

2020

2020

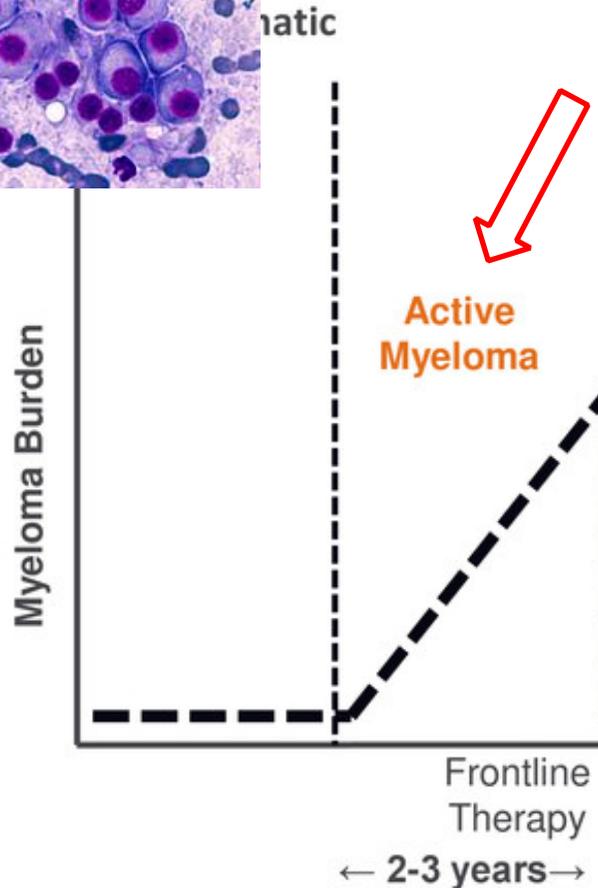
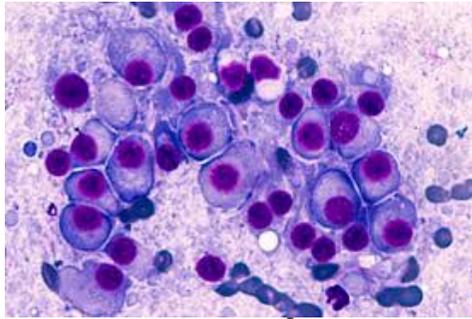


# Progetto Ematologia Romagna

***La biopsia liquida nella definizione di guarigione***

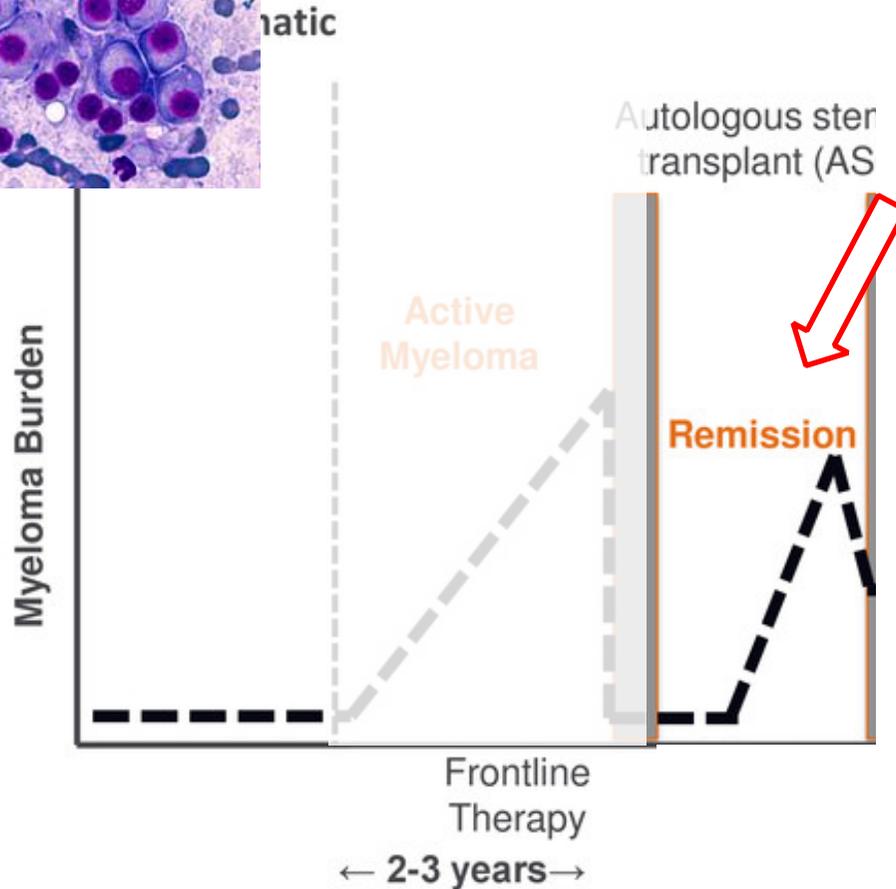
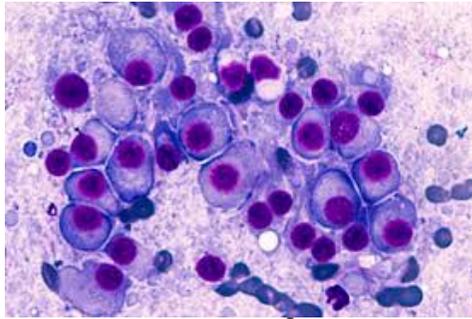
Carolina Terragna

# la dinamica del MM: (1) la *diagnosi*



1. inquadramento **genomico** (FISH e/o metodiche molecolari) => fattori prognostici
2. caratterizzazione **immunofenotipica** => studio citofluorimetrico MRD
3. identificazione **clonotipo** => studio molecolare MRD

# la *dinamica* del MM: (2) la *remissione*

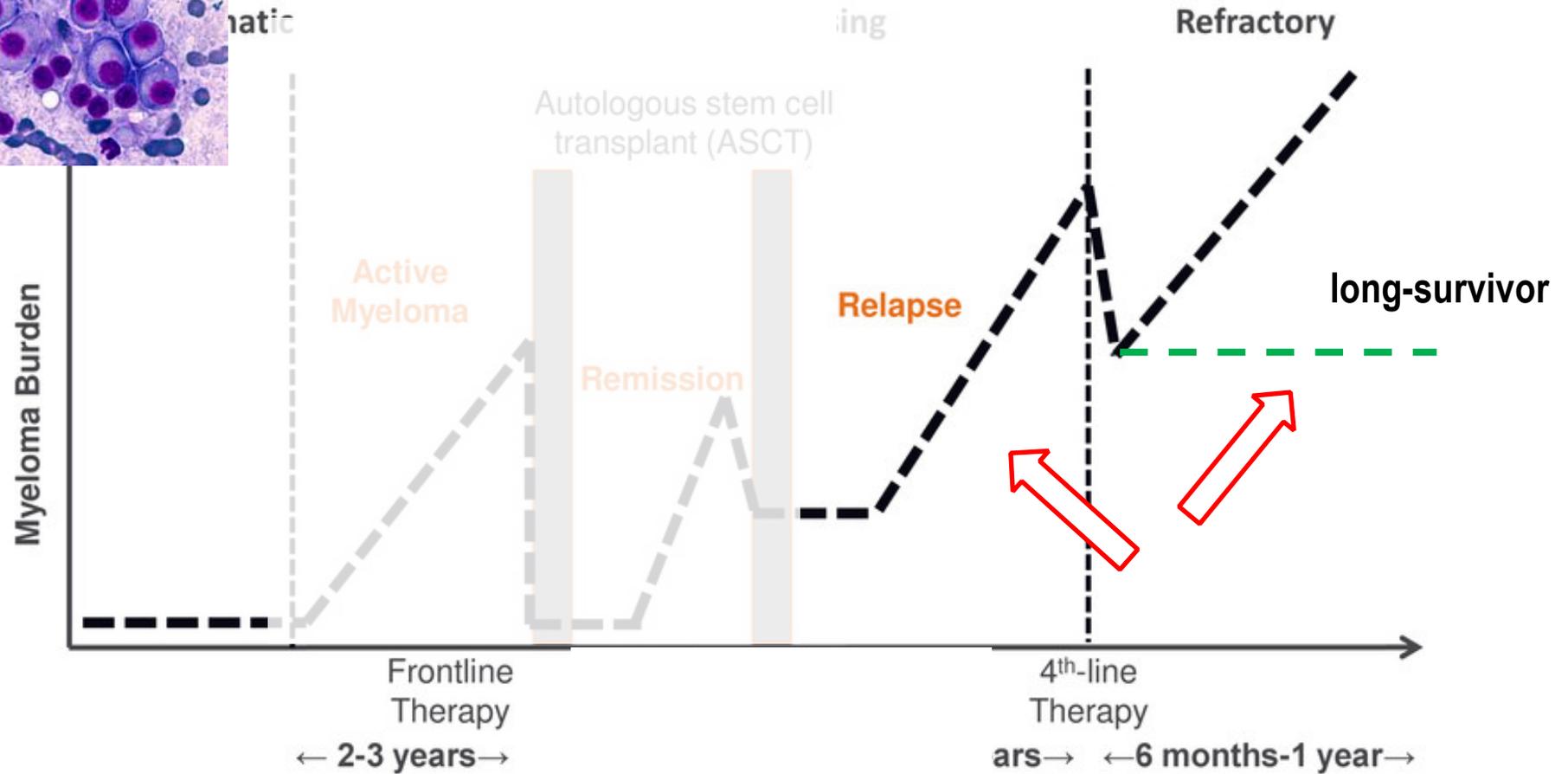
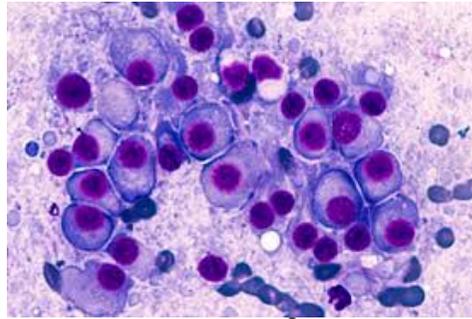


1. monitoraggio MRD  
(citofluorimetria e/o biologia molecolare) => definire fattori prognostici e/o predittivi



2020

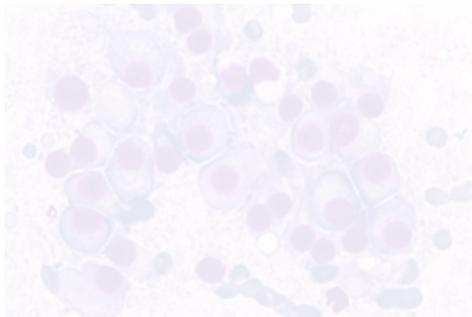
# la *dinamica* del MM: (3) il *follow-up*



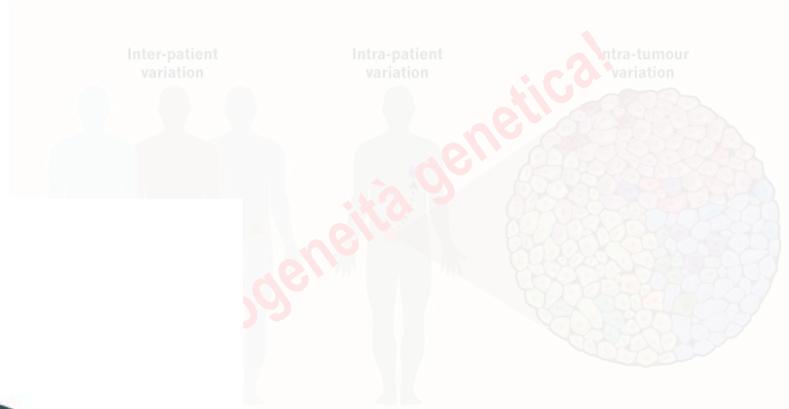


2020

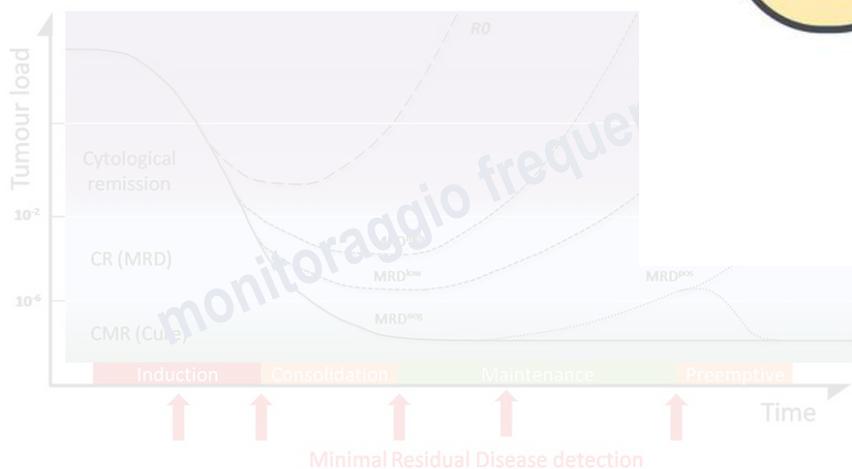
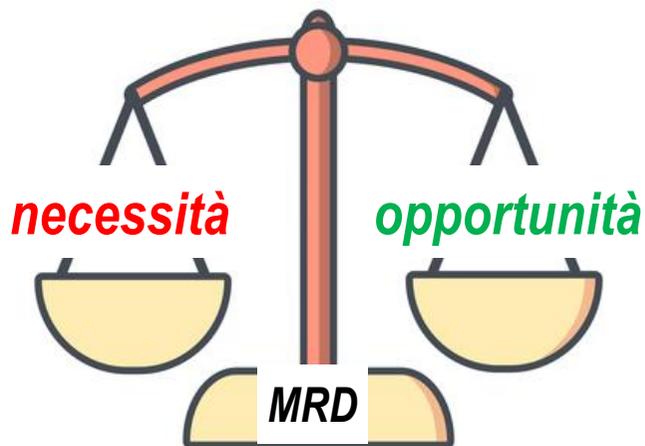
# il monitoraggio del Mieloma Multiplo



è rappresentativo??



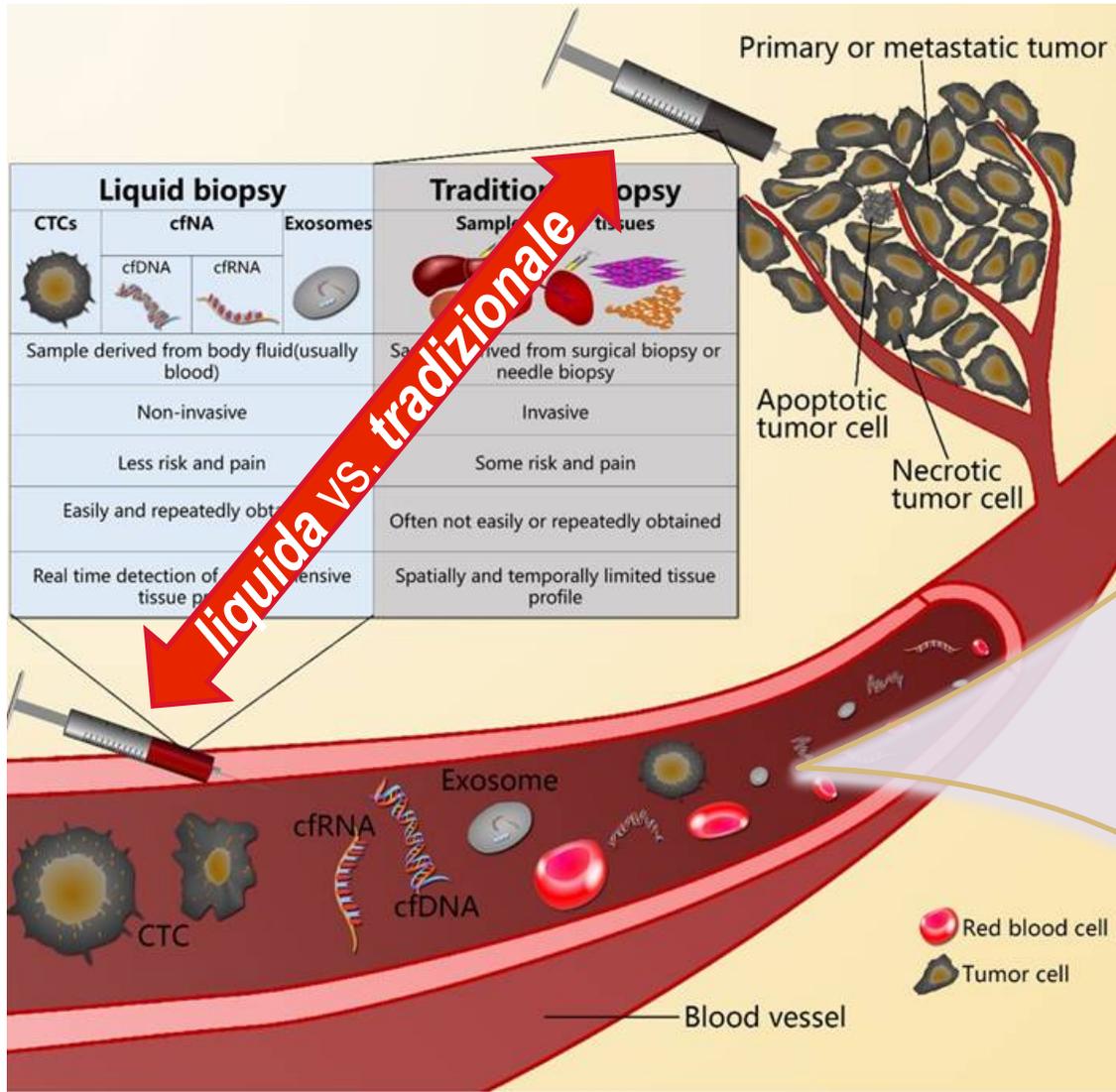
è fattibile??





2020

# cos'è la *biopsia liquida*?

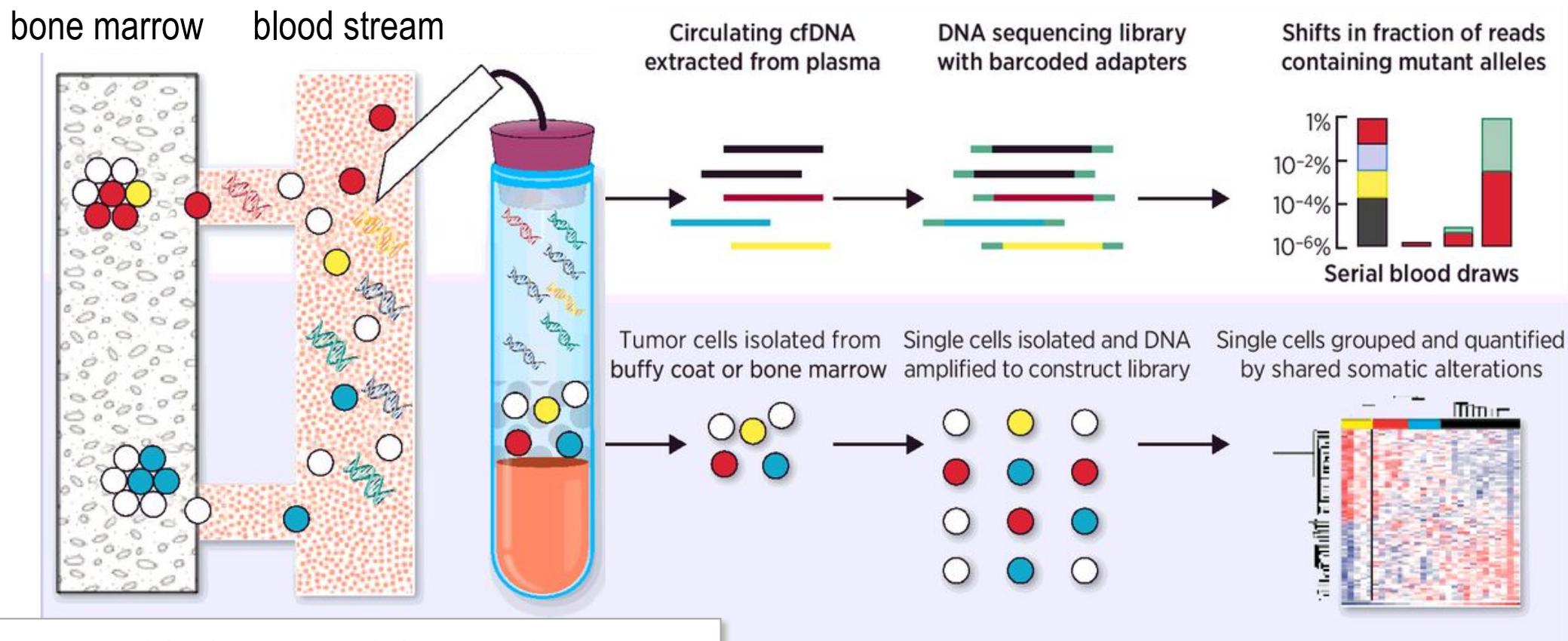


⇒ nelle malattie ematologiche:  
**aspirato midollare vs. plasma da PB**

- ⇒ esosomi e microvescicole
- ⇒ cfDNA
- ⇒ cellule tumorali circolanti
- ⇒ ctRNA
- ⇒ ct-miRNA

Zi-Hao Q. J.Cancer (2018)

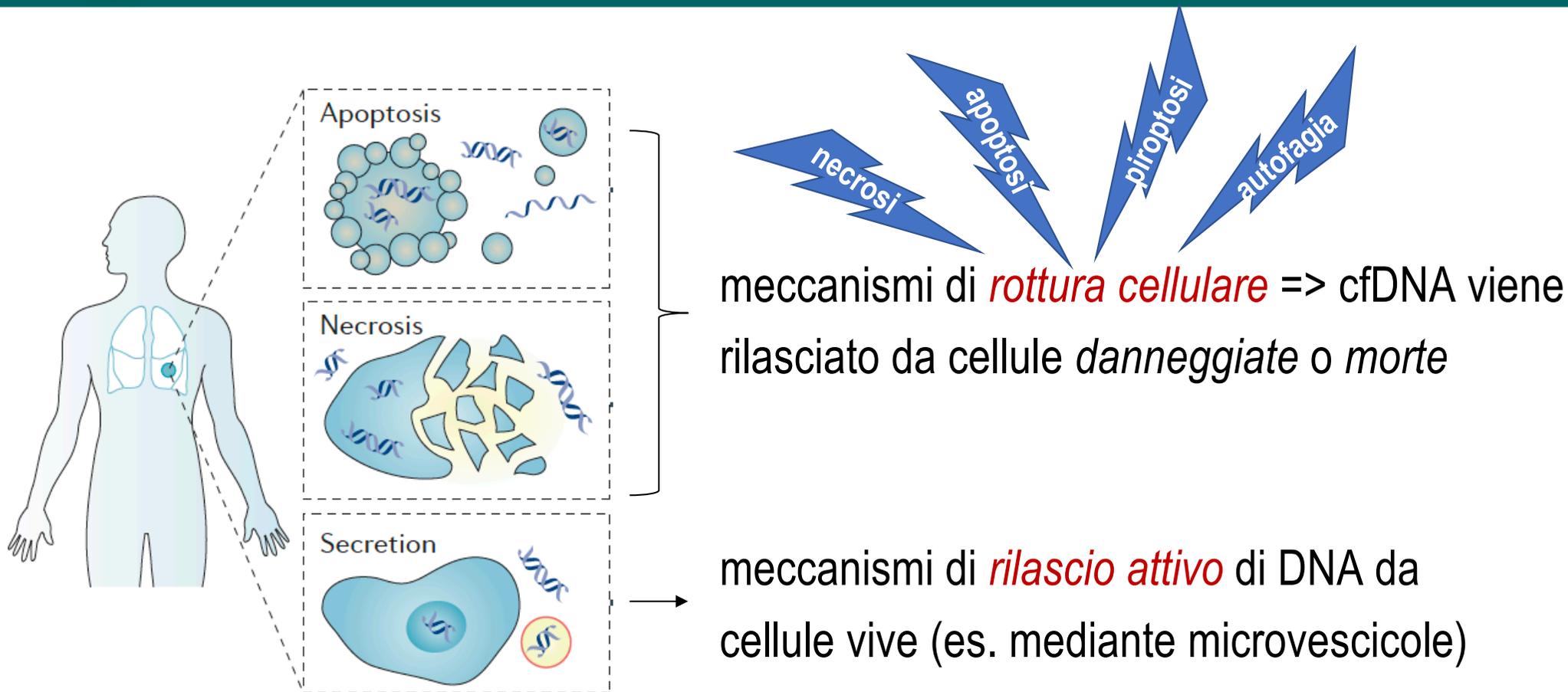
# metodo *semplice e non invasivo*



=> pochissimo materiale genetico ma.....  
 .....rappresentativa di tutte le  
 localizzazioni tumorali

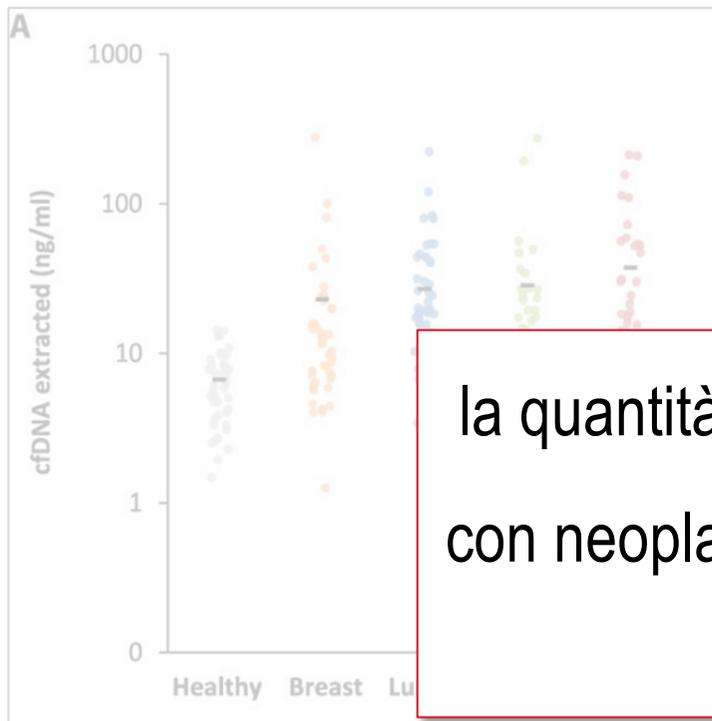
alterazioni clinicamente rilevanti  
*INVISIBILI* nella singola biopsia  
 tradizionale

# DNA libero circolante (cfDNA)



cfDNA => sangue periferico, urine, liquido cerebrospinale, saliva

# le cellule tumorali rilasciano ctDNA



⇒ esistono differenze *QUANTITATIVE* tra il cfDNA di soggetti sani e malati

la quantità *in più* di cfDNA nel plasma di pazienti con neoplasie deriva da cellule tumorali => **ctDNA**

$$\mathbf{ctDNA = 0.1-10\%cfDNA}$$

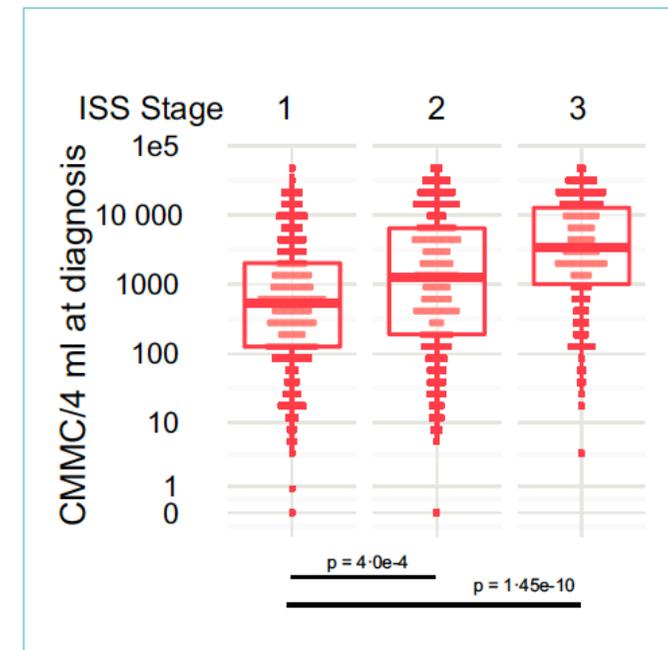
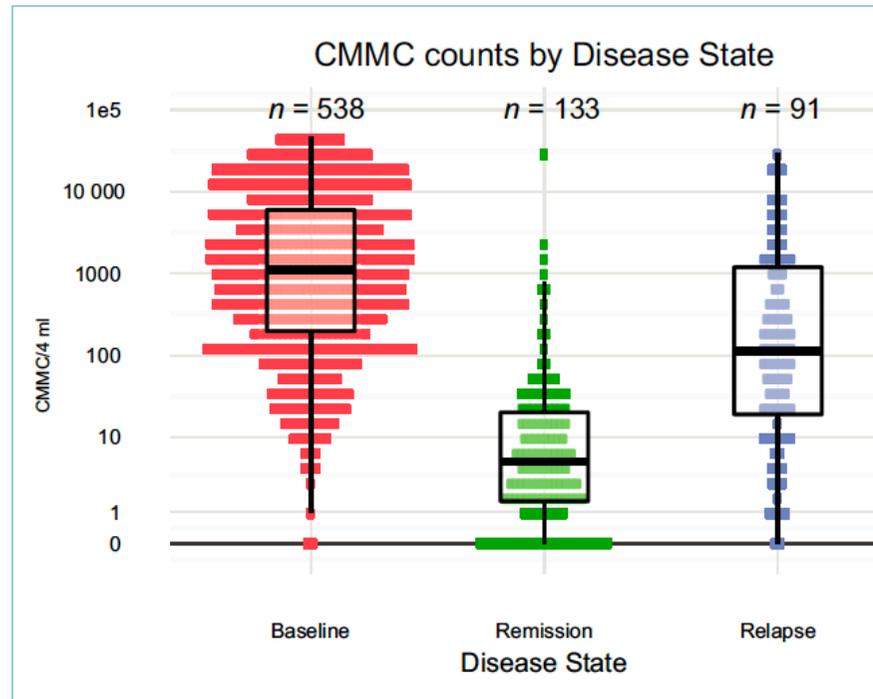


⇒ esistono differenze *QUANTITATIVE* tra le fasi pre-neoplastiche e quelle più avanzate



2020

# circulating MM cells (*CMMC*) & stadio del MM



⇒ esistono differenze *QUANTITATIVE*

- tra le diverse fasi di malattia
- tra stadi diversi della malattia

Fouk B. et al. Br.J.Haematol. (2017)



2020

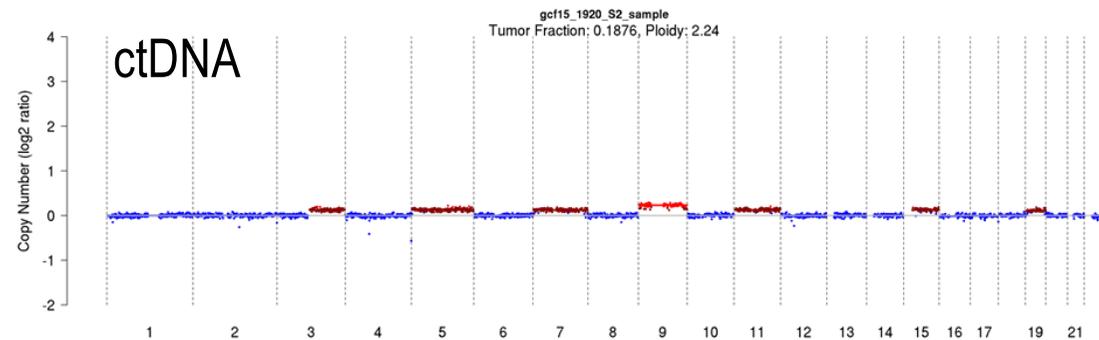
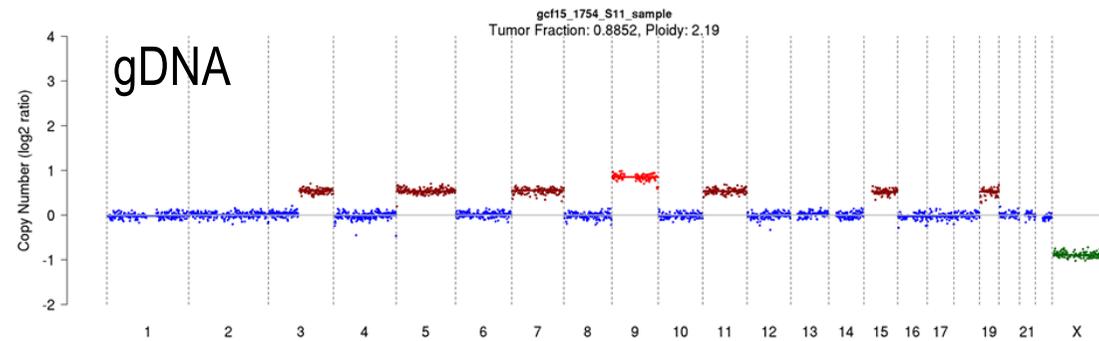
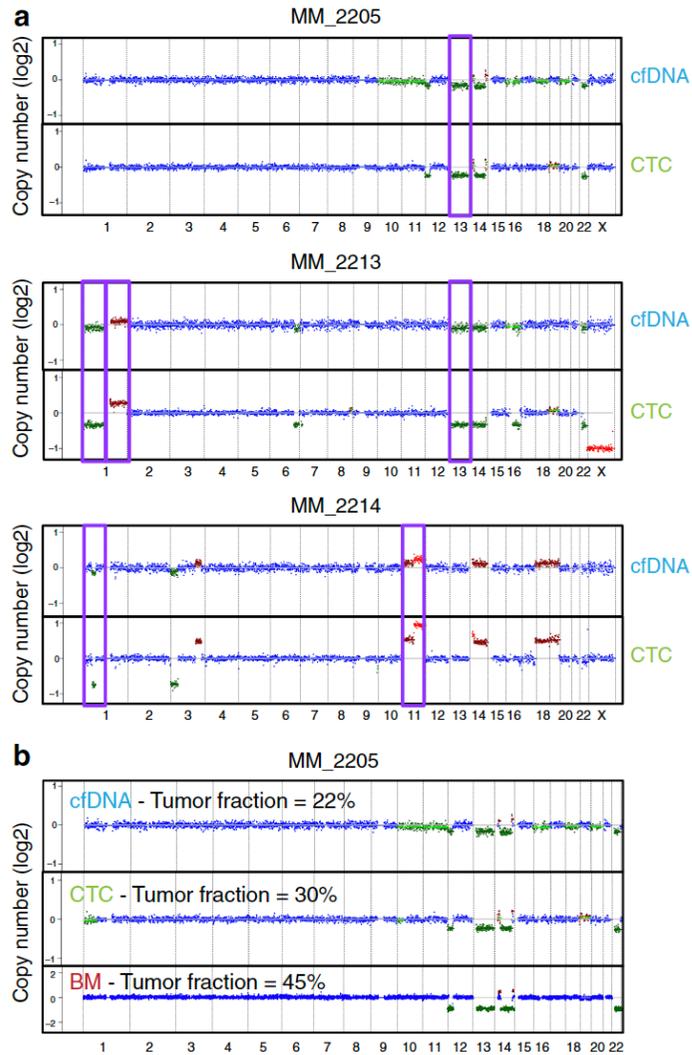
## la *biopsia liquida* per il monitoraggio del MM

⇒ esiste una ***buona correlazione*** tra la presenza di elementi circolanti e la taglia tumorale del MM



2020

# biopsia liquida => (1) è *rappresentativa* delle PC midollari?



Manier S. et al. Nat. Comm.(2018)

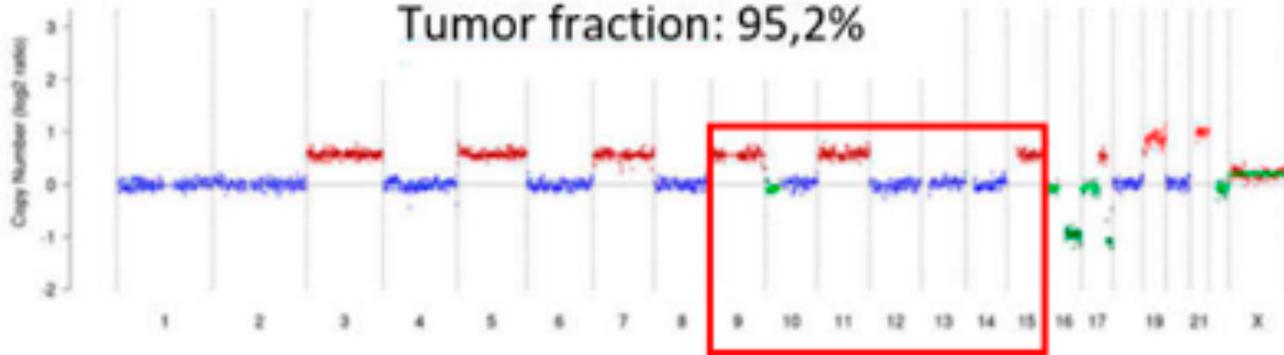


2020

# biopsia liquida => (1) è *rappresentativa* delle PC midollari?

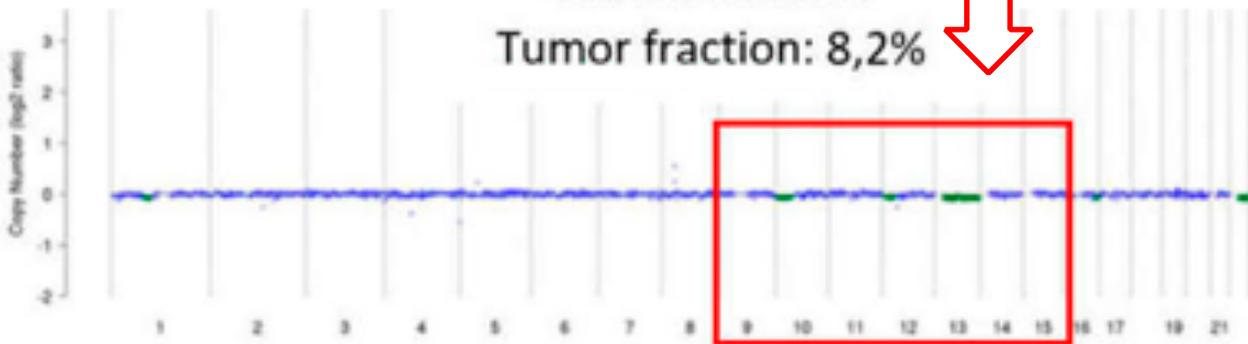
## DNA genomico

Tumor fraction: 95,2%



## DNA circolante

Tumor fraction: 8,2%

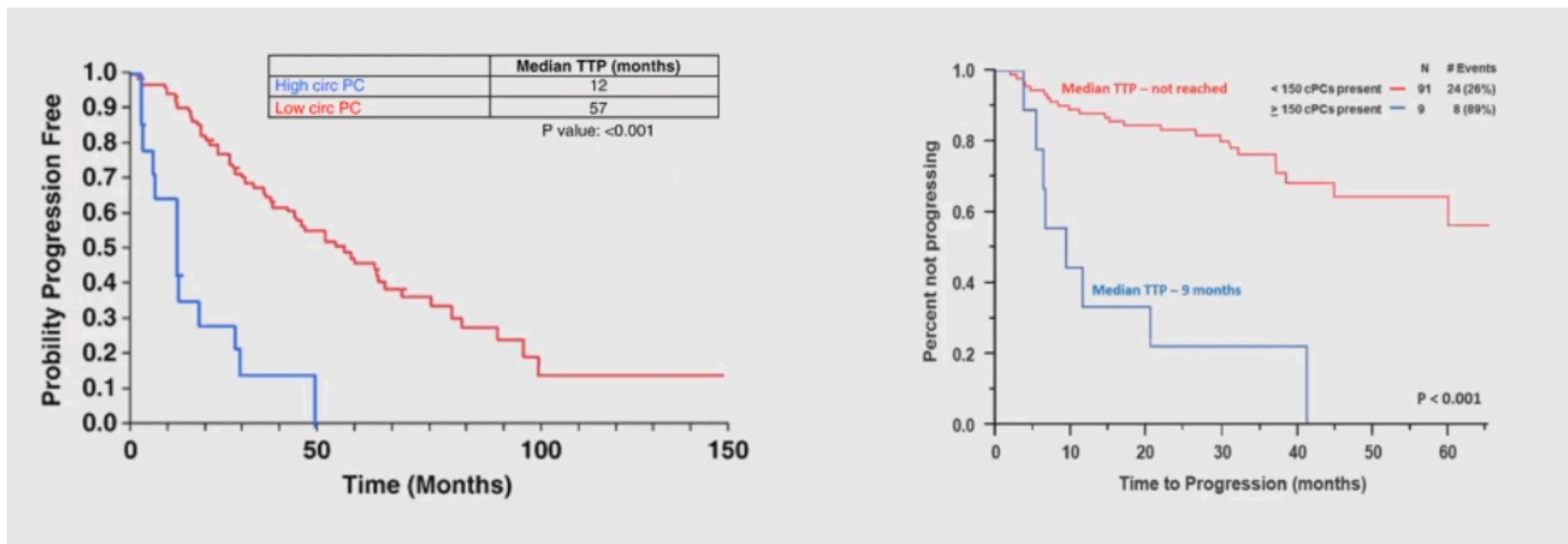


↕ ≠ !!

=> la biopsia liquida è più **INFORMATIVA!!**

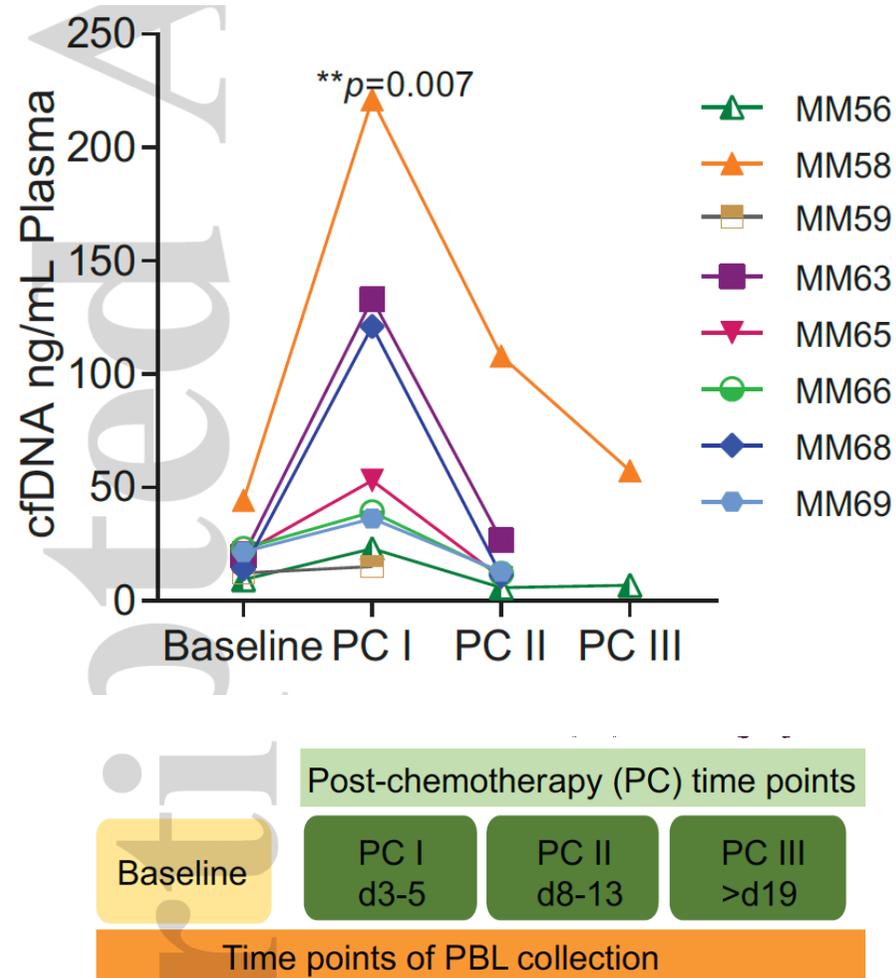
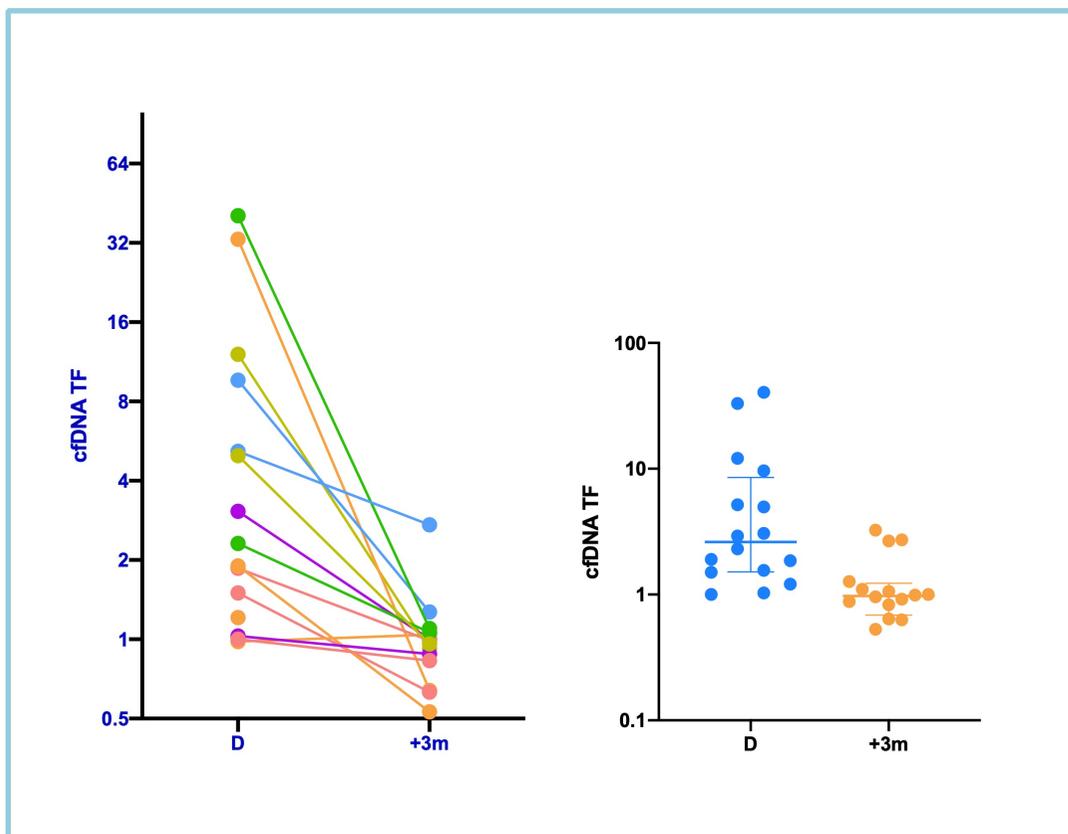
# biopsia liquida => (2) riflette la *dinamica clinica*?

=> numero CMMC correla con la probabilità di progressione in SMM



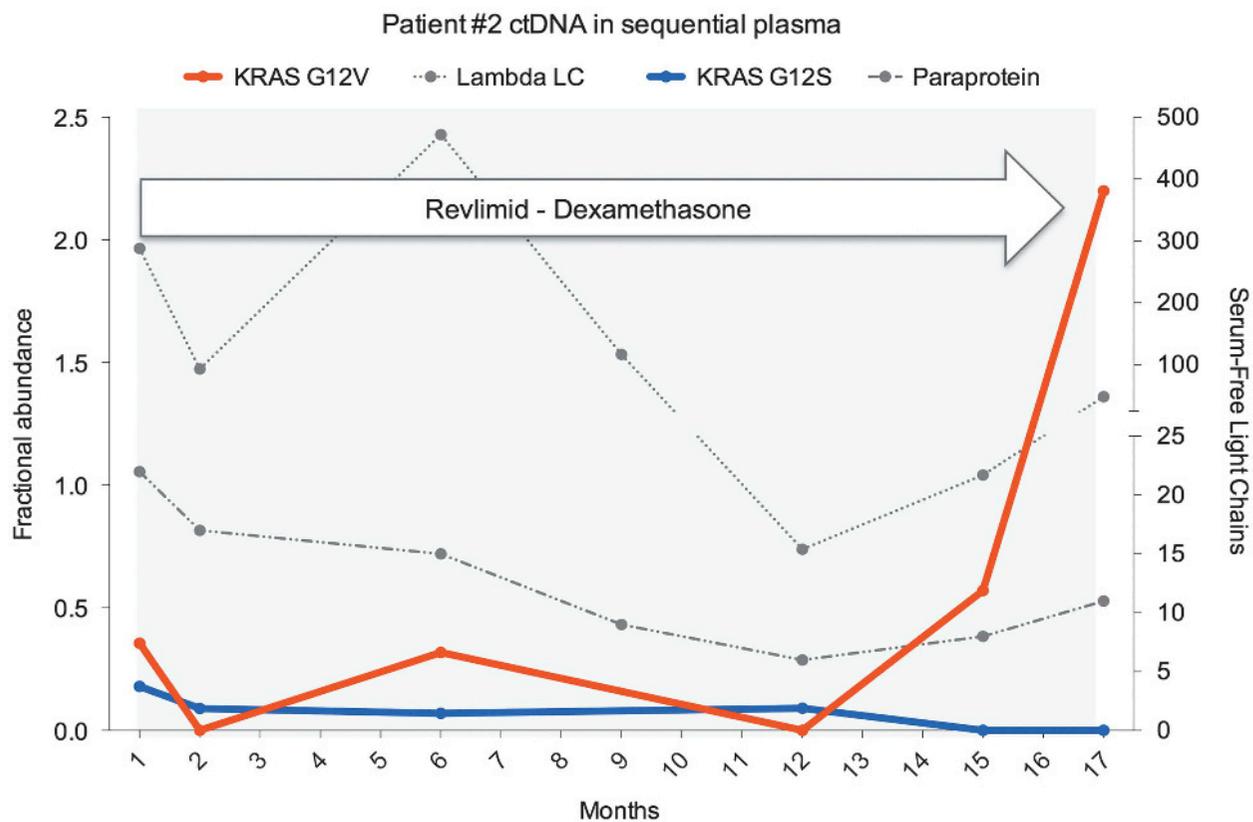
Bianchi G. et al. Leukemia (2013); Gonsalves WI et. al. Leukemia (2017)

# biopsia liquida => (2) riflette la *dinamica clinica*?



Deshpande S. et al. Eur.J.Haematol. (2020)

# biopsia liquida => (2) riflette la *dinamica clinica*?



Mithraprabhu S. et al. Leukemia (2017)

# ctDNA & MRD-NGS (IgH)

42 pazienti con BM & ctDNA => 10 campioni alla diagnosi => MRD-NGS (Adaptive)  
 37 campioni follow-up

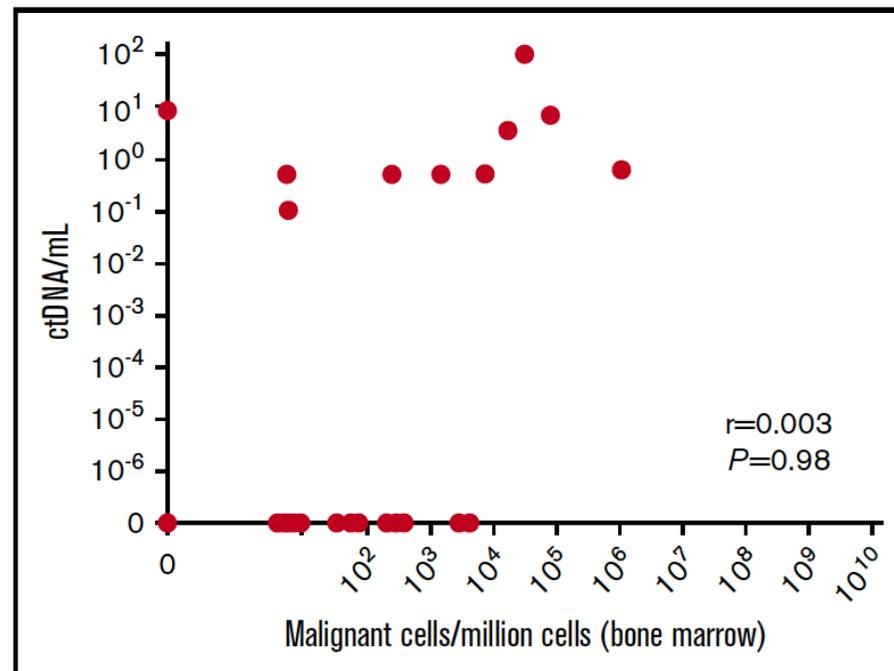
**Table 1. Comparison of MRD status obtained in plasma and in bone marrow**

	Plasma MRD positive	Plasma MRD negative	Total
Bone marrow MRD positive	10	16	26
Bone marrow MRD negative	1	9	10
Total	11	25	36

NPV<sub>plasma</sub>, negative predictive value; PPV<sub>plasma</sub>, positive predictive value

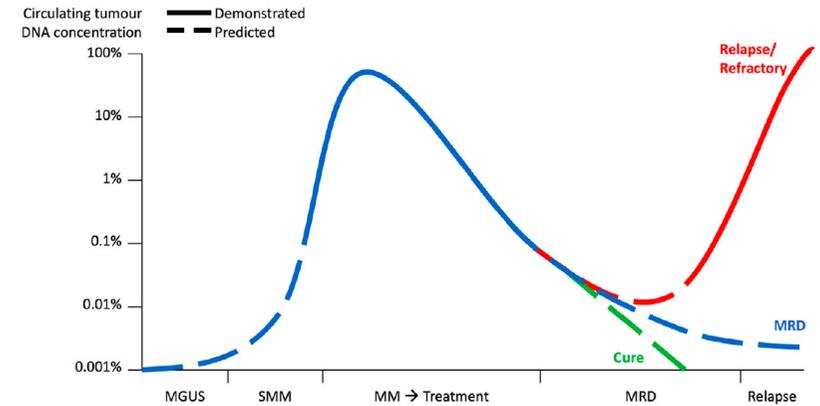
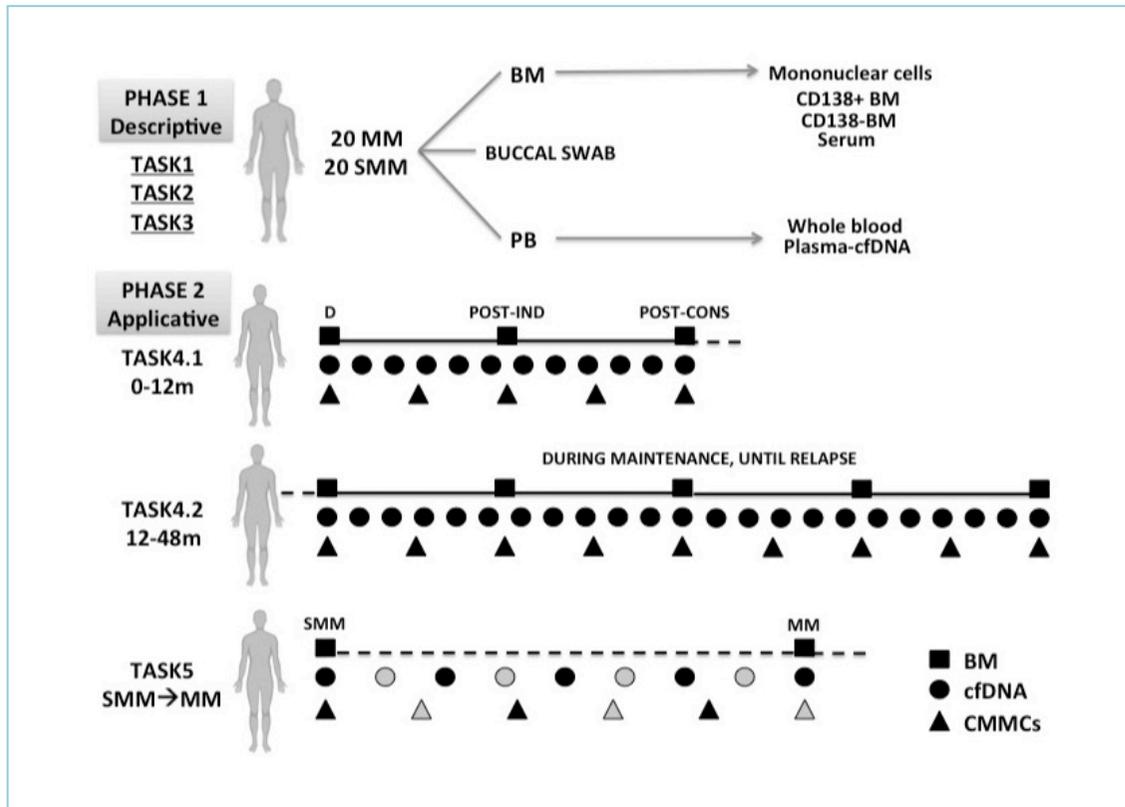
**Key Points**

- There is **no correlation** between ctDNA and bone marrow for MRD by NGS using only immunoglobulin gene rearrangements in myeloma patients.



## AIRC IG2019

«*StreaMMing: the dynamics of Multiple Myeloma minimal residual disease in the peripheral blood stream*»



- 30 MM & 2 SMM
- cfDNA & CMMC
- ULP-WGS alla diagnosi e a +3 mesi
- riduzione TF a 3 mesi dall'inizio della terapia



## conclusioni

1. molte evidenze sperimentali => la biopsia liquida potrebbe rappresentare una **valida alternativa** per il monitoraggio delle dinamiche della malattia residua nel MM:
  - ✓ biopsia liquida è **rappresentativa** delle PC midollari (più **informativa**?)
2. definizione di **nuove modalità** per il monitoraggio:
  - ✓ nuovi **time-points**?
  - ✓ nuovi approcci analitici

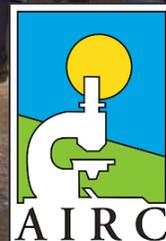


2020

*grazie!*

Carolina Terragna  
 Marina Martello  
 Enrica Borsi  
 Vincenza Solli  
 Andrea Poletti  
 Silvia Armuzzi  
 Ilaria Vigliotta  
 Barbara Taurisano

Elena Zamagni  
 Paola Tacchetti  
 Lucia Pantani  
 Katia Mancuso  
 Serena Rocchi  
 Ilaria Rizzello  
 Michele Cavo



**BOLOGNA A.I.I.**  
 ASSOCIAZIONE ITALIANA CONTRO LE LEUCEMIE-LINFOMI E MIELOMA  
 SEZIONE DI BOLOGNA ONLUS

