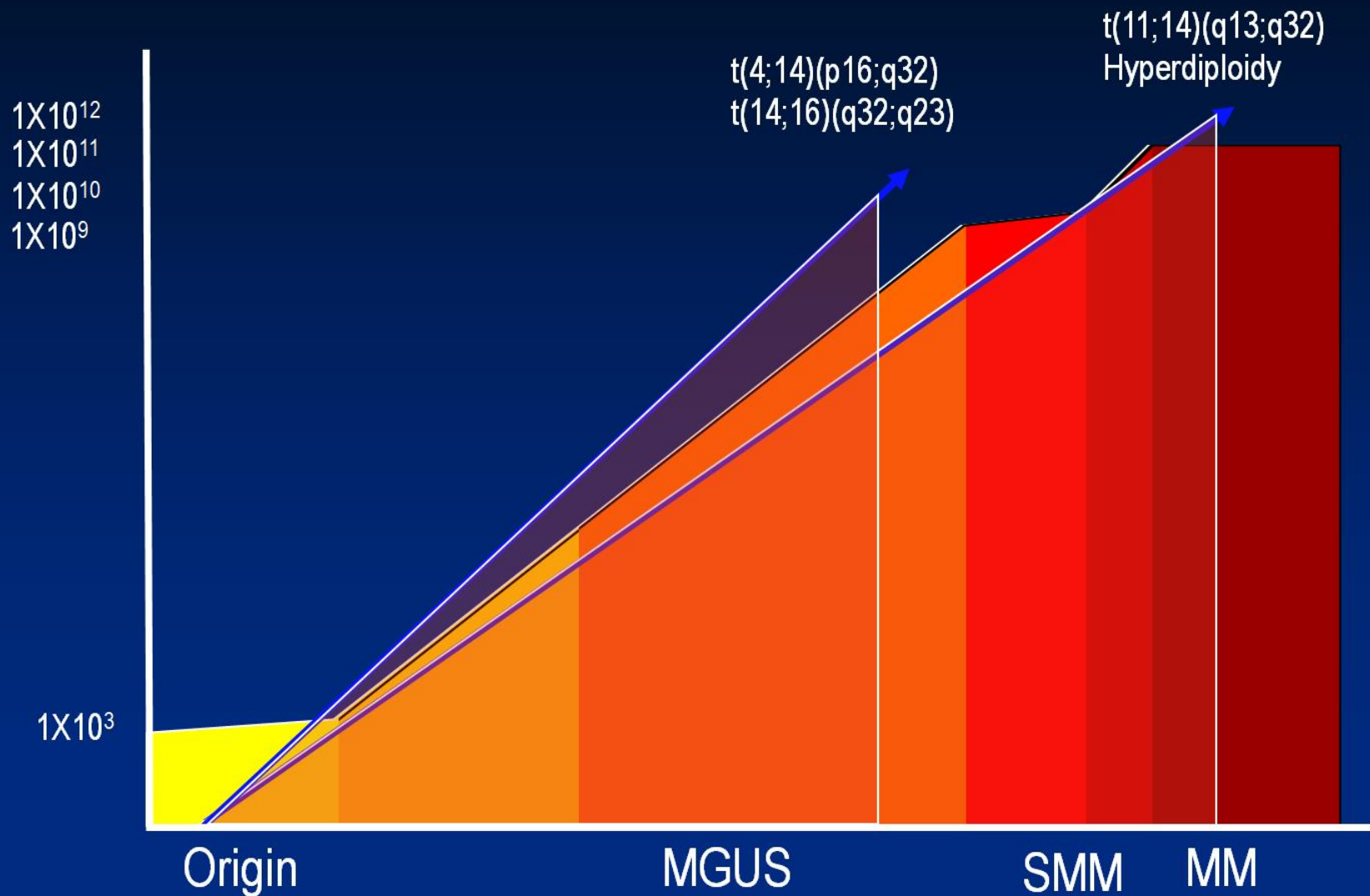
Arm B: PAD – HDT/ASCT – mantenimiento con bortezomib.

Neben et al. Blood 2012; 119: 940-948

# Bone Disease

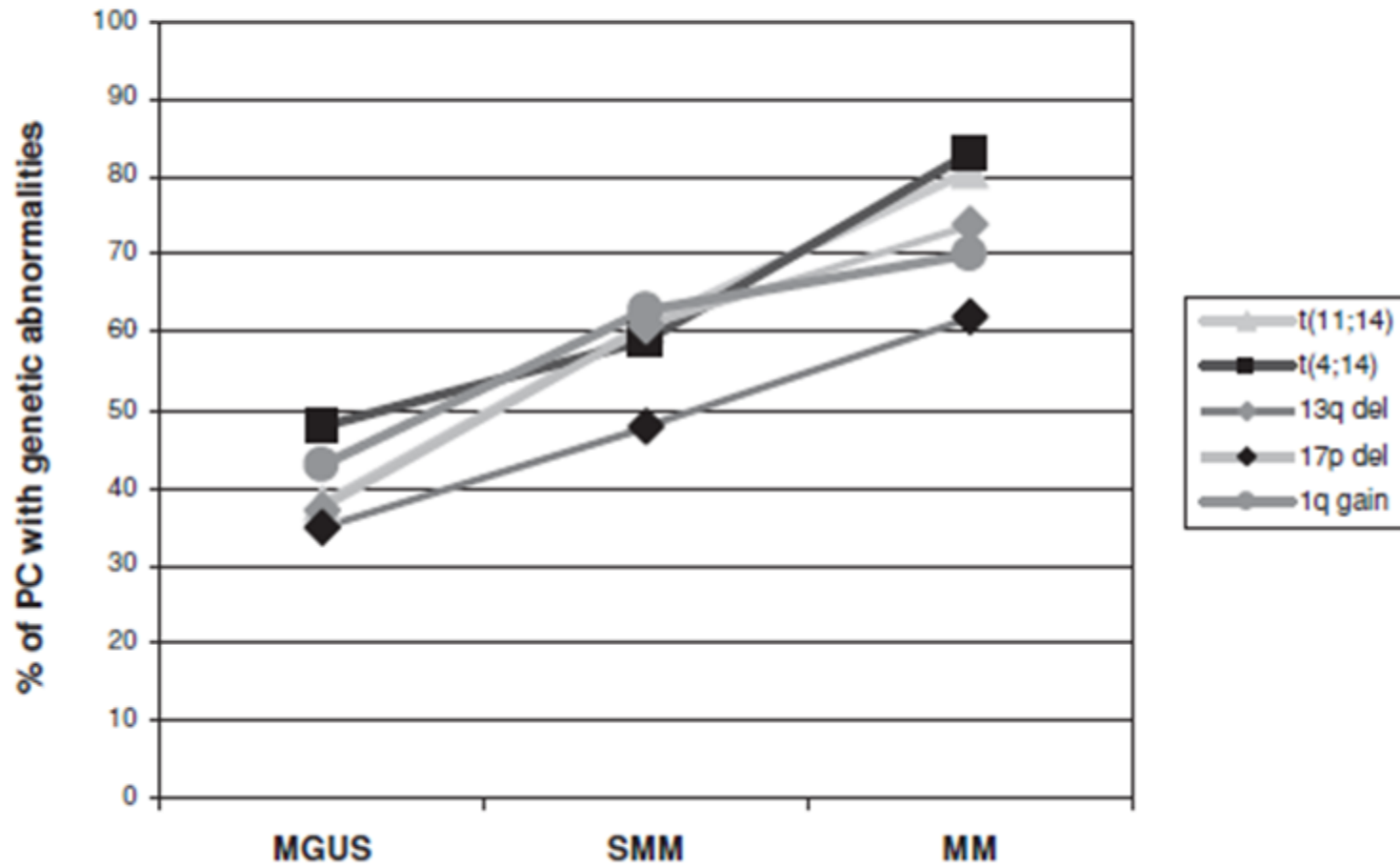
	N	Hyperdiploid	NH	P value
Fonseca		35/220 (84%)	39/145 (73%)	0.012
t(4;14)(p16.3;q32)	365		62%	NS
t(14;16)(q32;q23)			54%	NS
t(11;14)(q13;q32)			62%	NS
Keats				
t(4;14)(p16.3;q32)	205		19/29 (66)	NS
Bergsagel (MRI)		62/70 (89%)	74/102 (73%)	
t(4;14)(p16.3;q32)	172		16/28 (57%)	0.002
t(14;16)(q32;q23)			6/11 (55%)	0.04
t(11;14)(q13;q32)			30/32 (94%)	0.02
Stewart				
t(4;14)(p16.3;q32)	72		6/11 (55%)	0.72

# Time to Progression

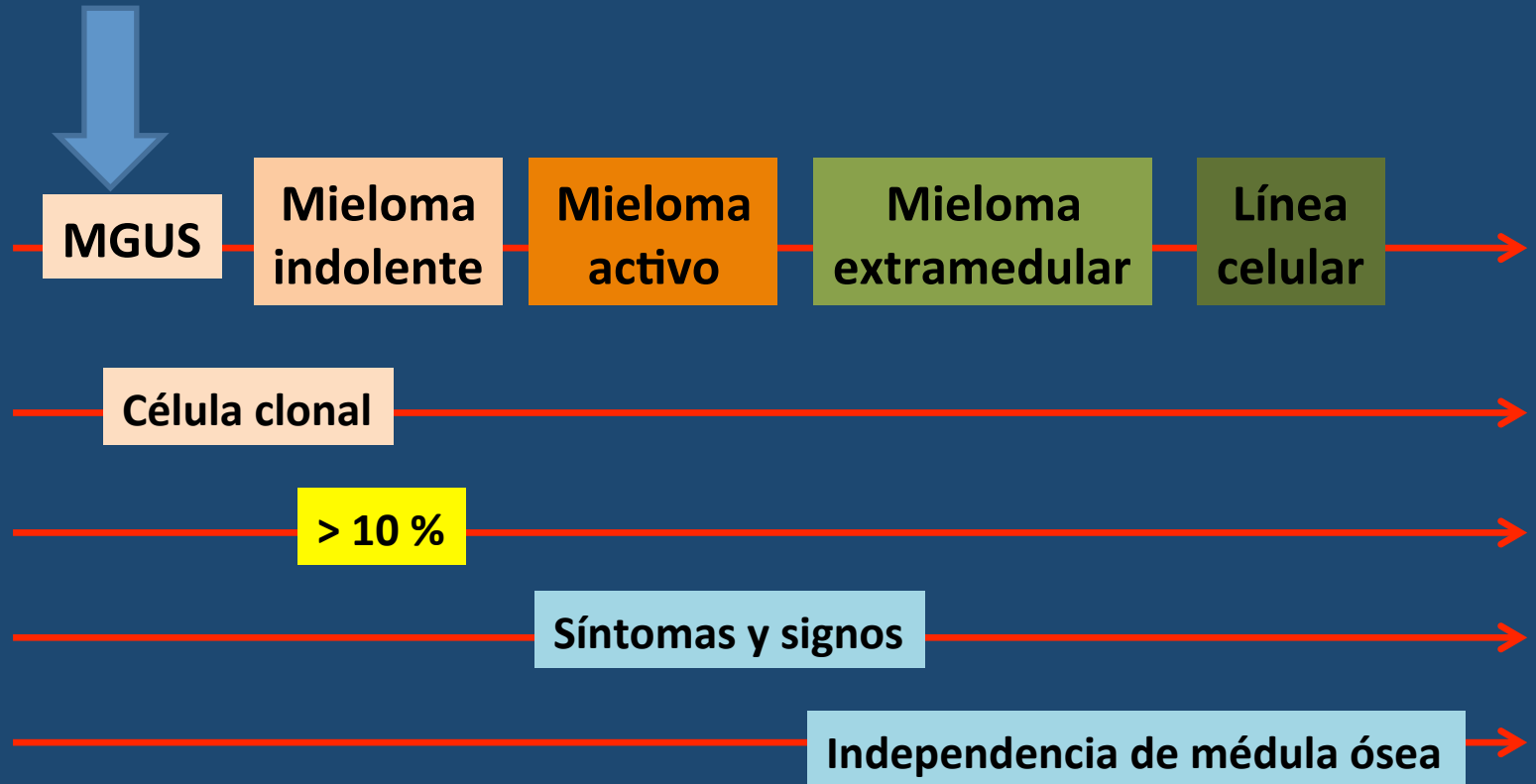
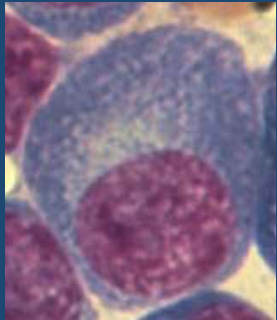


MGUS → Mieloma asintomático → Mieloma sintomático.

## Incremento de Anormalidades genéticas



# Progresión de la Enfermedad



# Redefinir Mieloma

- Mieloma indolente que se considera Mieloma Múltiple.
  - Infiltrado extenso en médula ósea (>60%)
  - Anormal ratio FLC (>100 o <1/100)
  - Lesiones focales por RMN (<1)
- De alto riesgo: FISH
  - Deleción 17
  - t(4:14)
  - t(14:16)
  - Cromosoma 1

# Caso.

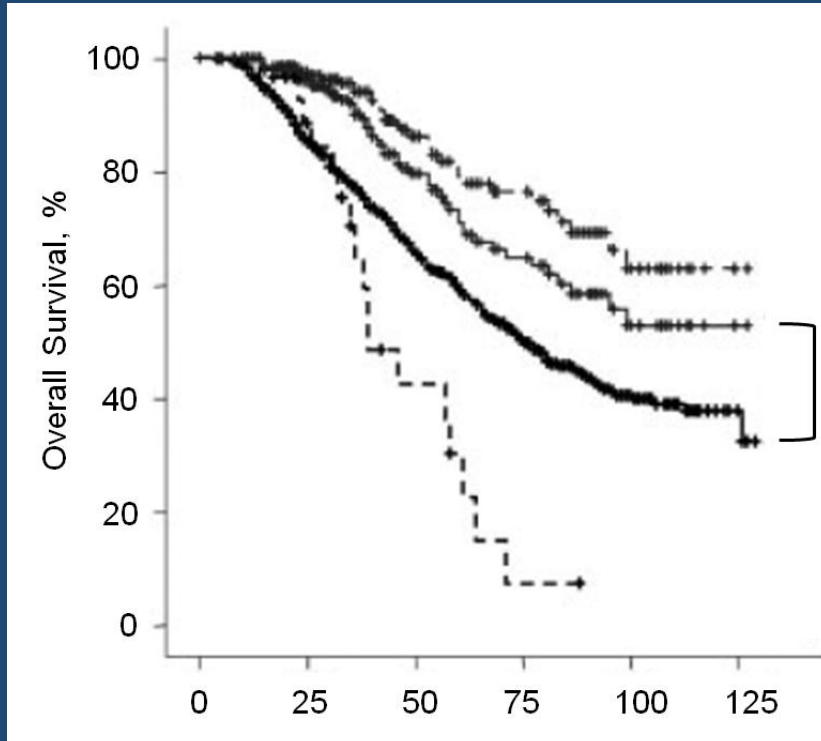
- Varón de 57 años, se encontró proteína total elevada y **IgG kappa 2.1 g/dl.**
- **Biopsia de médula ósea** 60% de células plasmáticas.
- Relación de cadenas libres en suero fue **58.**
- **No tiene lesiones óseas por Resonancia** ni hipercalcemia, anemia, depuración 67 min/ml.
- FISH t(4:14)
  
- **¿se inicia tratamiento?**
- **¿incluiría bortezomib en el esquema inicial?**

## Criterios de respuesta tradicional

Respuesta	Criterios
Completa irrestricta	Normalización de ratio de cadenas ligeras. Ausencia de células clonales por citometría de flujo
Completa	Inmunofijación negativa en suero y orina. Desaparición de plasmocitomas <5% de células plasmáticas en médula ósea
Muy buena Respuesta parcial	Proteína M detectable en suero y orina por inmunofijación. Componente M se reduce > 90% en suero + < 100 mg/24 horas en orina.
Parcial	Reducción de 50% de Componente M sérico. Reducción 90% de componente M en orina o < 200 mg/24 horas.
Recaída Clínica	Nuevas lesiones óseas o plasmocitomas. Hipercalcemia. Decremento de hemoglobina > 2 gr/dl. Incremento de creatinina más de 2 gr/dl.
Recaída de R. completa	Reaparición de componente M sérico o urinario. Desarrollo de > 5% de células plasmáticas en médula ósea. Aparición de signos de progresión.



# Remisión Completa en auto-trasplante. Beneficio sobre la sobrevida global.



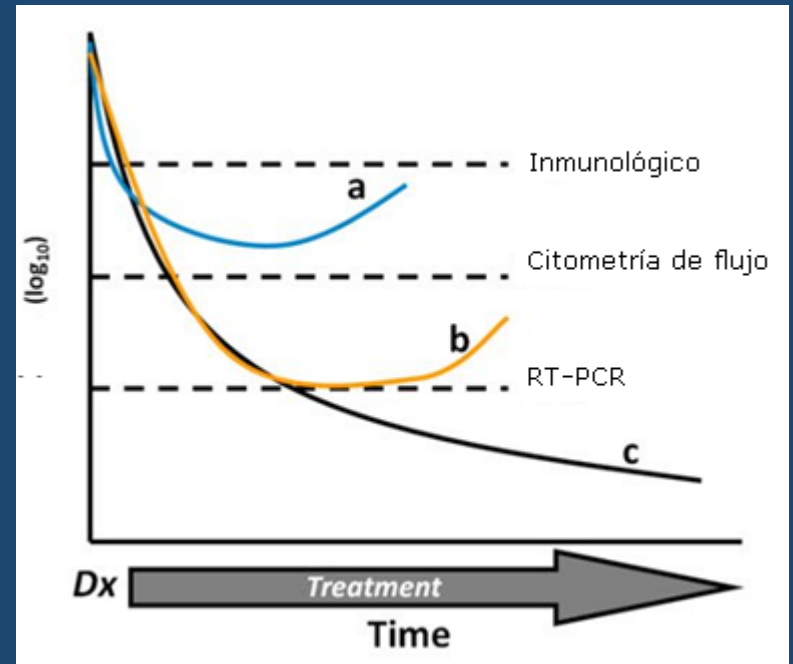
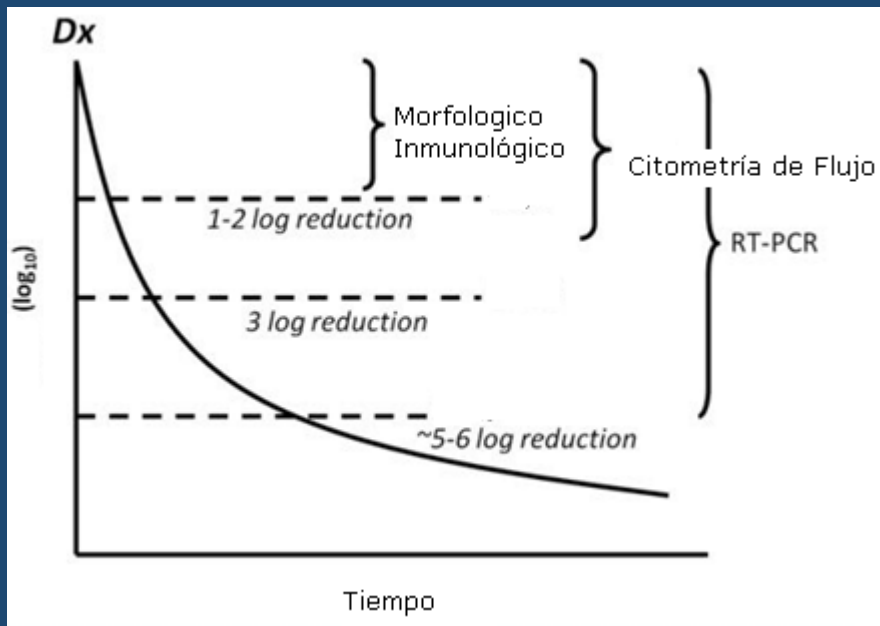
..... RC a día + 100 después de AUTO (n=241), Sobrevida global mediana: no alcanzado.

--- RC dentro del primer año después de AUTO (n=212), Sobrevida global mediana: no alcanzado.

— No RC a día +100 después de AUTO (n=667), Sobrevida global mediana: 76 meses.

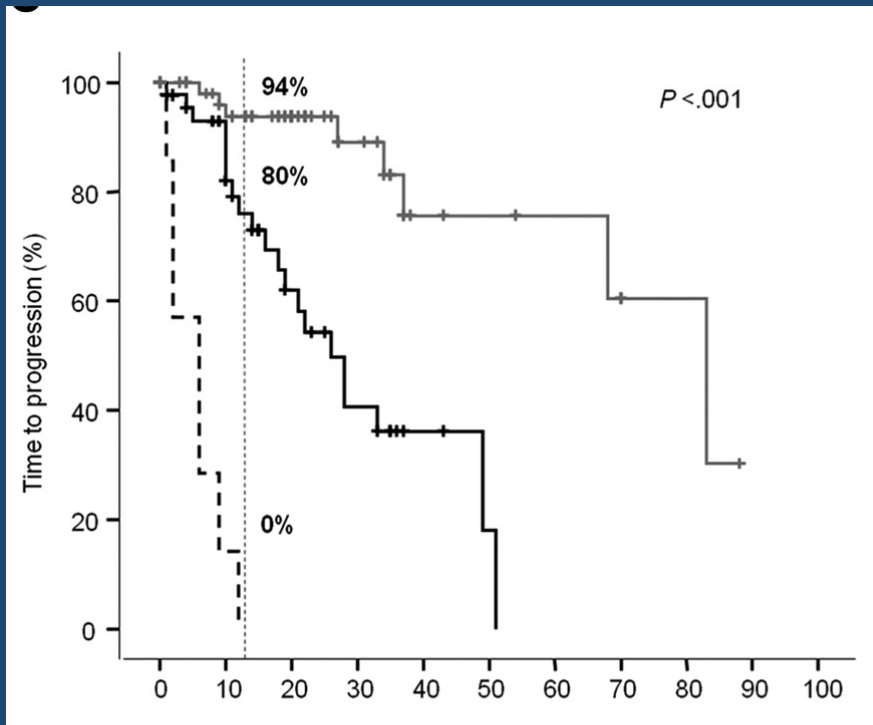
- - - Perdida de RC dentro de 1° año después de AUTO (n=29), Sobrevida global mediana: 39 meses

# Nuevos Criterios de Respuesta.



# Resultado de RC a 100 días de Auto-Trasplante por mieloma en pacientes < 65 años.

Valor pronóstico de **Riesgo genético** y ERM por **citometría de flujo**



**FISH estándar + EMR negativo**  
Tiempo hasta progresión 83 meses

**FISH Alto riesgo o EMR positivo**  
Tiempo hasta progresión 26 meses

**FISH Alto riesgo + EMR positivo**  
Tiempo hasta progresión 6 meses

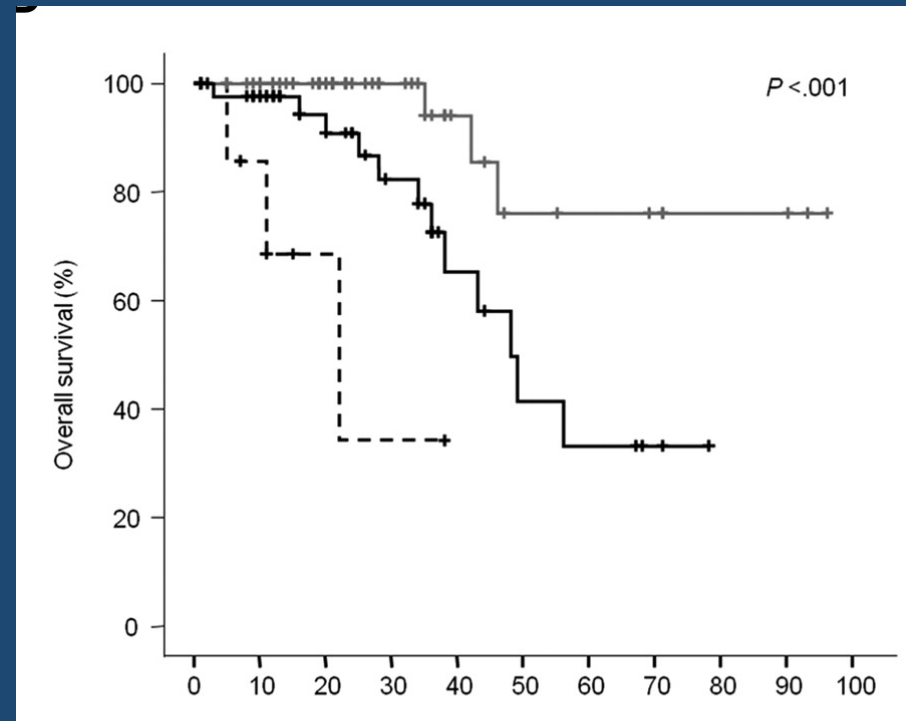
# Sobrevida global - RC a 100 días de Auto-Trasplante por mieloma en pacientes < 65 años.

Valor pronóstico de **Riesgo Genético** y ERM por **citometría de flujo**

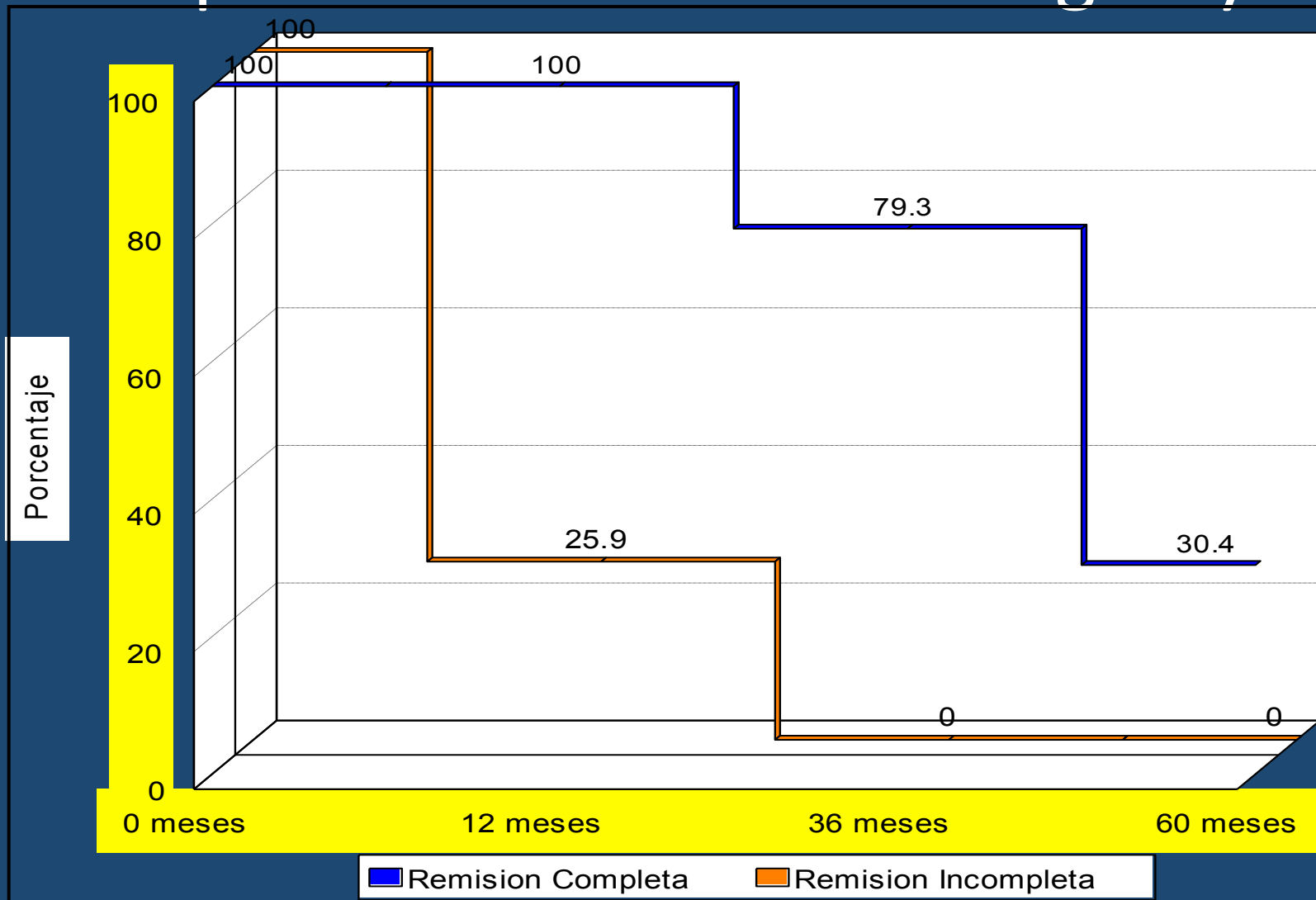
**FISH estándar + EMR negativo**  
Sobrevida Global no establecida

**FISH Alto riesgo o EMR positivo**  
Sobrevida global 47 meses

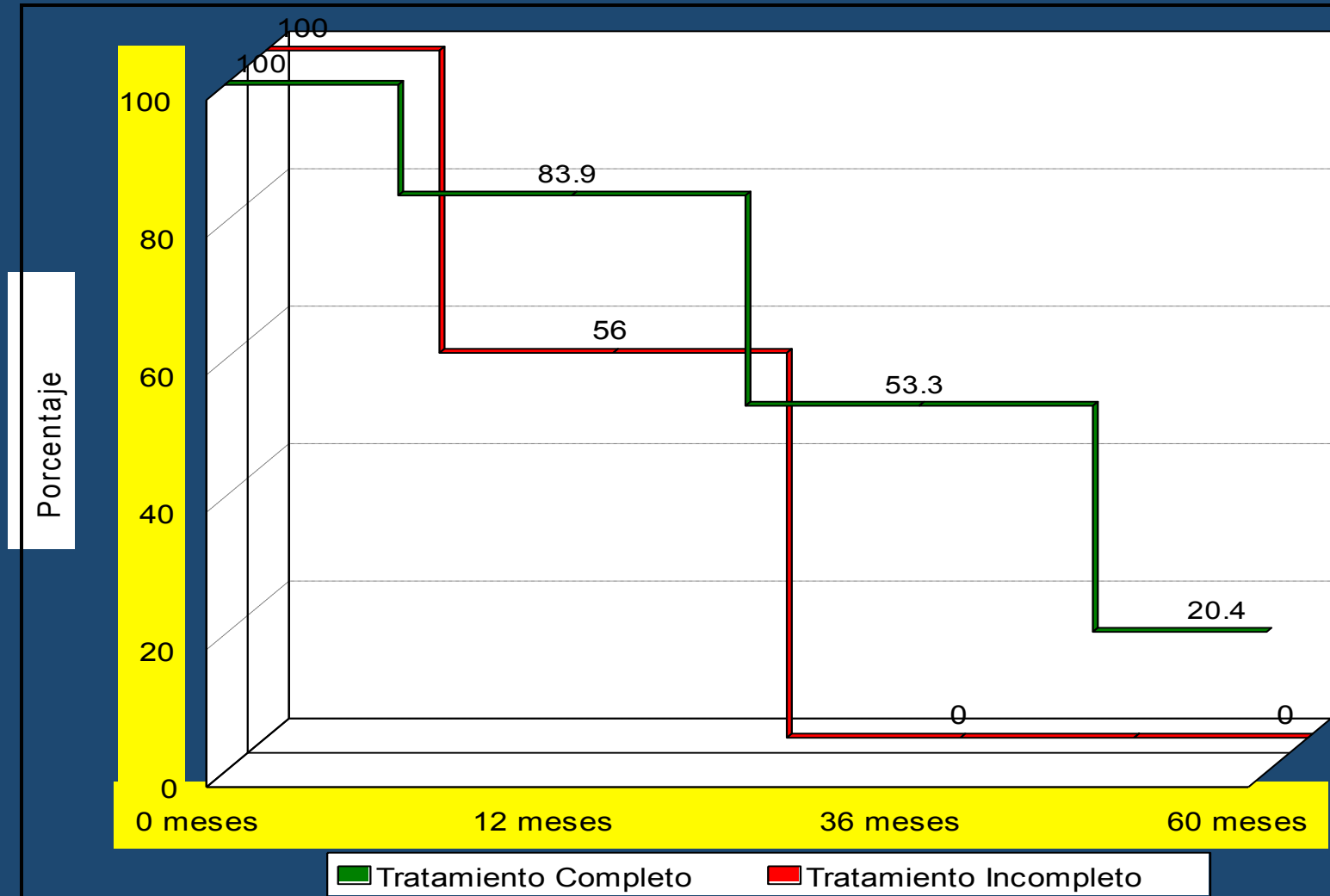
**FISH Alto riesgo + EMR positivo**  
Sobrevida global 21 meses



# Influencia de Remisión completa Hospital Víctor Lazarte Echegaray



# Influencia de Tratamiento continuo Hospital Víctor Lazarte Echegaray



# Análisis Multivariado de Supervivencia

## Hospital Víctor Lazarte Echegaray

Factor	Valor p
Edad	0.947
Sexo	0.381
Anemia	0.604
Hipercalcemia	0.993
Falla renal	0.224
Hipoalbuminemia	0.113

Factor	Valor p
Trombocitopenia	0.006
T. continuo	0.0001
R. Completa	0.012

# Estratificación genética y Enfermedad Residual mínima

## Utilidad de estudio genético – molecular

Entre 1991 – 2010,  
1329 pacientes con Auto - Trasplante.

405 (30%) tenían anormalidades.

- 107 pacientes de alto riesgo.
- 298 pacientes de bajo riesgo.

A 3 años	Con anormalidades	Sin anormalidades
TTP	18 meses	33 meses
SG	57 meses	87 meses

Ahmed S et al Blood 2011; 118: 333



# Estratificación Genética y Enfermedad Residual mínima

## Utilidad de estudio genético – molecular

Grupo GIMEMA

PCR-RT en 39 pacientes luego de inducción y Auto-T.

A 5 años	PCR-RT negativo	PCR-RT positivo
TTP	82 %	44 %
SG	57 meses	87 meses

Ladetto M et al ASH 2011; 118: 827

## PET-TC y Enfermedad Residual mínima

### Utilidad de PET luego de inducción y auto-Trasplante.

A 4 años	PET positivo	PET negativo
TTP	45%	66%
SG	65%	89%

**Zamagni E et al ASH 2011; 118: 826**

# Uso de Estratificación Genética.

**Pacientes de Alto riesgo.**

Inducción

Auto-trasplante

Consolidación

Mantenimiento

**Pacientes de riesgo estándar.**

# **Estudio por Biología Molecular en Mieloma Múltiple.**

**Predicción de resultado clínico.**

# Predicción de Resultado.

## Mutaciones y cambio en número de copias

- Secuenciación de exoma realizado en 463 pacientes en estudio de fase 3 Mieloma XI en Reino Unido:
- **Mutaciones CCND1, TP53, ATM, ATR y ZFH4 tienen impacto negativo en supervivencia.**
  - Grupo 1: ISS I/II sin mutaciones.
  - Grupo 2: ISS III sin mutaciones o ISS I/II/III con una mutación.
  - Grupo 3: Mutación independiente de ISS.

**Nuevas mutaciones pueden estratificar mejor para medicina personalizada.**

# Diversidad genética intraclonal.

## Biomarcador predictivo de resultado.

- Secuenciación de exoma realizado en 463 pacientes en ensayo de fase 3 Mieloma XI en Reino Unido:
- **Pacientes con t(14:16), t(14:20), mutaciones APOBEC, ATR/ATM tuvieron más mutaciones que pacientes sin estas lesiones genéticas.**
- Se asocia con peor supervivencia a 2 años (71% vs 82%,  $p = 0.02$ ).
- **Ausencia** de subclona **dominante** se asocia con SLE más corta (22 vs 27.5 meses,  $p = 0.02$ ).

**Carga mutacional y diversidad subclonal son factores pronósticos negativos.**

# Tasa de proliferación.

## Marcador pronóstico independiente.

- Estudio en 1061 paciente entre mayo 2012 y diciembre 2013.
- Porcentaje de células plasmáticas en fase S es factor de mal pronóstico, en todas las fases de la enfermedad.

**En recaída es factor independiente de mal pronóstico, incluido a pacientes de alto riesgo por FISH.**

- Estudio de 151 pacientes en Nueva York.
- Doble positivo para Ki67 y CD 138 en > 5% es marcador independiente para sobrevida global en nuevos pacientes sometidos a primera línea de terapia.

**El % de Ki67 puede realizarse actualmente en laboratorios de Anatomía patológica.**

**GRACIAS**

[virgilio.salinas@gmail.com](mailto:virgilio.salinas@gmail.com)