

BIFE

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE FARMACO ECONOMICA

**EDIZIONE
SPECIALE**

**IL TEST FISH NEL
MIELOMA MULTIPLO:
MAPPATURA DEI LABORATORI CHE
EFFETTUANO IL TEST IN ITALIA**

DIREZIONE, REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE

Via Fabio Filzi 29 – 20124 Milano

DIRETTORE RESPONSABILE

Sergio Liberatore

DIRETTORE SCIENTIFICO

Duccio Urbinati

REDAZIONE

Carlotta Del Monaco

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO

Lara Belli

Sara Di Nunzio

Melania Gabrieli

Simonetta Papa

COPYRIGHT

IQVIA Solutions Italy

Via Fabio Filzi 29

20124 Milano

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta con qualsiasi mezzo o in qualsiasi forma senza il consenso del detentore del copyright. Ogni richiesta dovrà essere indirizzata all'editore.

Registrazione del tribunale di Milano N° 180 del 09.06.2017

EDITORE

IQVIA Solutions Italy

Via Fabio Filzi 29

20124 Milano

L'editore declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze o omissioni in cui potesse essere incorso involontariamente.

SOMMARIO

INTRODUZIONE 4

IDENTIFICAZIONE DEI LABORATORI PER IL
TEST FISH NEL MM 7

MAPPATURA DEI LABORATORI DI
RIFERIMENTO CHE EFFETTUANO IL
TEST FISH PER IL MM 9

L'UTILIZZO DEL TEST FISH PER IL
MIELOMA MULTIPLO NEI LABORATORI
DI RIFERIMENTO 11

LA SEPARAZIONE DELLE PLASMACELLULE
CD38+ E LE VALUTAZIONI
CROMOSOMICHE 13

MODALITÀ DI UTILIZZO DEL TEST FISH
NEL MM 15

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE 17

BIBLIOGRAFIA 19

INTRODUZIONE

Il Mieloma Multiplo (MM) è una neoplasia maligna della linea linfocitaria B, caratterizzata dalla proliferazione e differenziazione di un clone plasmacellulare prevalentemente nel midollo osseo e solo raramente al di fuori di questa sede (malattia extra-midollare) [Offidani 2019].

Il MM è la seconda neoplasia ematologica più comune a livello mondiale e si presenta principalmente nei pazienti anziani, con un'età mediana di circa 72 anni al momento della diagnosi nella popolazione europea [Siegel 2017]. Anche se negli ultimi decenni è stato osservato un miglioramento significativo nella sopravvivenza globale (OS) a 5 anni tra i pazienti di tutte le età e gruppi di etnia [Costa 2017], il MM rimane una malattia incurabile e la maggior parte dei pazienti va incontro a recidiva.

La recente introduzione di nuovi agenti terapeutici, come gli inibitori del proteasoma (PI), i farmaci immunomodulatori (IMiD) e gli anticorpi monoclonali (MoAbs), ha drasticamente cambiato la gestione delle nuove diagnosi di MM [Benbouker 2014; Durie 2017] e le indicazioni terapeutiche per i pazienti con MM recidivante-refrattario [Dimopoulos 2016; Lonial 2015].

Ciononostante, a causa della sua eterogeneità, il MM rimane una malattia con una prognosi variabile e alcune categorie di pazienti mostrano ancora un esito clinico sub-ottimale. Tra questi ci sono i pazienti che presentano alterazioni citogenetiche, definiti per questo ad alto rischio citogenetico [Legues 2019]. La consensus dell'IMWG (International Myeloma Working Group) attribuisce un alto rischio citogenetico ai pazienti che presentano le traslocazioni t(4,14), t(14,16), t(14,20), la delezione del(17p), ipodiploidia e amplificazione (1q)/del(1p) [Sonneveld 2016]. Questa definizione si basa su più studi, che hanno dimostrato un peggioramento della prognosi nei pazienti con queste anomalie [Rajkumar 2014]. Per questo motivo, nell'ambito della gestione del paziente con MM, l'IMWG consiglia di testare nella pratica clinica la presenza di almeno tre alterazioni, nel dettaglio: del(17p), t(4,14) e t(14,16).

Il test FISH nel mieloma multiplo

Come anticipato, le alterazioni citogenetiche sono tra i fattori prognostici più importanti nei pazienti affetti da MM. Tra queste, quelle maggiormente caratterizzanti la patologia sono le traslocazioni t(4;14), t(6;14), t(11;14), t(14;16) e t(14;20), la delezione 17p e le alterazioni del cromosoma 1.

La tecnica standard di riferimento per la valutazione del profilo citogenetico del paziente MM è il test FISH (fluorescent *in situ* hybridization), che viene effettuato su aspirato e/o biopsia osteo-midollare.

Al fine di garantire la massima accuratezza e qualità del test FISH, prima di eseguire l'indagine è necessario preparare il campione midollare attraverso la selezione della popolazione plasmacellulare, separando cioè le cellule positive per il marcatore CD38 (cellule CD38+) dalla restante parte delle cellule. La preliminare separazione delle plasmacellule consente infatti di ottenere un più alto tasso di rilevazione in FISH rispetto ai preparati non immunoseparati, permettendo una più precisa caratterizzazione citogenetico-molecolare e una migliore stratificazione della malattia.

Secondo le più recenti linee guida ESMO, la valutazione del rischio citogenetico per i pazienti con MM mediante test FISH è raccomandata al momento della diagnosi e al momento della recidiva [Dimopoulos 2021]. Di conseguenza, considerando anche la fondamentale importanza della valutazione del rischio citogenetico nell'ambito della gestione del paziente MM, il test FISH andrebbe garantito a livello routinario per tutti i pazienti, al fine di ottimizzare le scelte terapeutiche e renderle più appropriate.

Si stima infatti che le percentuali di anomalie citogenetiche riscontrate alla recidiva siano più elevate rispetto a quelle trovate alla diagnosi [Cardona-Bonavides 2021]. Pazienti che all'esordio della patologia sono classificati a rischio standard (SR) possono acquisire alla recidiva alcune anomalie e quindi diventare pazienti ad alto rischio citogenetico (HR). Si stima, ad esempio, che la prevalenza della alterazione del(17p) vari fra il 5 ed il 12% dei pazienti alla diagnosi ed aumenti nel corso della progressione di malattia, raggiungendo addirittura valori del 75% nella leucemia plasmacellulare, la più aggressiva espressione di discrasia plasmacellulare. Oltre ad indirizzare verso scelte terapeutiche più appropriate, la conoscenza del profilo citogenetico dovrebbe contribuire anche al processo di stadiazione dei pazienti, visto che il Revised-International Staging System (R-ISS) incorpora in sé anche la valutazione del rischio citogenetico [Palumbo 2015].

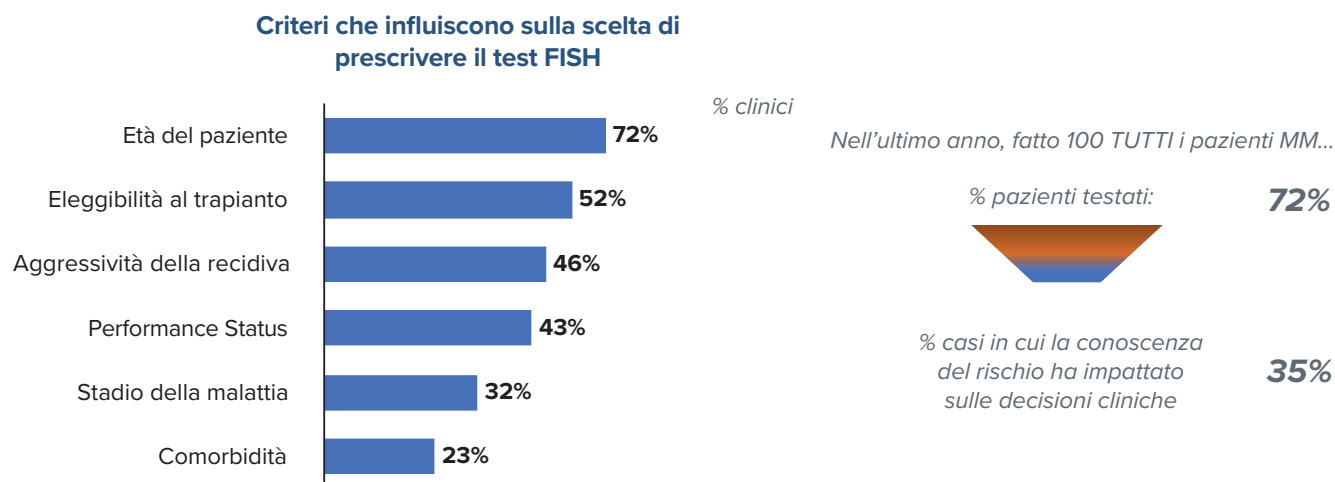
Purtroppo, nella reale pratica clinica, oggi il test FISH non è eseguito in modo omogeneo ed esaustivo su tutto il territorio nazionale. Non tutti i centri ricercano le anomalie citogenetiche in tutti i loro pazienti MM all'esordio di malattia, ed ancora meno lo fanno alla recidiva.

Come suggerito dalle linee guida, tutti i pazienti dovrebbero essere testati per il rischio citogenetico all'esordio di malattia e tutti i pazienti SR all'esordio dovrebbero essere nuovamente testati alla recidiva. Questo aumenterebbe la probabilità di individuare i pazienti con anomalie citogenetiche in tutte le fasi della malattia, mettendo a disposizione dei clinici uno strumento in più per individuare le opzioni terapeutiche più appropriate.

Un'indagine condotta tra i medici con in carico pazienti MM nel primo quadrimestre del 2021 (IQVIA tracker Mieloma multiplo), ha mostrato che i fattori più importanti che determinano la richiesta del test FISH sono: la giovane età del paziente (72% dei casi), l'eleggibilità del paziente al trapianto (52% dei casi) e l'aggressività della recidiva (46% dei casi). Questo si è tradotto nella richiesta di test FISH per il 72% dei pazienti MM, il cui esito ha influenzato le decisioni cliniche nel 35% dei casi (Figura 1).

Figura 1

Criteria che influiscono sulla scelta di prescrivere il test FISH nel MM (a) e percentuale di casi in cui la conoscenza del rischio citogenetico ha impattato sulle decisioni cliniche (b).



Scopo del documento

Considerata l'importanza della corretta e tempestiva valutazione del rischio citogenetico del paziente con MM, il presente documento ha l'obiettivo di presentare i risultati di un'indagine a carattere pseudo-censuario condotta da IQVIA nel secondo trimestre 2021 per mappare i laboratori che effettuano il test FISH, cui si rivolgono i reparti di ematologia trattanti MM presenti sul territorio nazionale. I dati presentati sono pertanto il risultato di una ricerca di mercato che si basa sul dichiarato dei rispondenti. Lo scopo finale è quello di approfondire le modalità di effettuazione del test FISH presso questi laboratori, con particolare focus sulla procedura di separazione delle plasmacellule CD38+, e delineare possibili ambiti di miglioramento nell'offerta e gestione di questa analisi diagnostica.

IDENTIFICAZIONE DEI LABORATORI PER IL TEST FISH NEL MM

Il primo obiettivo dell'indagine è stato quello di identificare i laboratori di riferimento a cui si rivolgono i centri italiani di ematologia trattanti il MM per l'effettuazione del test FISH - sia interni al centro MM, sia esterni - definendo così il campione di laboratori da intervistare. Per individuare puntualmente i laboratori a cui si rivolgono i centri MM per l'effettuazione del test FISH, sono stati contattati telefonicamente tutti i 212 centri MM italiani per rilevare le rispettive strutture di riferimento.

L'86% dei centri trattanti il MM (n=183) ha partecipato a questa prima fase dell'indagine ed è risultato che il 98% di questi (n=180) richiede il test FISH per il MM, coinvolgendo un totale di 77 laboratori sul territorio nazionale. Nel dettaglio, la Sicilia e il Molise sono le regioni che si distinguono per numero di centri MM che non richiedono test FISH (2 centri MM su 16 presenti in Sicilia, un centro MM su due presenti in Molise). In tutte le altre regioni, il 100% dei centri MM intervistati richiede il test FISH.

Di conseguenza, sul territorio italiano mediamente un laboratorio fornisce il servizio del test FISH a 2,3 centri di ematologia che trattano il MM.

Solo il 37% (n=66) delle strutture richiedenti il test FISH fa riferimento ad un laboratorio interno alla stessa struttura ospedaliera, il 58% (n=104) si rivolge ad altri laboratori del territorio regionale – nella maggioranza dei casi (49%, n=88) interni a strutture ospedaliere in cui è seguito il MM – il 5% (n=9) delle strutture invia i campioni a laboratori di centri MM fuori regione (*Figura 2*). Il 9% (n=16) richiede l'esecuzione del test FISH presso un altro ospedale della propria regione, non specializzato nel MM.

I centri MM che possono avvalersi di un laboratorio interno alla struttura sono centri che gestiscono un numero di pazienti mediamente più elevato rispetto alla media nazionale. Viceversa, i centri piccoli che hanno in carico meno pazienti MM devono fare riferimento ad un'altra struttura in regione o fuori regione.

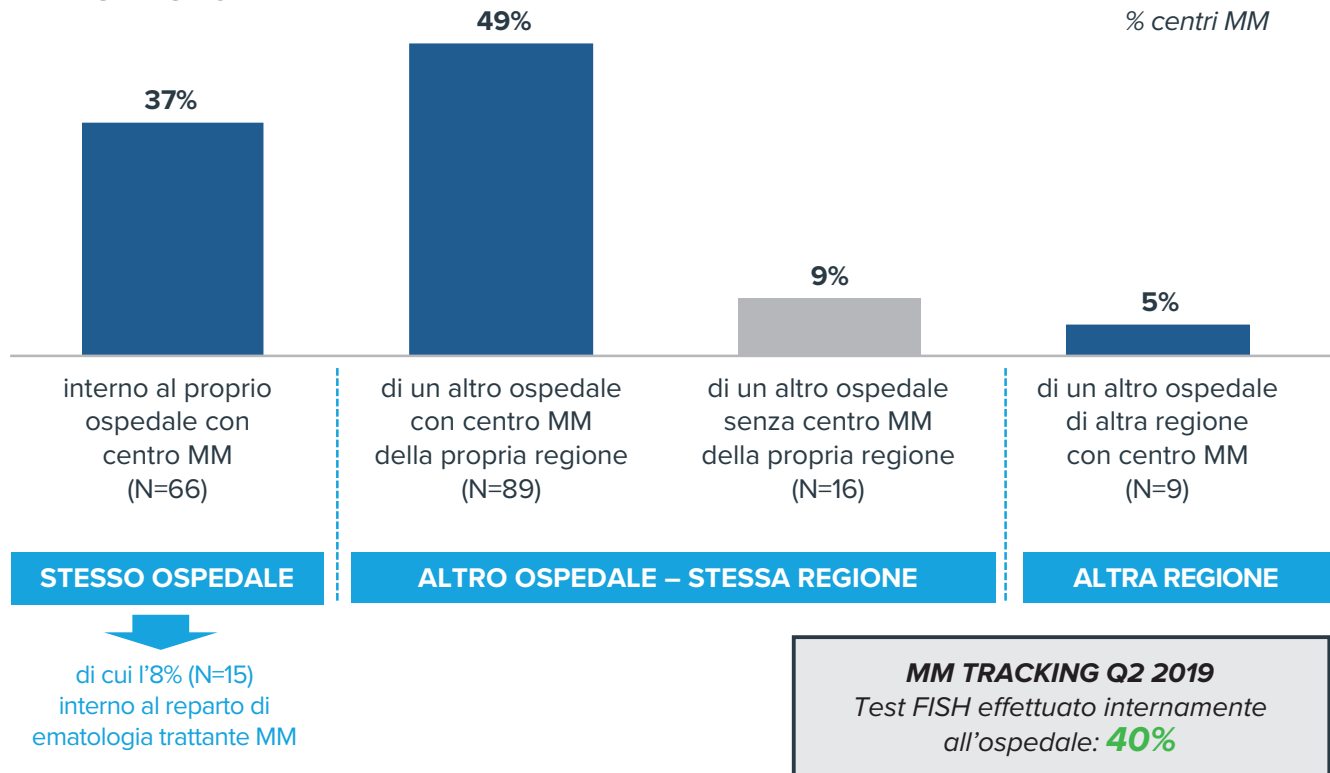
In particolare, la Sicilia risulta essere la regione con il maggior numero di centri MM che invia i propri campioni fuori regione per effettuare il test FISH (4 centri su 16 centri MM totali presenti). In Calabria, questo avviene in 2 centri MM sui 5 totali presenti nella regione. L'unico centro MM presente in Molise che richiede test FISH, invia i propri campioni fuori dalla regione.

Il Piemonte risulta invece essere la regione che più delle altre riceve da fuori campioni da testare con test FISH (6 centri MM di un'altra regione sono serviti dai laboratori FISH intervistati in Piemonte).
La grande maggioranza (90%, n=70) dei laboratori che effettuano il test FISH è interno a ospedali sedi di centri MM.

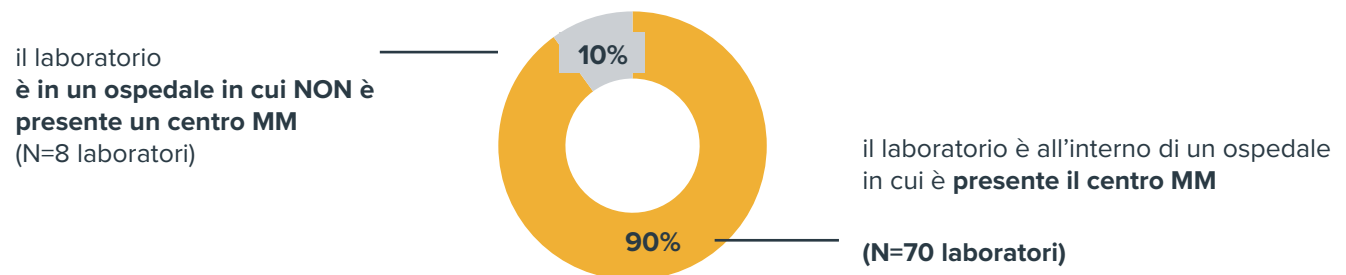
Figura 2

Distribuzione dei laboratori di riferimento per il test FISH nel MM (a) e localizzazione dei laboratori in riferimento alla presenza di un centro MM (b).

ANALISI BASE CENTRI



ANALISI BASE LABORATORI



MAPPATURA DEI LABORATORI DI RIFERIMENTO CHE EFFETTUANO IL TEST FISH PER IL MM

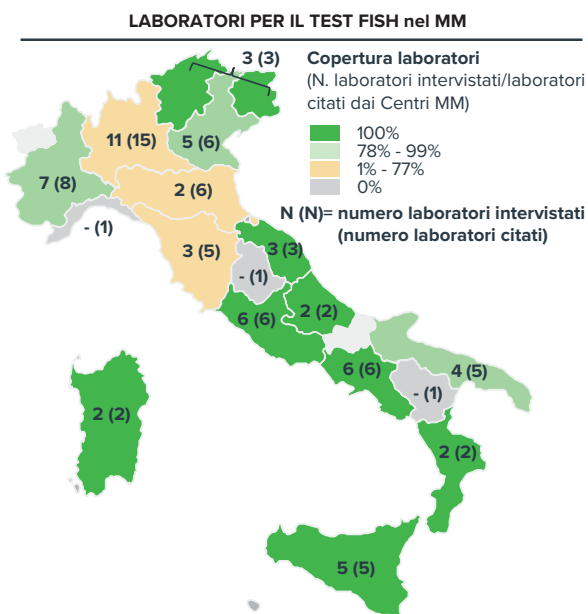
Su 77 laboratori identificati dai centri trattanti il MM come riferimento per il test FISH, il 79% (n=61) ha collaborato alla survey. Questi laboratori sono dislocati in tutte le regioni di Italia tranne Liguria, Umbria e Basilicata, che risultano quindi non coperte dalla presente indagine. Nel Molise non sono stati rilevati laboratori di riferimento per il test FISH (Figura 3).

Figura 3

Copertura dei laboratori che eseguono il test FISH per MM.

COPERTURA LABORATORI

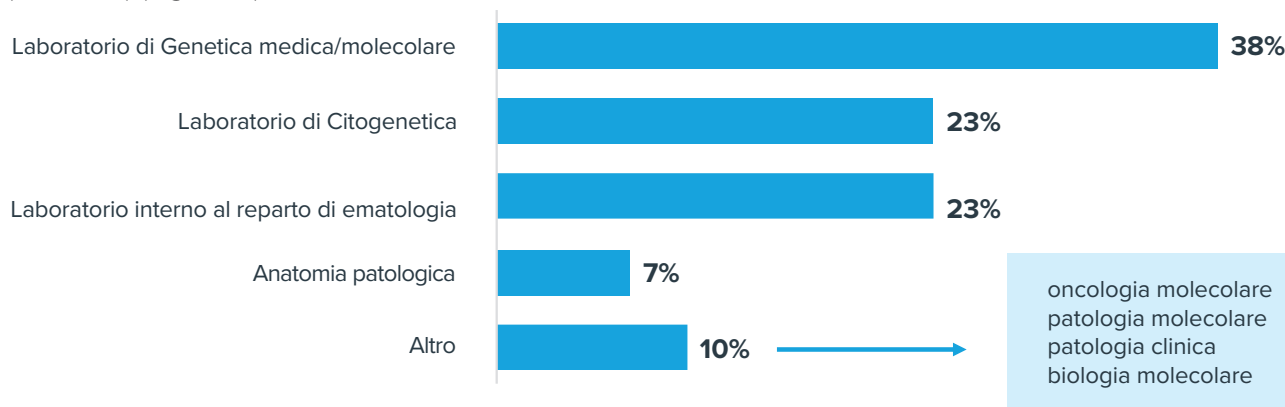
| REGIONE | LABORATORI CITATI | LABORATORI INTERVISTATI | COPERTURA |
|-----------------------------|-------------------|-------------------------|------------|
| ABRUZZO | 2 | 2 | 100% |
| CALABRIA | 2 | 2 | 100% |
| CAMPANIA | 6 | 6 | 100% |
| EMILIA ROMAGNA | 6 | 2 | 33% |
| LAZIO | 6 | 6 | 100% |
| LIGURIA+UMBRIA+BASILICATA | 3 | - | 0 |
| LOMBARDIA | 15 | 11 | 73% |
| MARCHE | 3 | 3 | 100% |
| MOLISE | 0 | - | - |
| PIEMONTE+VdA | 8 | 7 | 88% |
| PUGLIA | 5 | 4 | 80% |
| SARDEGNA | 2 | 2 | 100% |
| SICILIA | 5 | 5 | 100% |
| TOSCANA | 5 | 3 | 60% |
| TRENTINO A.A. + FRIULI V.G. | 3 | 3 | 100% |
| VENETO | 6 | 5 | 83% |
| TOTALE ITALIA | 77 | 61 | 79% |



Analizzando la tipologia di laboratorio in cui si esegue il test FISH per il MM, questi risultano essere per il 38% (n=23) laboratori di genetica medica o molecolare, nel 23% (n=14) dei casi laboratori di citogenetica e nel 23% (n=14) dei casi laboratori interni al reparto di ematologia. Una minor percentuale è rappresentata dai laboratori di anatomia patologica (7%, n=4) e di altre specialità (10%, n=6) (Figura 4).

Figura 4

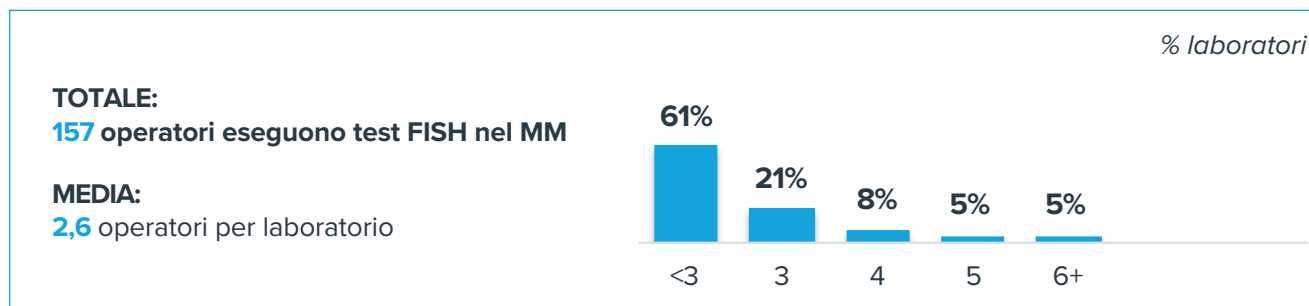
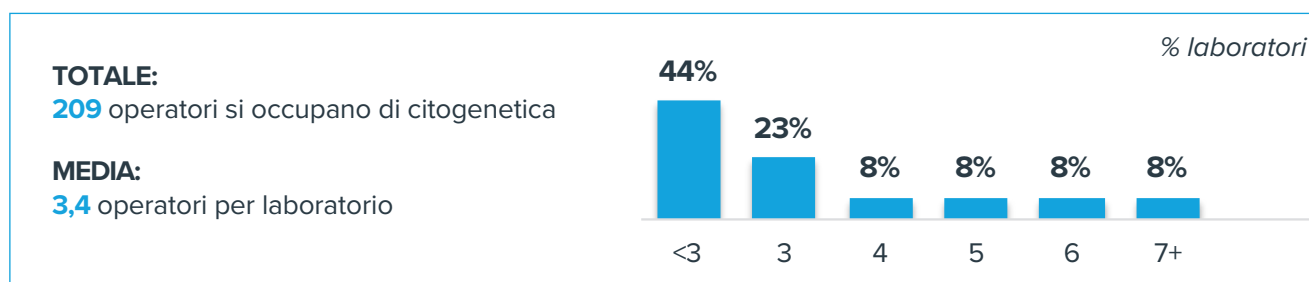
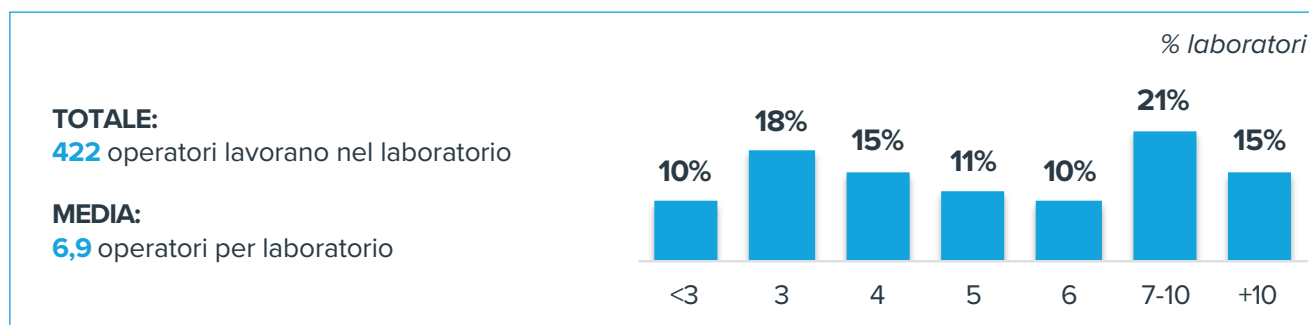
Tipologia di laboratorio in cui si esegue il test FISH per il mieloma multiplo.



Nei 61 laboratori coinvolti lavorano complessivamente 422 operatori – medici e non – di cui circa il 50% (n=209) si occupa di citogenetica e in particolare il 75% (n=157) effettua il test FISH per il MM. Gli operatori che si occupano di eseguire il test FISH nel MM sono mediamente 2,6 per laboratorio (Figura 5).

Figura 5

Operatori coinvolti nel test FISH per il MM nei 61 laboratori intervistati.



Tali operatori di laboratorio coinvolti nella procedura sono nella maggior parte dei casi dei biologi (65%, n=103) e in percentuale minore citogenetisti (11%, n=18), tecnici di laboratorio (10%, n=16), ematologi (6%, n=10) o anatomopatologi (6%, n=10).

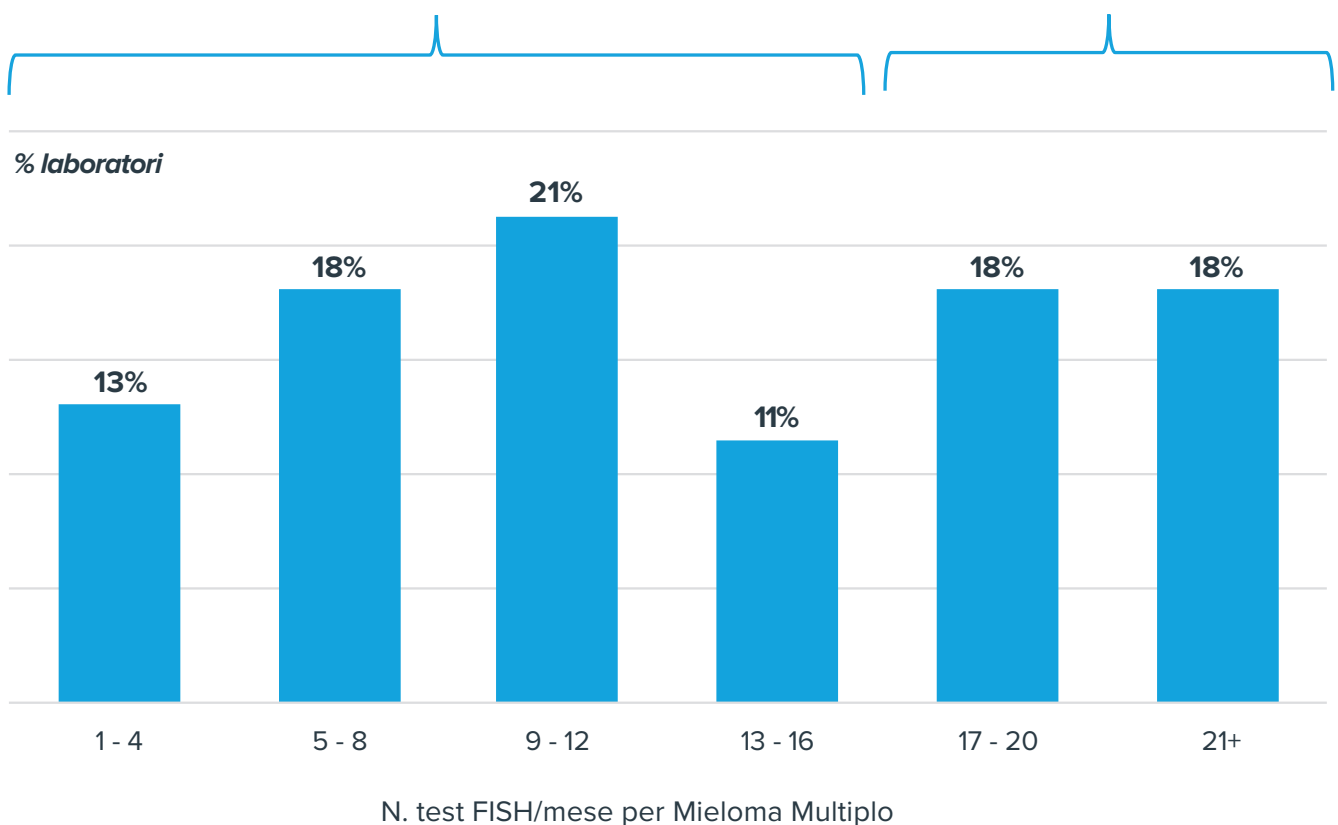
L'UTILIZZO DEL TEST FISH PER IL MIELOMA MULTIPLO NEI LABORATORI DI RIFERIMENTO

Figura 6
Numero dei test FISH mensili per MM effettuati dai laboratori.

Considerando la totalità dei test FISH svolti in un mese all'interno dei laboratori intervistati, il 34% di questi viene effettuato per il MM. In media, sono 16 i test FISH eseguiti per MM ogni mese da ciascun laboratorio, con una forte variabilità tra i diversi laboratori: nel dettaglio, il 36% dei laboratori effettua il 66% del totale test FISH per il MM eseguiti nell'arco di un mese, fenomeno che indica una concentrazione del test nei centri più grandi (Figura 6).

Il 64% dei laboratori
effettua il 34% dei test
FISH per il MM

Il 36% dei laboratori
effettua il 66% dei test
FISH per il MM



Il 35% dei test FISH per MM effettuati dai laboratori vengono richiesti da centri MM esterni alla struttura ospedaliera del laboratorio.

La grande maggioranza dei laboratori intervistati effettua il test FISH per il MM sia alla diagnosi che alla recidiva (89%, n=54). Il test viene invece effettuato solo alla diagnosi nel 10% (n=6) dei laboratori e solo alla recidiva del restante 2% (n=1). In media, il 65% dei test FISH fatti ogni mese in un laboratorio viene effettuato su campioni di pazienti di nuova diagnosi.

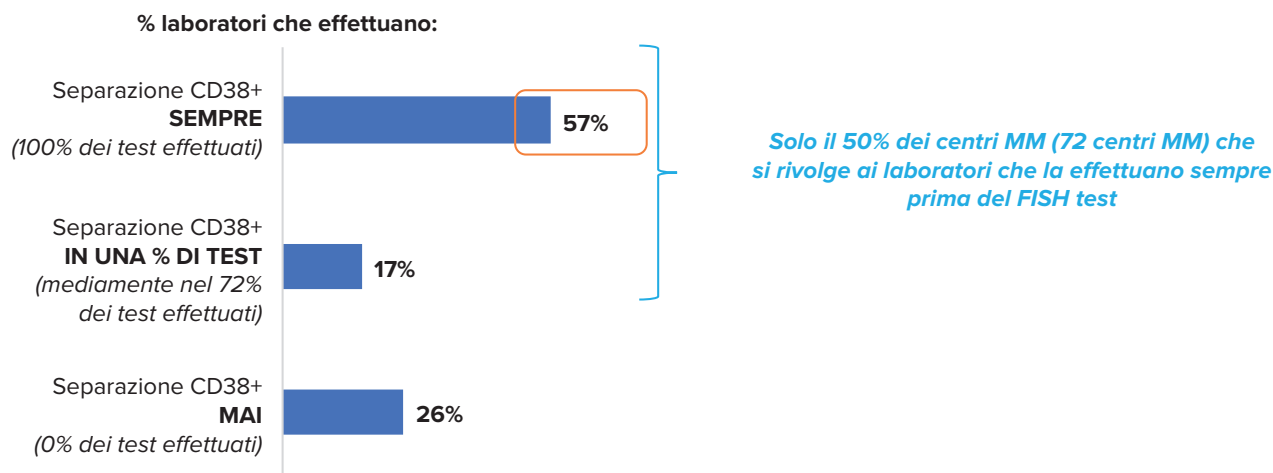
Il 19% dei test FISH effettuati ogni mese fornisce un esito “*high risk*” (HR) dal punto di vista citogenetico, ovvero presenta almeno una alterazione citogenetica tra la traslocazione t4;14, la traslocazione t14;16 e/o la delezione del17p. In conseguenza del fatto che il test FISH è prevalentemente effettuato alla diagnosi, è in fase diagnostica che vengono individuati il maggior numero di pazienti HR (di tutti i test, il 15% risulta HR alla diagnosi e il 4% alla recidiva).

LA SEPARAZIONE DELLE PLASMACELLULE CD38+ E LE VALUTAZIONI CROMOSOMICHE

Figura 7

Laboratori che effettuano la separazione delle plasmacellule CD38+.

Considerando i 61 laboratori di riferimento intervistati, solo il 57% (n=35) effettua sempre la separazione delle plasmacellule prima di eseguire il test FISH mentre il 17% dei laboratori effettua la separazione solo in una selezione di campioni (*Figura 7*). Solo il 50% (72 centri MM) si rivolge a laboratori che effettuano sempre la separazione delle plasmacellule prima del FISH test, il restante 50% dei centri MM si rivolge al 43% di laboratori che non effettuano il test FISH in maniera adeguata.



Le regioni con la quota maggiore di laboratori che dichiarano di effettuare sempre la separazione delle plasmacellule CD38+ risultano essere Friuli e Trentino, Emilia Romagna, Lazio e Lombardia. In queste regioni, il 100% dei laboratori dichiara di effettuare questa procedura (91% in Lombardia). Marche, Campania, Puglia e Sicilia sono le regioni dove si registra la quota minore di laboratori che adottano di routine la procedura di separazione delle plasmacellule (non più di 1 su 3).

Ad oggi, la procedura di separazione delle plasmacellule CD38+ non è ancora ufficialmente rimborsata dal SSN per assenza di codice di rimborso specifico.

L'indagine ha rilevato anche la tipologia di alterazioni cromosomiche caratterizzanti il MM valutate dai laboratori mediante il test FISH. È risultato che il 100% dei laboratori intervistati effettua la valutazione dell'alterazione del17p. L'87% dei laboratori, principalmente localizzati in Veneto, Lombardia, Piemonte


e Valle d'Aosta, Emilia-Romagna, Lazio, Puglia, Sardegna e Sicilia, valuta tutte e tre le seguenti alterazioni: del17p, t (4;14), t (14;16).

Il 54% (n=33) dei laboratori dichiara di far precedere sempre il test FISH dalla separazione delle plasmacellule CD38+ e di valutare sempre tutte e 3 le alterazioni cromosomiche del17p, t (4;14) e t (14;16). Questi 33 laboratori offrono il loro servizio a 68 centri MM, che rappresentano il 48% dei centri MM che hanno partecipato alla survey. Da ciò deriva che ben il 52% di centri MM si rivolge a laboratori che non effettuano o non effettuano sempre la procedura della separazione delle plasmacellule (Figura 8).

Figura 8

Separazione delle plasmacellule CD38+ e valutazione delle alterazioni cromosomiche presso i laboratori intervistati.

SEPARAZIONE DELLE PLASMACELELLE CD38+ E ALTERAZIONI CROMOSOMICHE

| N (%) LABORATORI | | Valuta tutte e 3 le alterazioni cromosomiche del 17p - t (4;14) - t (14;16) | |
|---|---------------------------------------|---|--|
| | | SI TUTTE E 3 LE ALTERAZIONI | NON TUTTE E 3 LE ALTERAZIONI |
|  Effettua la separazione delle plasmacellule CD38+ | SI, EFFETTUANO SEMPRE SEPARAZIONE | 54% dei laboratori a cui afferisce il 48% dei centri MM | 46% dei laboratori a cui afferisce il 52% dei centri MM |
| | NO O NON SEMPRE* FANNO LA SEPARAZIONE | | |

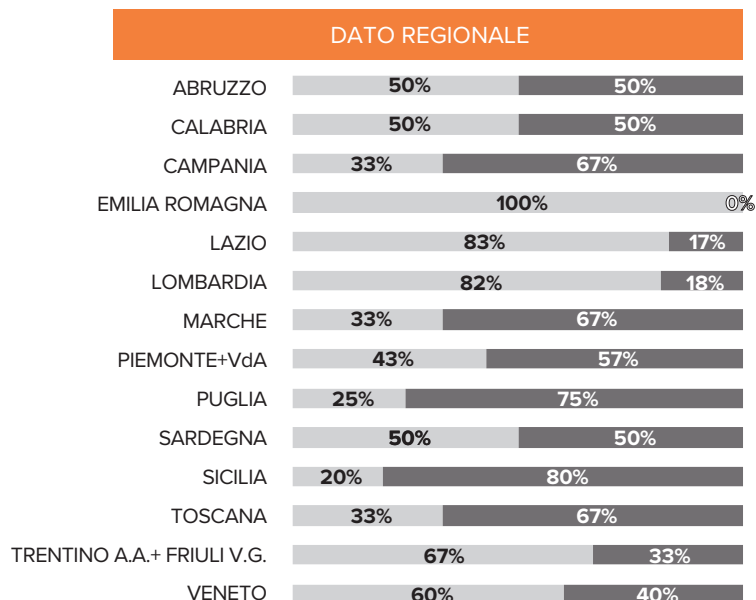
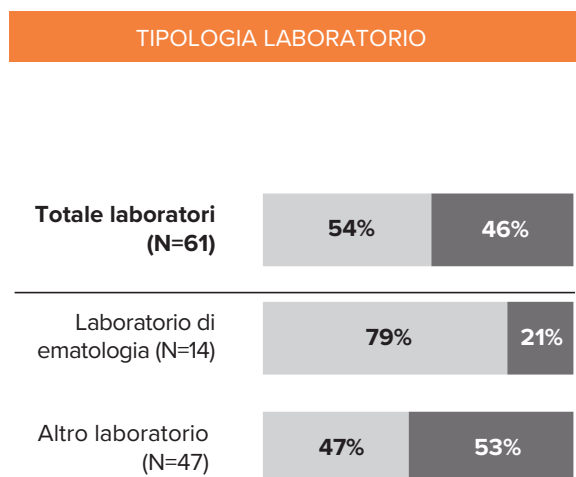
* Non sempre = minore di 100% - in media i laboratori che non effettuano sempre la separazione la effettuano nel 65% dei casi

Mentre poco meno dell'80% dei laboratori interni ai centri che seguono MM, quando effettuano il test FISH lo fanno precedere sempre dalla separazione delle CD38+ e effettuano il test ricercando tutte e tre le alterazioni, nelle altre tipologie di laboratorio si rilevano combinazioni diverse delle due procedure e nel 53% si osserva che la separazione delle plasmacellule o non viene effettuata o viene effettuata solo su una selezione di campioni (Figura 9).

Figura 9

Separazione delle plasmacellule CD38+ e valutazione delle alterazioni cromosomiche in base alla tipologia di laboratorio.

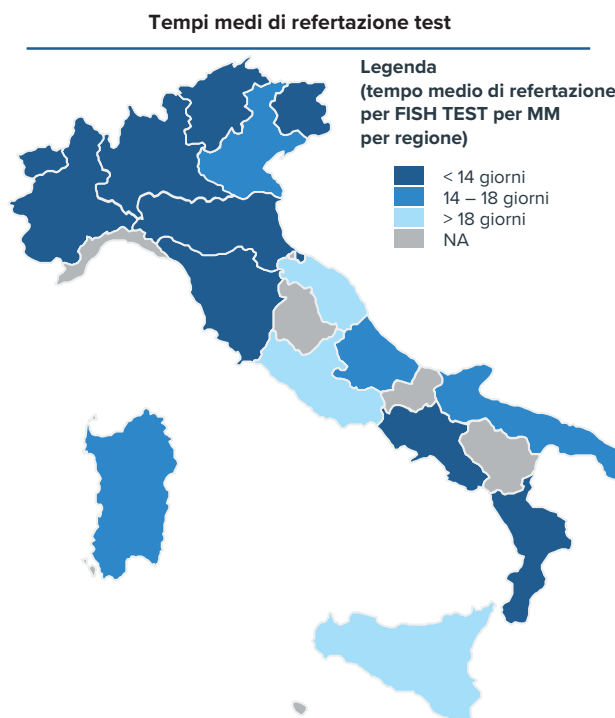
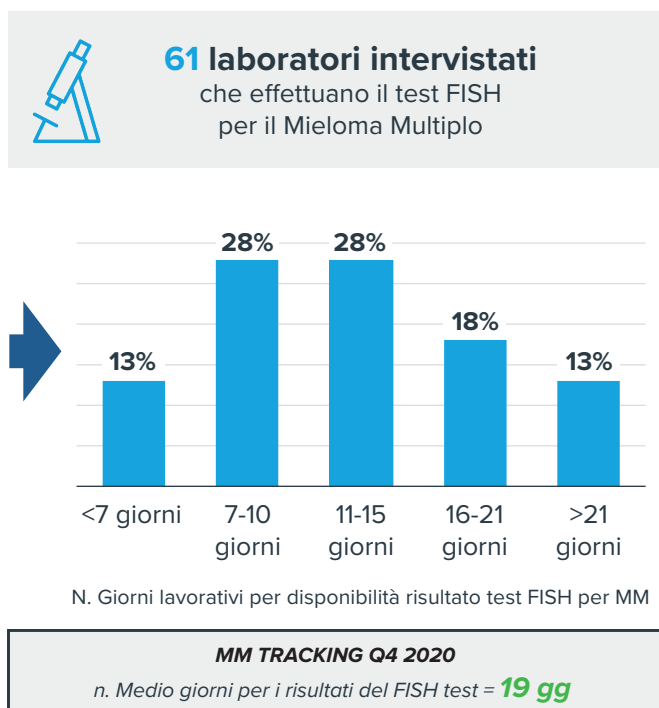
■ Effettua sempre separazione plasmacellule cd38+ + alterazioni cromosomiche del 17p - t (4;14) - t (14;16)
 ■ No o non sempre separazione



MODALITÀ DI UTILIZZO DEL TEST FISH NEL MM

Figura 10
Tempi medi di refertazione del FISH test per il MM.

Mediamente, il tempo che intercorre dalla richiesta del test FISH alla disponibilità del risultato è di 16 giorni lavorativi. In alcune regioni, Marche, Lazio e Sicilia, questo tempo di refertazione risulta aumentato fino ad oltre 18 giorni lavorativi (Figura 10).



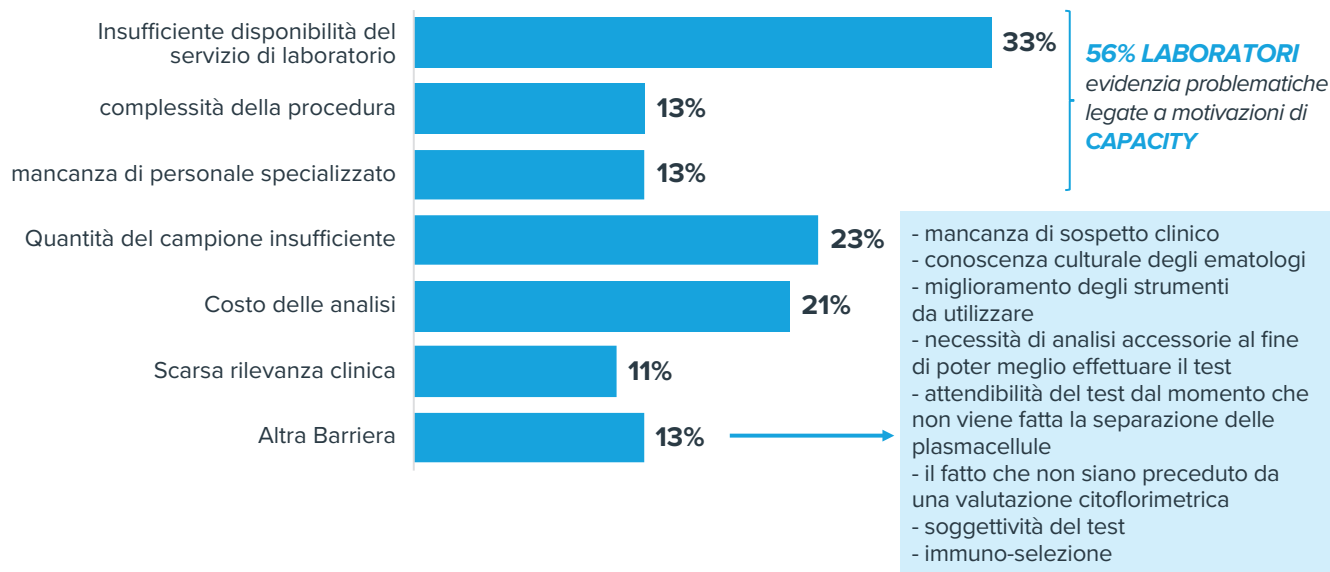
I tempi medi di attesa risultano inferiori quando i centri trattanti MM fanno riferimento al proprio laboratorio interno (tempo medio di attesa 12 giorni, 4 giorni in meno rispetto alla media totale), mentre i tempi medi di refertazione si allungano fino a 21 giorni se il laboratorio di riferimento è fuori dalla regione (minimo tempo di attesa rilevato: 3 giorni lavorativi, massimo tempo di attesa rilevato: 60 giorni lavorativi).

Le principali barriere all'impiego routinario del test FISH per il MM alla diagnosi e alla recidiva sembrano essere principalmente legate alla *capacity* del laboratorio: nel dettaglio, il 33% dei laboratori dichiara insufficiente disponibilità del servizio di laboratorio, il 13% riporta una eccessiva complessità della

procedura, il 13% lamenta la mancanza di personale specializzato (Figura 11). Queste difficoltà sono segnalate in tutte le regioni e in particolar modo in Calabria, Campania e Sicilia, dove una percentuale tra l'80 e il 100% dei laboratori riporta problematiche relative alla *capacity*.

Figura 11

Barriere all'utilizzo routinario del test FISH nel MM.



CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Su 77 laboratori identificati come riferimento per il test FISH, il 79% (n=61) ha collaborato alla survey. Da questa è risultato che un laboratorio effettua mediamente 16 test FISH al mese per il MM, di questi il 65% viene effettuato alla diagnosi e nel 19% dei casi, l'esito è di alto rischio citogenetico.

Non tutti i laboratori che effettuano il test FISH effettuano la separazione delle plasmacellule CD38+ e solo il 57% effettua tale procedura su tutti i campioni analizzati.

L'87% dei laboratori valuta tutte e 3 le alterazioni cromosomiche tra del 17p - t (4;14) - t (14;16) ma è nel 54% dei laboratori che viene effettuata sempre la separazione delle plasmacellule CD38+ e si valutano tutte e 3 le alterazioni cromosomiche del 17p - t (4;14) - t (14;16). A questi laboratori che utilizzano la procedura più adeguata si rivolge il 48% dei centri MM collaboranti – il restante 52% di centri MM si rivolge a laboratori che o non effettuano/non effettuano in tutti i casi la procedura della separazione delle plasmacellule.

Il tempo medio di refertazione del test FISH nel MM è di 16 giorni lavorativi, ma può arrivare fino ad un massimo di 60 giorni.

Il 58% (n=104) dei centri trattanti MM si rivolge a laboratori del territorio regionale esterni alla propria struttura; il 5% (n=10) delle strutture invia i campioni a laboratori di centri MM fuori regione.

Nonostante le linee guida raccomandino di effettuare sempre il test FISH alla diagnosi di MM, i dati raccolti nel primo trimestre del 2021 hanno mostrato che il test FISH è stato richiesto complessivamente per il 72% dei pazienti MM (e di questi, solo nel 71% dei casi il test è stato eseguito con separazione delle plasmacellule - nella quasi totalità dei laboratori con contestuale ricerca delle 3 alterazioni cromosomiche). Ne deriva che poco meno della metà dei pazienti in carico alle strutture ospedaliere per MM è gestito per la patologia non sulla base delle procedure diagnostiche più appropriate. L'esito del test ha influenzato le decisioni cliniche solo nel 35% dei casi.

Questa lacuna diagnostica potrebbe essere influenzata da numerosi fattori. Da un lato vi è la mancanza di una vera e propria “*target therapy*” mirata sulle anomalie citogenetiche. Per questo, l'approccio terapeutico standard può essere modificato sulla base della sensibilità e dell'esperienza del singolo clinico, ma tutte le opzioni terapeutiche rimangono sostanzialmente valide. Di conseguenza spesso il test FISH non viene richiesto, oppure viene richiesto solo su determinati pazienti, principalmente giovani e alla diagnosi (Fonte:

Multiple Myeloma Tracker IQVIA – 1st quarter 2021) ed in questi casi la presenza di un alto rischio citogenetico indirizza verso la procedura di doppio trapianto autologo. Qualora invece il paziente sia non candidabile al trapianto autologo per la sua anzianità o a causa di altri fattori che lo rendono un soggetto fragile, alcuni clinici possono non richiedere il test FISH oppure non ritenere i suoi risultati utili ad indirizzare la scelta terapeutica più appropriata. Altri fattori sono di tipo squisitamente tecnico: come già detto, affinché il test FISH raggiunga la sua massima accuratezza, è necessario che venga eseguito su un campione in cui le plasmacellule CD38+ siano state accuratamente separate dal resto del sangue midollare. Come riportato, la separazione delle plasmacellule CD38+ non viene eseguita in tutti i centri che praticano il test FISH, a causa principalmente della mancanza della strumentazione necessaria. Questo può generare falsi negativi al test FISH ed in generale una minore tendenza del clinico a richiedere il test, qualora gli sia nota questa difficoltà. A tali fattori si aggiungono le problematiche di *capacity* del laboratorio, che sono tra le barriere più citate all'utilizzo routinario del test FISH nel MM, seguite dal costo dell'analisi, dall'insufficiente quantità del campione e da un giudizio di scarsa rilevanza clinica del test.

I suddetti casi possono esitare in una sotto-diagnosi dei soggetti ad alto rischio citogenetico, il che può compromettere l'appropriatezza delle scelte terapeutiche durante tutte le fasi della malattia. Infatti, la disponibilità del dato citogenetico consente ai clinici di avere una conoscenza approfondita dei propri pazienti e fornisce informazioni prognostiche di grande rilievo. A sua volta, questo consente di ottimizzare l'approccio terapeutico con impatti positivi sull'efficienza del percorso di salute.

BIBLIOGRAFIA

- Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371:906–17
- Cardona-Bonavides IJ et al. Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Cells* 2021, 10, 336. <https://doi.org/10.3390/cells10020336>
- Costa LJ, Brill IL, Omel J, Godby K, Kumar SK, Brown EE. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. *Blood Adv*. 2017;1:282–7.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17:27–38.
- Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:519–27.
- Legües ME, Morales P, Valenzuela M, Encina A, Martí MJ, Bascuñán C, Cornejo P, Peña C, Undurraga MS. Características citogenéticas y detección de anomalías de alto riesgo en mieloma múltiple [High risk cytogenetic abnormalities in patients with multiple myeloma]. *Rev Med Chil*. 2019;147(1):61-64. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872019000100061. PMID: 30848766.
- Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373:621–31.
- Offidani, M., Boccadoro, M., Di Raimondo, F. et al. Expert Panel Consensus Statement for Proper Evaluation of First Relapse in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep* 14, 187–196 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00507-x>
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orłowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BG, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2863-9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26240224; PMCID: PMC4846284.
- Rajkumar SV, Moreau P. Decade in review-haematological cancer: advances in biology and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Nov;11(11):628-30. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.172. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25311345.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:7–30.
- Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, Chng WJ, Moreau P, Attal M, Kyle RA, Caers J, Hillengass J, San Miguel J, van de Donk NW, Einsele H, Bladé J, Durie BG, Goldschmidt H, Mateos MV, Palumbo A, Orłowski R. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016 Jun 16;127(24):2955-62. doi: 10.1182/blood-2016-01-631200. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27002115; PMCID: PMC4920674.



BIFE