



Linee guida

MIELOMA

Edizione 2017

Aggiornamento 27 ottobre 2017



Coordinatore	Graziella Pinotti	Oncologia Medica ASST-SETTELAGHI Varese
Segretario	Ilaria Proserpio	Oncologia Medica ASST SETTELAGHI Varese
Estensori	Sara Bringhen	Myeloma Unit Division of Hematology University, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino
	Claudio Chini	Oncologia Medica ASST SETTELAGHI Varese
	Silvia Mangiacavalli	U.O Ematologia IRCCS- Fondazione Policlinico S. Matteo - Pavia
	Cecilia Olivares	Ematologia ASST SETTELAGHI- Università dell'Insubria - Varese
	Francesca Patriarca	Clinica Ematologica e Centro Trapianti - Azienda Ospedaliera Universitaria - Udine
	Maria Teresa Petrucci	Ematologia - Università La Sapienza - Roma
	Franco Silvestris	U.O. Oncologia Medica Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico - Bari
	Lucilla Tedeschi	UOS Dipartimento di Ematologia, U.O. Oncologia Medica - A. O. S. Carlo Borromeo - Milano
	Elena Zamagni	Medicina Specialistica e Diagnostica Sperimentale - Istituto di Ematologia "Seragnoli" - Università - Bologna
Revisori		SIE

Indice


1. Figure	7
2. Epidemiologia	17
3. Inquadramento diagnostico.....	17
3.1 Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS).....	19
3.2 Plasmocitoma solitario.....	19
3.3 MM asintomatico.....	20
3.4 MM sintomatico	21
4. Mieloma multiplo sintomatico: trattamento	27
5. Criteri di risposta alla terapia.....	27
6. Terapia di prima linea in pazienti con età > 65 anni, non candidabili a terapie intensificate	29
6.1 Terapia con talidomide e/o bortezomib in associazione	29
6.2 Terapia con lenalidomide in associazione	30
6.3 Terapia con bendamustina in associazione ai nuovi farmaci.....	31
6.4 Trapianto autologo a ridotta intensità di condizionamento.....	32
7. Terapia di prima linea nei pazienti < 65-70 anni, candidabili a trapianto autologo di cellule staminali.....	38
7.1 Terapie di induzione pre-trapianto	38
7.2 Terapie di consolidamento e mantenimento post-trapianto	42
7.3 Terapia ad alte dosi con supporto di progenitori emopoietici autologhi	44
7.3.1 Mobilizzazione di cellule staminali periferiche	45
7.3.2 Singolo vs Tandem	45
7.3.3 Regime di condizionamento	46
7.4 Trapianto allogenico	46
8. Mieloma Multiplo recidivato o refrattario.....	51
8.1 Definizione di malattia recidiva/refrattaria	51
8.2 Trattamento	51
9. Terapie di supporto e management delle tossicità correlate alla terapia.....	56
9.1 Malattia ossea	56
9.1.1 Terapia medica	56
9.1.2 Radioterapia	58
9.1.3 Chirurgia	59
9.2 Ipercalcemia	59
9.3 Sindrome da iperviscosità	60
9.4 Infezioni ricorrenti.....	60
9.5 Insufficienza renale.....	61
9.6 Anemia.....	62
9.7 Trombosi.....	62
10. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE	67

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze è stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico alla fine di ogni linea guida).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE come metodo per la sola valutazione della qualità delle evidenze suddivisa in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA*.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l’importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

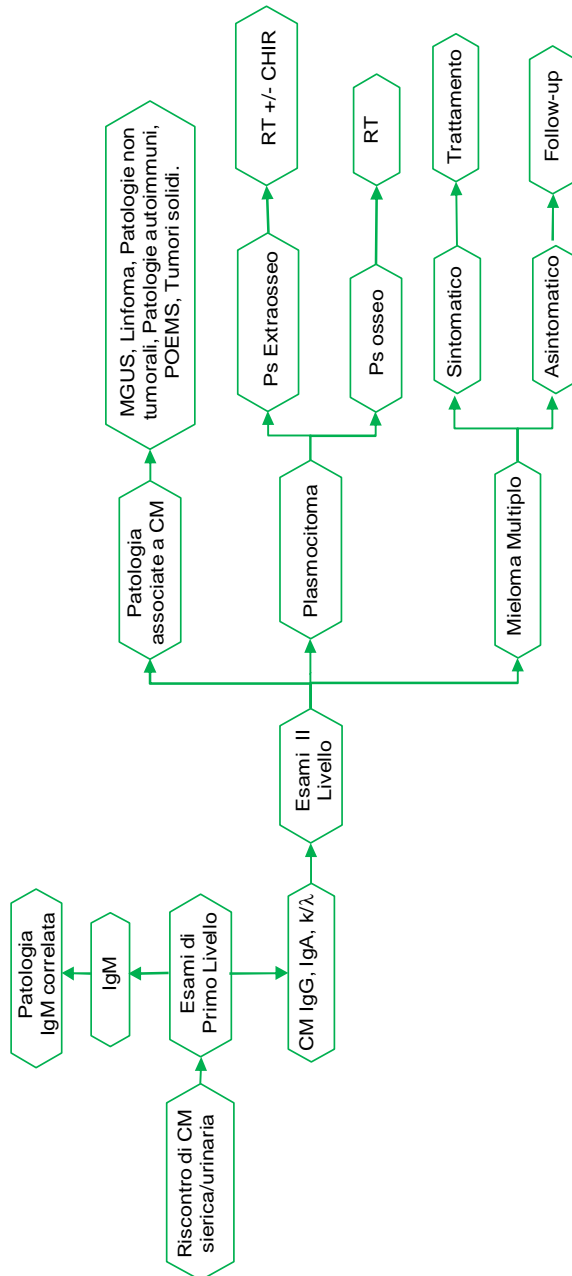
SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

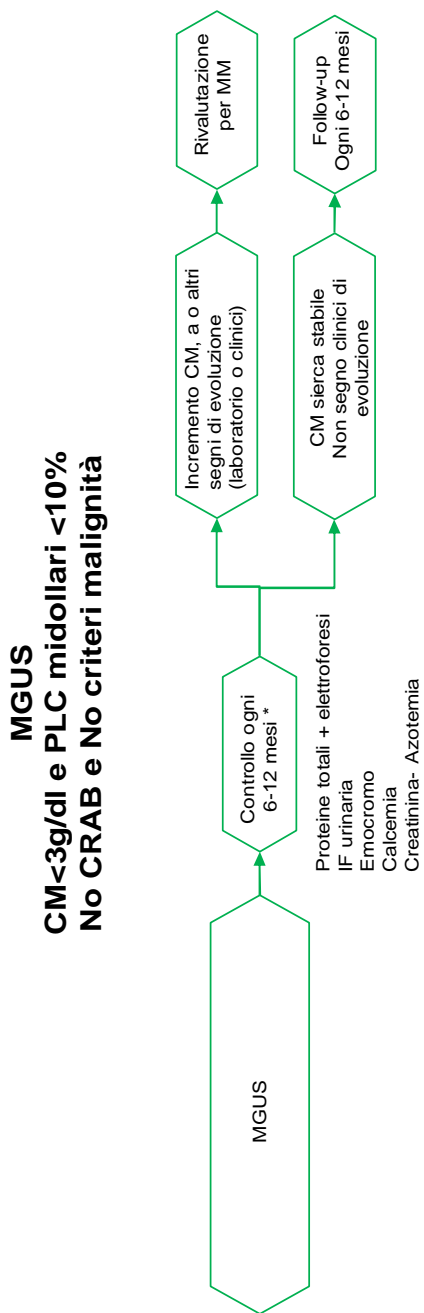
GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE.

1.Figure

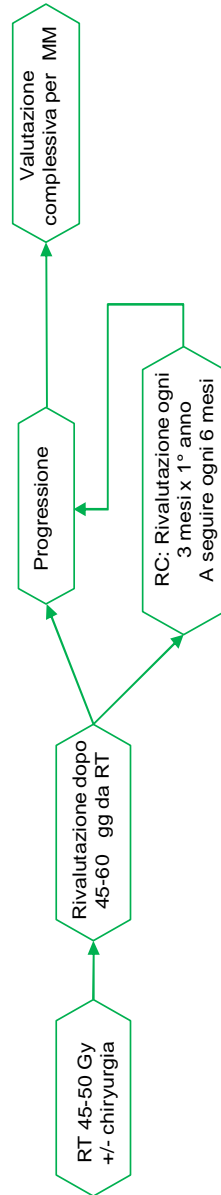
DIAGNOSI





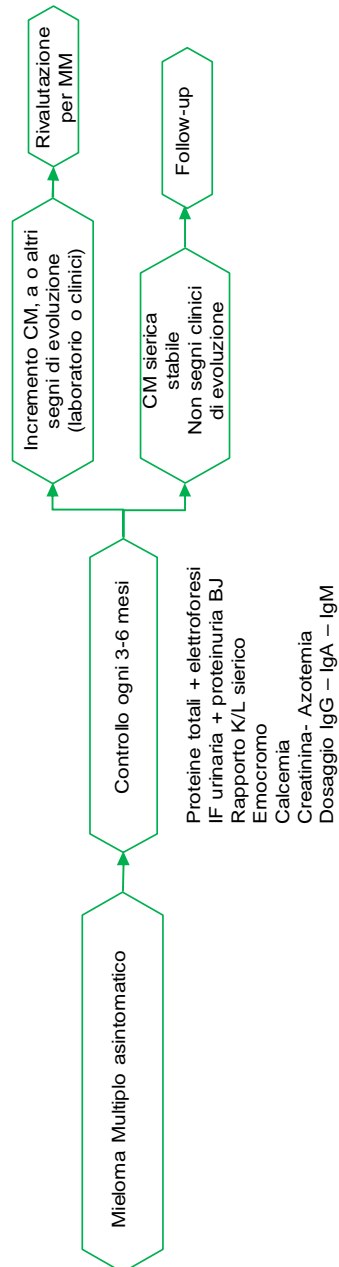
* Se proteinuria, escludere amiloidosi
Se neuropatia escludere POEMS

**PLASMOCITOMA Osseo o Extraosseo
(BOM e Aspirato midollare: negativi - No segni CRAB)**

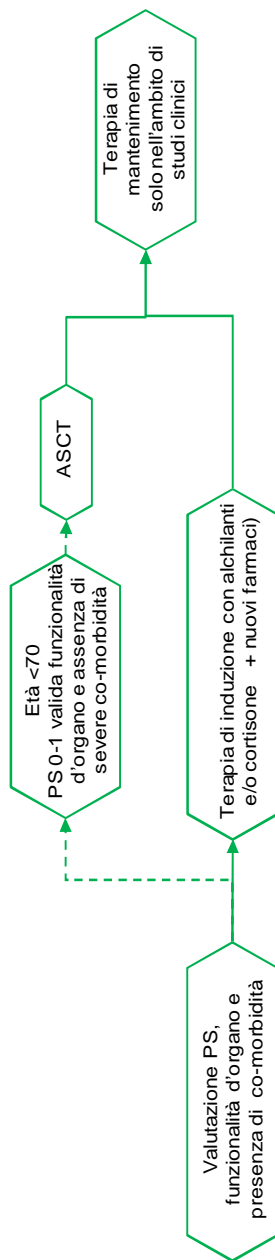


Emocromo, Proteine totali + Elettroforesi, Immunofissazione sierica ed urinaria, Proteinuria BJ
 creatinina azotemia, (LDH e B2microglobulina)
 Controllo radiologico (se positivo all'esordio esordio) annualmente o ove sospetto di progressione
 Valutazione midollare ove sospetto di progressione

**MIELOMA MULTIPLO ASINTOMATICO
(CM > 3 g/dl e PLC midollari > 10<59%
No CRAB e no criteri di malignità**



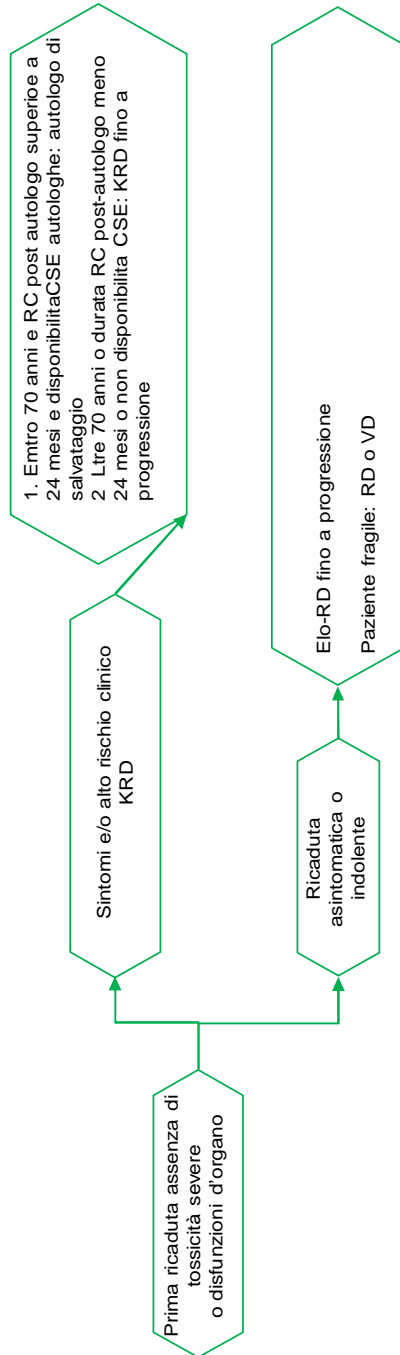
PAZIENTE CON MM ALL'ESORDIO, ETA' > 65-70 ANNI, SINTOMATICO SECONDO CRITERI CRAB, NON CANDIDATO A TERAPIA ADA ALTE DOSI (ASCT)



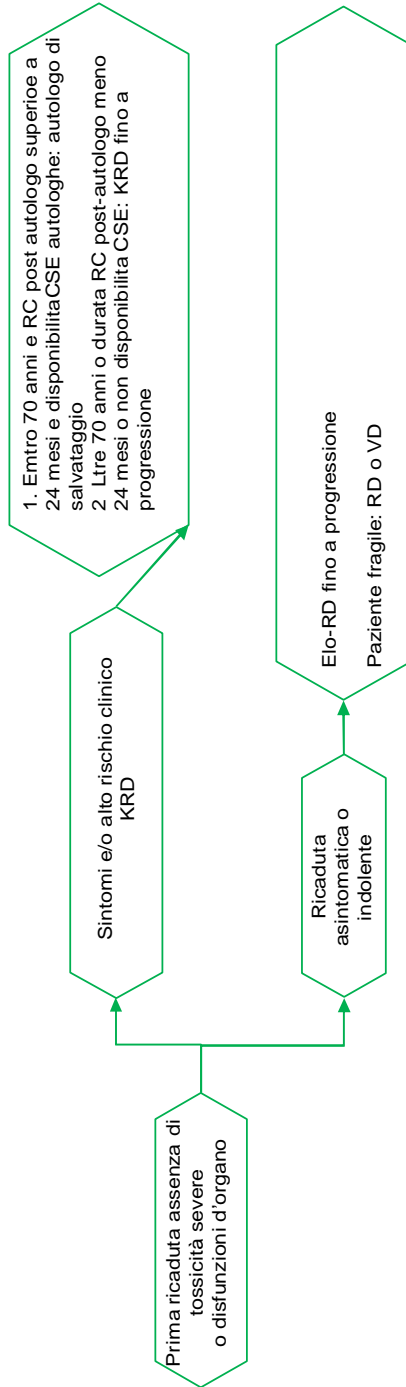
Se IRA o progressi eventi tromboembolici, preferibile schemi con Bortezomib

Se > 75 anni, considerare riduzione dose Talidomide e steroide, con Bortezomib settimanale

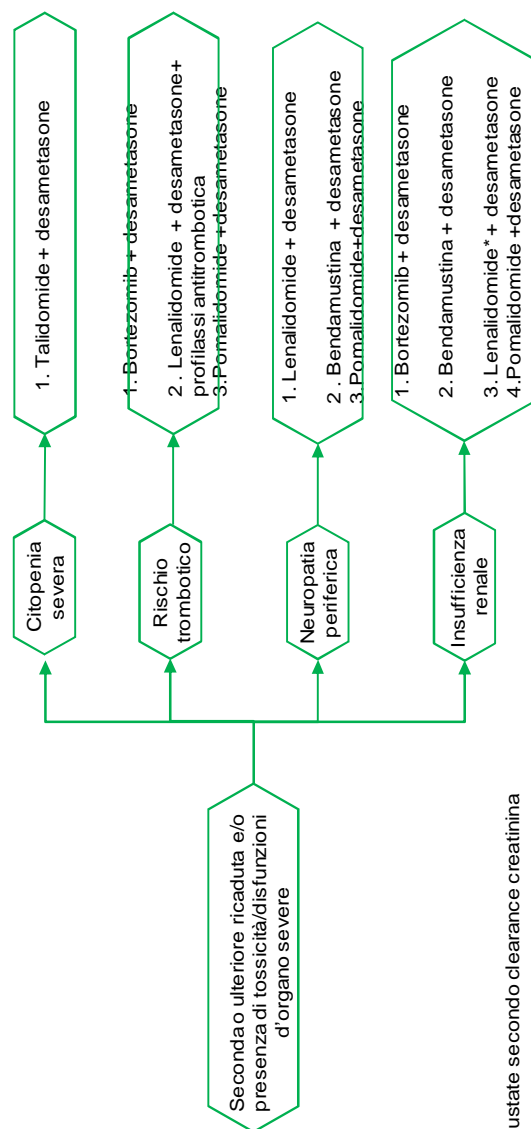
**PRIMA RICADUTA
ASSENZA DI TOSSICITÀ SEVERE O DISFUNZIONI D'ORGANO**



**PRIMA RICADUTA
ASSENZA DI TOSSICITÀ SEVERE O DISFUNZIONI D'ORGANO**

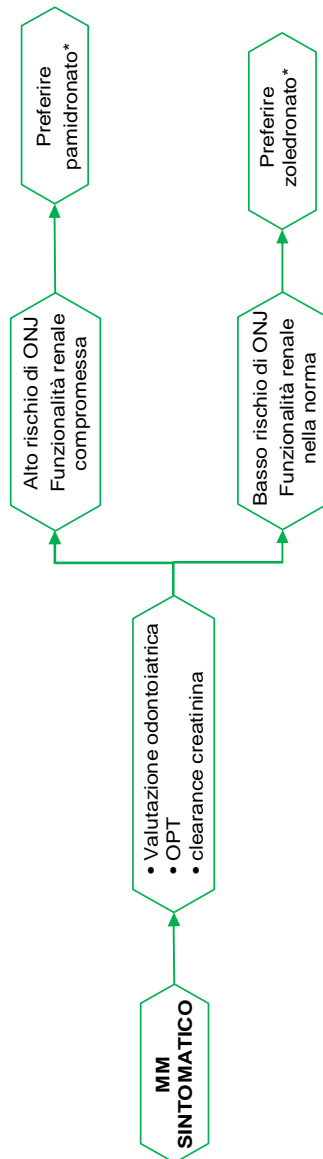


MIELOMA MULTIPLO SECONDA O ULTERIORE RICADUTA E/O PRESENZA DI TOSSICITÀ/DISFUNZIONI D'ORGANO SEVERE



- Dosi aggiustate secondo clearance creatinina
- Oltre la 3 ricaduta già trattata con inibitori del proteasoma e immunomodulatori:
 - 1 compliance a terapia in DH: daratumumab
 - 2 preferenzia per terapia orale: pomalidomide + desametasone
 - 3 Paziente fragile: terapia palliativa

MALATTIA OSSEA



La prosecuzione con bisfosfonati oltre due anni deve essere valutata in relazione a:

- 1) estensione del danno scheletrico;
- 2) rischio di ONJ;
- 3) deterioramento della funzionalità renale

2. Epidemiologia

Il Mieloma Multiplo (MM) è una neoplasia caratterizzata dalla proliferazione di un clone di plasmacellule neoplastiche. Le plasmacellule si accumulano a livello midollare e producono immunoglobuline tutte dello stesso tipo (componente monoclonale, CM). Le cause del MM non sono note e la sua patogenesi è sostenuta da complessi biologici ancora in via di definizione. Esistono sporadiche segnalazioni di MM familiare. Nella maggior parte dei casi la diagnosi di malattia avviene come MM “*de novo*”, anche se sembra possibile postulare in tutti i pazienti una precedente fase di gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) (1).

In Italia il MM rappresenta l’1,3% di tutti i tumori diagnosticati nella donna e l’1,2% nell’uomo con un’incidenza di 9,5 casi/100.000 per anno nell’uomo e di 8,1 casi/100.000 per anno nella donna. Le stime indicano un totale di 2.315 nuovi casi diagnosticati ogni anno nell’uomo e di 2.098 casi nella donna. I tassi d’incidenza per MM sono abbastanza omogenei sia come distribuzione regionale sia come andamento nel tempo. L’incidenza del MM è nel complesso stabile mentre la mortalità è in lieve calo (figura B). Il MM è una patologia dell’età avanzata (figura A): l’età mediana alla diagnosi è di 68 anni, circa il 2% dei pazienti all’esordio ha meno di 40 anni mentre il 38% dei pazienti ha un’età superiore a 70 anni.

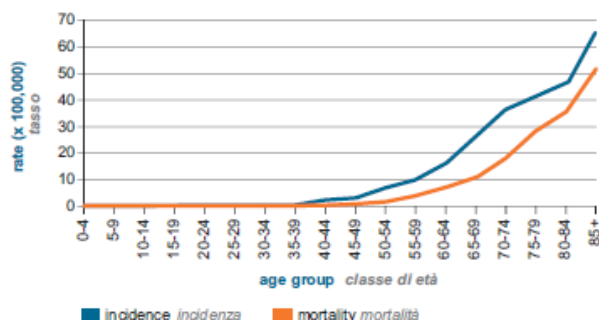


Figura A

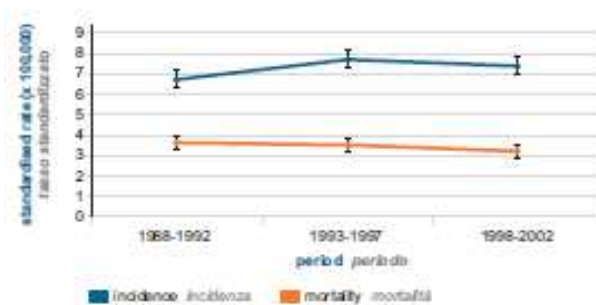


Figura B

Secondo i dati epidemiologici dall’AIRTUM, l’incidenza globale nel 2015 è rimasta stabile (8 casi per 100000 abitanti), la sopravvivenza globale a un anno è del 76%, mentre a cinque anni è solo del 42%. Non si registrano differenze sulla base del sesso o della distribuzione geografica (2-3).

3. Inquadramento diagnostico

Al riscontro di una CM sierica è indicato sottoporre il paziente ad esami di screening di I livello, ad un’accurata anamnesi e ad una valutazione clinica. La presenza di una CM può associarsi a MM così come ad altri quadri clinici patologici e non, quali:

- altri tumori di origine linfoide e mieloide (es. leucemia linfatica cronica/linfomi a basso grado, leucemia mieloide cronica, mielodisplasia);
- tumori solidi (es. carcinoma del colon e della mammella);
- malattie non neoplastiche (es. cirrosi epatica, sarcoidosi, morbo di Gaucher, pioderma gangrenoso);
- malattie autoimmuni (es. artrite reumatoide, miastenia gravis, malattia da crioagglutinine);
- malattie infettive (es. tubercolosi, infezioni virali, parassitosi);
- altre discrasie plasmacellulari (es. MGUS, morbo di Waldenström, amiloidosi, POEMS Syndrome);

Gli approfondimenti di I livello comprendono l’esecuzione di esami di laboratorio, sierici ed urinari, come schematizzato in tabella 1.

Tabella 1. Esami di screening di I livello

Indagine	Scopo
Emocromo	Valutazione di eventuali citopenie
Elettroforesi sieroproteine	Quantificazione della CM sierica Valutazione massa tumorale
Immunofissazione siero ed urine	Conferma e tipizzazione della CM sierica e urinaria (classe Ig e tipo di catena leggera)
Proteinuria totale delle 24 h, elettroforesi urinaria	Valutazione della funzionalità renale Distinzione fra danno glomerulare/tubulare
Dosaggio Ig (IgG, IgA, IgM)	Valutazione dello stato di immunoparesi
Calcemia	Valutazione del danno osseo
Creatinina Azotemia	Valutazione della funzionalità renale
GOT, GPT, γ -GT, fosfatasi alcalina, bilirubina	Valutazione della funzionalità epatica
VES, PCR, ferritina	Valutazione dello stato infiammatorio
Anamnesi	Dolore osseo, astenia, calo ponderale, febbre, diatesi infettiva, anamnesi di fratture, ipotensione ortostatica, impotenza, alterazioni dell'alvo, sindrome da iperviscosità
Visita medica	Ricerca di: linfadenomegalie, epatosplenomegalia, segni di amiloidosi (macroglossia, porpora periorbitaria, edemi declivi), segni di neuropatia periferica/disautonomia, alterazioni cutanee; localizzazioni cutanee/sottocutanee

Nel caso di una CM di tipo IgM, frequentemente correlata a patologie linfoproliferative a basso grado (es. linfomi a basso grado, LLC e malattia di Waldenstrom), è utile integrare l'inquadramento diagnostico con esami ematici e radiologici ad hoc.

Qualora la CM fosse tipizzata come IgG, IgA, o come sola catena leggera (k o λ) il paziente dovrà eseguire esami screening di II livello (tabella 2) che permettono una diagnosi differenziale, in accordo con l'International Myeloma Working Group, tra diverse situazioni cliniche: MGUS, Plasmocitoma solitario, MM asintomatico e MM sintomatico (tabella 3 e tabella 4) (4 - 9).

Tabella 2. Esami di screening di II livello

Dosaggio catene leggere libere sieriche k e λ	Valutazione massa tumorale Valutazione del rischio di evoluzione
Quantificazione della proteinuria delle 24 ore Albuminuria	Valutazione massa tumorale/Quantificazione danno tubulare Valutazione del danno glomerulare
Mieloaspirato* Biopsia osteomidollare*	Valutazione dell'infiltrato plasmacellulare midollare
TAC whole body low-dose, RMN, PET-CT*	Valutazione della presenza, della sede e dell'estensione delle localizzazioni ossee

*Accertamenti da eseguire solo in presenza di MGUS ad alto rischio (vedi paragrafo 2.1)

3.1 Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS)

Il quadro clinico di MGUS è del tutto asintomatico e la diagnosi è spesso formulata in occasione di esami ematici di routine che mostrano la presenza di CM sierica o urinaria. In questi soggetti vanno eseguite indagini diagnostiche atte a escludere altre situazioni cliniche correlate a CM, confermando pertanto la diagnosi di MGUS. La MGUS non richiede alcun trattamento ma unicamente controlli clinici e laboratoristici periodici per valutarne l'evoluzione nel tempo, con un programma di follow-up la cui frequenza è variabile tra i 6 e i 24 mesi, in base all'entità della CM e alla presenza al primo riscontro di alterazione di alcuni fattori prognostici (7,8) (**Livello di evidenza 4**). Le linee guida europee dell'European Myeloma Network suggeriscono di non eseguire alcun monitoraggio nel paziente con aspettativa di vita < 5 anni (8). Il rischio di evoluzione in MM è, globalmente, dell'1% all'anno. La stratificazione del rischio evolutivo maggiormente accreditata è quella riportata dal gruppo della Mayo Clinic che utilizza quali parametri di stratificazione del rischio a) isotipo di Ig coinvolta (non IgG), b) entità della CM (> 1,5 g/dl), c) alterazione del rapporto delle catene leggere libere nel siero κ e λ (FLC ratio - < 0.26 o > 1.65) (6).

Questi fattori identificano 4 classi di rischio (**Livello di Evidenza 3**):

- Basso rischio (nessun fattore)
- Rischio basso-intermedio (1 fattore)
- Rischio intermedio-alto (2 fattori)
- Rischio alto (3 fattori)

Il rischio di evoluzione in MM in 20 anni di osservazione si è dimostrato rispettivamente del 5%, 21%, 37% e 58% nelle 4 classi di rischio.

Nei pazienti a basso rischio alla diagnosi, non è raccomandata l'esecuzione di una valutazione midollare e/o radiologica, rimandando tali accertamenti diagnostici al momento in cui ci sia un cambiamento rilevante del quadro clinico e/o di laboratorio o riservandola a casi selezionati (vedi flow-chart) (4-8). (**Livello di evidenza 4**).

In pazienti con MGUS infine, non va dimenticata una corretta valutazione clinica al fine di evidenziare patologie sistemiche associate alla presenza di una gammopatia monoclonale, quali Amiloidosi (macroglossia, edemi declivi, proteinuria, porpora, insufficienza cardiaca congestizia, neuropatia periferica, ipotensione ortostatica) e POEMS syndrome (neuropatia periferica, acrocianosi, endocrinopatie, alterazioni cutanee, edemi ed organomegalia).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
D	La MGUS non richiede alcun trattamento tuttavia dovrebbe essere impostato un follow-up la cui frequenza dipende diversi fattori prognostici. (3-6)	Positiva forte
D	I pazienti affetti da MGUS a basso rischio non dovrebbero essere sottoposti a valutazione midollare e radiologica (3-6)	Negativa debole

D opzione degli esperti

3.2 Plasmocitoma solitario

Il plasmocitoma solitario rappresenta una neoplasia plasmacellulare in stadio iniziale. E' definito dalla presenza di una singola massa istologicamente definita caratterizzata da proliferazione neoplastica plasmacellulare. L'IMWG ha nel 2014 distinto due entità: il plasmocitoma solitario dell'osso e il plasmocitoma solitario dell'osso con minimo interessamento midollare (se presente un infiltrato plasmacellulare clonale <10% della cellularità totale). Il PS viene distinto in osseo ed extraosseo. Il PS osseo è definita come una massa patologica ad origine da un segmento osseo, il PS extraosseo si riscontra nel contesto di un tessuto diverso dall'osso; in entrambi i casi vi è assenza di altre lesioni attribuibili a MM. Tali entità hanno un rischio significativamente diverso di evoluzione a mieloma, in particolare il plasmocitoma

solitario osseo con minimo interessamento midollare ha un rischio di evoluzione a mieloma pari al 60% a 3 anni, tale rischio è inferiore per il plasmocitoma solitario extraosseo con minimo interessamento midollare (20% a 3 anni), il rischio di evoluzione a mieloma per il plasmocitoma senza interessamento midollare è ancora minore a pari al 10% a 3 anni (9). Nei pazienti con diagnosi istologicamente documentata di plasmocitoma solitario (PS), deve essere inizialmente eseguita una valutazione comprensiva di screening radiologico (CT whole body a basse dosi, RMN whole body o dello scheletro assiale, PET), esami ematici (tabella 1 e 2) e valutazione midollare. Tra gli esami strumentali, la PET risulta mandatoria per discriminare tra PS e MM (11).

La gestione clinica in presenza di un sospetto PS prevede l'esecuzione di biopsia, e successivo trattamento radioterapico localizzato (RT IF, 40-50 Gy), indipendentemente che si tratti di PS osseo od extraosseo (12).

La valutazione al termine del trattamento prevede esecuzione di esami ematochimici completi, comprensivi di elettroforesi, immunofissazione (per evidenziare un'eventuale CM sierica residua) ed rivalutazione strumentale (RMN/TAC/ PET). La diagnostica strumentale è indispensabile per confermare la risposta al trattamento.

In seguito, il paziente eseguirà controllo periodico clinico/strumentale ogni 4-6 mesi al fine di escludere una recidiva di malattia locale o un'evoluzione a patologia sistemica (MM) (vedi flow-chart per plasmocitoma).

3.3 MM asintomatico

Il MM asintomatico rappresenta un'entità intermedia fra MGUS e mieloma multiplo sintomatico. Attualmente la definizione di Mieloma Asintomatico si basa sui seguenti criteri diagnostici (Tabelle 3 e 4) (9) (**Livello di evidenza 4**):

- presenza di CM sierica ≥ 3 g/dl o CM urinaria ≥ 500 mg/24 h e/o plasmocitosi midollare compresa fra 10%-59%
- assenza di criteri di "danno d'organo" ([C]alcium elevation, [R]enal insufficiency, [A]nemia, [B]one lytic lesion, CRAB) e dei, cosiddetti, marcatori di malignità (plasmocitosi midollare $\geq 60\%$, FLC ratio ≥ 100 , lesioni focali > 1 alla RMN).

La popolazione di pazienti affetti da MM asintomatico è molto eterogenea in quanto include pazienti a basso rischio evolutivo, che al pari delle MGUS non richiedono trattamento per molti anni, e pazienti che, al contrario, evolvono in mieloma sintomatico in un tempo breve. (**Livello di evidenza 3**).

Fra i fattori associati ad un significativo rischio di progressione a MM sintomatico (rischio di progressione $\geq 50\%$ a 2 anni dalla diagnosi), vi sono: la presenza di una CM sierica ≥ 3 g/dl, isotipo IgA, l'immunoparesi, la presenza di un pattern evolutivo definito come un incremento della CM/catene leggere libere sieriche $\geq 25\%$ a 2 controlli successivi a distanza di 6 mesi, la presenza di alterazioni citogenetiche considerate prognosticamente sfavorevoli (t(4;14), del(17p) o 1q amplificazione), la presenza di "pattern diffuso" o di una lesione focale alla RMN, la presenza di lesioni captanti in PET-CT senza evidenza di lesioni osteolitiche sottostanti.

In questi pazienti viene consigliata una sorveglianza clinico-strumentale ravvicinata (4-5) (**Livello di evidenza 3**), utile ad evidenziare precocemente un'eventuale evoluzione a malattia sintomatica (13 - 18).

Gli studi controllati che finora avevano valutato il ruolo del trattamento precoce nel paziente asintomatico, particolarmente nei pazienti con mieloma asintomatico ad alto rischio hanno evidenziato un miglioramento del tempo alla progressione senza evidenziare un beneficio in termini di sopravvivenza globale (19-21). Un recente studio clinico di fase III condotto in pazienti con MM asintomatico ad alto rischio evolutivo (124 pazienti totali) ha valutato l'efficacia di una terapia con Lenalidomide + Desametasone versus nessun trattamento (22). Dopo un follow-up mediano di 32 mesi, viene riportata una evoluzione a MM sintomatico in 9 pazienti (15%) nel braccio di trattamento contro in 37 pazienti (59%) nel braccio di osservazione (p $< 0,0001$). La sopravvivenza globale stimata a 3 anni è stata del 93% nel braccio di trattamento e il 76% nel braccio di controllo (P = 0.04). E' necessario attendere un periodo di osservazione più lungo per valutare il beneficio del trattamento a fronte di eventuali tossicità a lungo termine.

Concludendo, al di fuori di studi clinici controllati, nei pazienti con MM asintomatico è attualmente indicato il solo monitoraggio clinico strumentale modulando la tempistica in base al rischio di evolutività del paziente, mentre non è indicato alcun trattamento chemioterapico nè con bisfosfonati (7, 9).
(Livello di evidenza 4).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
D	I pz affetti da MM asintomatico dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza clinico strumentale ogni 3-6 mesi	Positiva forte
	In caso di MM asintomatico non è indicato alcun trattamento chemioterapico nè con bisfosfonati, se non nel contesto di studi clinici (6)	Solo studi clinici
A	Nei pazienti con MM sintomatico dovrebbe essere avviato il prima possibile un trattamento sistemico (vedi Trattamento) e avviate le procedure d'urgenza in caso di situazioni cliniche particolari (fratture patologiche, ipercalcemia e insufficienza renale acuta: vedi Terapia di supporto)	Positiva forte

3.4 MM sintomatico

Nei pazienti con MM sintomatico, alle caratteristiche cliniche e laboratoristiche diagnostiche si associano uno o più segni di malattia attiva (9).

Tabella 3. Criteri di diagnosi del mieloma

MGUS	Mieloma asintomatico	Mieloma sintomatico
CM sierica <3 g/dl	CM sierica ≥ 3 g/dl o CM urinaria ≥ 500 mg/l	CM sierica o urinaria di qualunque entità
Infiltrato plasmacellulare midollare <10%	Infiltrato plasmacellulare midollare compreso fra il 10% e 59%	Infiltrato plasmacellulare midollare $\geq 60\%$ o plasmocitoma
No criteri di malattia attiva (CRAB + marcatori di malignità)	No criteri di malattia attiva (CRAB + marcatori di malignità)	Almeno un criterio di malattia attiva

Tabella 4 Criteri di malattia attiva (criteri CRAB + biomarcatori di malignità)

Criteri	Valori di riferimento
Ipercalcemia	Calcemia > 11 mg/dl
Insufficienza renale	Creatinina > 2 mg/dl o creatinina clearance < 40 ml/min
Anemia	Emoglobina < 2 gr rispetto ai valori normali o <10 g/dl

Criteri	Valori di riferimento
Lesioni ossee	Una o più lesioni osteolitiche evindenziate con Rx scheletro standard, TAC whole-body low dose, RMN whole body o dello scheletro assile, PET-CT
Biomarcatori di malignità	Plasmocitosi midollare $\geq 60\%$ FLC ratio ≥ 100 >1 lesione focale in RMN (≥ 5 mm)

Nel paziente con MM sintomatico, andranno eseguite indagini di approfondimento (Tabella 5), che possono aiutare il clinico nel corretto inquadramento diagnostico e prognostico della patologia. Nel 2014 sono stati aggiornati i criteri di definizione di MM sintomatico (CRAB + biomarcatori di malignità) così come le raccomandazioni per la valutazione della malattia ossea. Le nuove linee guida dell'IMWG raccomandano che in tutti i pazienti con sospetto MM lo studio radiologico dell'eventuale presenza di lesioni litiche venga effettuato con una metodica di nuova generazione (whole body low-dose CT, PET-CT o RMN whole body o dello scheletro assile). Per quanto riguarda l'utilizzo della whole body low-dose CT o della PET-CT è necessaria l'evidenza di una o più lesioni osteolitiche di diametro ≥ 5 mm visibili allo studio CT o alla parte CT dell'esame PET-CT per definire un caso di MM come sintomatico. L'utilizzo della RMN whole body / scheletro assile può essere utilizzato per identificare lesioni ossee focali oppure un quadro di pattern diffuso. Per definire un paziente con MM sintomatico, le lesioni identificate in RMN devono avere un diametro >5 mm. In caso le lesioni identificate siano dubbie, utile nuovo controllo radiologico a circa 3-6 mesi (9). Recentemente sono state pubblicate le linee guida per l'utilizzo della PET-TC nel MM che potrebbe essere eseguita, in alternativa a TC e RMN, sia per l'identificazione delle lesioni osteolitiche sia in considerazione del suo valore prognostico sia per la valutazione della risposta alla terapia, in particolare per la valutazione della malattia minima residua (10,11).

Tabella 5. Esami di approfondimento nel MM

Esami ematochimici	Scopo
Dosaggio catene leggere libere κ e λ	Indice di massa tumorale Valutazione delle frazioni libere delle catene leggere (unico test quantitativo utile nel mieloma non secernente)
β_2 microglobulina	Indice di massa tumorale e di funzionalità renale Marcatore prognostico
LDH	Indice di massa tumorale
Albumina	Marcatore prognostico
NT-proBNP BNP Troponina-I	Valutazione della funzionalità cardiaca Sospetta cardiopatia su base amiloidotica
RMN e/o TC whole body	Identificazione delle lesioni scheletriche e/o localizzazioni extramidollari
PET	Identificazione delle lesioni scheletriche e/o localizzazioni extramidollari Marcatore prognostico
Analisi cromosomica standard e FISH su plasmacellule midollari selezionate	Identificazioni di alterazioni genetiche Marcatore prognostico
Immunofenotipo plasmacellule midollari	Definizione della clonalità delle plasmacellule neoplastiche, Marcatore prognostico Valutazione della malattia minima residua

Esami ematochimici	Scopo
Prelievo grasso periombelicale	Identificazione di depositi di sostanza amiloide (in casi selezionati)

La stratificazione prognostica avviene mediante la stadiazione di malattia secondo i criteri di Durie e Salmon (DS) (16) o dell'International Staging System (ISS) (17), quest'ultimi recentemente aggiornati (R-ISS) (23) (tabella 6).

Tabella 6. Stadiazione secondo DS, ISS e R-ISS

Stadio	DS	ISS	R-ISS
I	Tutti i seguenti: Hb > 10g/dl Calcemia normale o < 12mg/dl Assenza di lesioni ossee all'Rx standard o plasmocitoma solitario CM IgG < 5g/dl IgA < 3 g/dl BJ < 4 g 24 h	B ₂ micro ≤ 3,5 mg/l e alb ≥ 3,5 g/dl	Stadio ISS I Citogenetica a rischio standard§ LDH normale
II	Stadio DS nè I nè III	B ₂ micro < 3,5 mg/l e alb < 3,5 g/dl o B ₂ micro 3,5 - 5,5 mg/l	Stadio R-ISS nè I nè III
III	Uno o più dei seguenti: Hb < 8.5g/dl Calcemia > 12mg/dl Multiple lesioni litiche all'Rx standard CM IgG > 7g/dl IgA < 5 g/dl BJ > 10 g 24 h	B ₂ micro ≥ 5,5 mg/L	Stadio ISS III Citogenetica ad alto rischio* LDH alto
	A: creatinina < 2mg/dl B: creatinina ≥ 2 mg/dl		

Note: §citogenetica a rischio standard = assenza delle alterazioni dell'alto rischio (citogenetica valutata in FISH); *citogenetica ad alto rischio = del(17p) e/o t(4;14) e/o t(14;16);

Le alterazioni cromosomiche, evidenziabili sia alla citogenetica standard che all'immunofluorescenza (FISH), rappresentano un fattore prognostico significativamente associato all'outcome; alcune alterazioni cromosomiche permettono di identificare specifiche classi di rischio (24). L'International Myeloma Working Group ha recentemente definito le classi ad alto rischio citogenetico (25). Sono considerate anomalie citogenetiche sfavorevoli t(4;14), del(17/17p), t(14;16), t(14;20), nonhyperdiploidy, gain(1q).

La delezione del cromosoma 17p13 (locus del *tumor suppressor gene* p53) caratterizza pazienti ad alto rischio (26). Sono riportate diverse alterazioni cromosomiche che coinvolgono il braccio lungo del cromosoma 14, (14q32, ove è presente il gene per le catene pesanti delle Immunoglobuline), con prognosi differenti (t(4;14) (p16;q32) – t(14;20)(q32;q11) - t(14;16)(q32; q23) – t(11;14)(q13; q32). Tra queste, la traslocazione t(4;14) si correla con la peggior prognosi, anche nel setting dei pazienti trattati con terapia ad alte dosi (27) (Tabella 7) (**Livello di evidenza 3**). Più recentemente sono state identificate alterazioni cromosomiche del cromosoma 1 (amplificazione 1q e delezione 1p) anch'esse prognosticamente negative. (28).

	Altro rischio	Rischio standard
Citogenetica	Delezione cr 13 Ipodiploidia	Iperdiploidia
FISH	Del 17p t(4;14) t(14;16) amplificazione 1q e delezione 1p	t(11;14) t(6;14)

Altri fattori prognostici identificati come significativamente associati all'outcome, indipendentemente dalle caratteristiche biologiche-genetiche della malattia, sono l'età (30) e la "fragilità" del paziente valutata con il myeloma frailty score (31,32).

Il sintomo più frequente alla diagnosi di MM rimane il dolore osseo, correlato alla presenza di lesioni osteolitiche o a fratture/crolli vertebrali. Il paziente con MM sintomatico va avviato il prima possibile ad un trattamento sistemico (vedi Trattamento). In caso di situazioni cliniche particolari (fratture patologiche, ipercalcemia e insufficienza renale acuta) vanno, inoltre, avviate le procedure d'urgenza del caso (vedi terapia di supporto).

Bibliografia

- Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, Dispenzieri A, Kumar S, Clark RJ, Baris D, Hoover R, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009 May 28;113(22):5412-7.
- Epidemiol Prev*. 2011; 35 (5-6); suppl 3: 1-200.
- Busco S, Buzzoni C, Mallone S, Trama A, Castaing M, Bella F, Amodio R, Bizzoco S, Casseti T, Cirilli C, Cusimano R, De Angelis R, Fusco M, Gatta G, Gennaro V, Giacomini A, Giorgi Rossi P, Mangone L, Mannino S, Rossi S, Pierannunzio D, Tavilla A, Tognazzo S, Tumino R, Vicentini M, Vitale MF, Crocetti E, DalMaso L; AIRTUM Working Group. Italian cancer figures- report 2015: the burden of rare cancers in Italy. *Epidemiol Prev*. 2016 Jan-Feb;40(1 Suppl 2):1-120.
- Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003 Jun;121(5):749-757.
- Bird J, Behrens J, Westin J, Turesson I, Drayson M, Beetham R, D'Sa S, Soutar R, Waage A, Gulbrandsen N, Gregersen H, Low E; Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Hematology, UK Myeloma Forum and Nordic Myeloma Study Group. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol*. 2009 Oct;147(1):22-4.
- Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Bradwell AR, Clark RJ, Larson DR, Plevak MF, Dispenzieri A, Katzmann JA. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005 Aug 1;106(3):812-7.
- Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, San Miguel J, Avet-Loiseau H, Hajek R, Chen WM, Anderson KC, Ludwig H, Sonneveld P, Pavlovsky S, Palumbo A, Richardson PG, Barlogie B, Greipp P, Vescio R, Turesson I, Westin J, Boccadoro M; 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 Jun;24(6):1121-7. Epub 2010 Apr 22.
- van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen H, Hajek R, Kleber M, Ludwig H, Morgan G, Musto P, Plesner T, Sezer O, Terpos E, Waage A, Zweegman S, Einsele H, Sonneveld P, Lokhorst HM; European Myeloma Network. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica*. 2014 Jun;99(6):984-96.

9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, San Miguel JF. International Myeloma Working group criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):e538-48.
10. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, Raje N, Sezer O, Zweegman S, Shah J, Badros A, Shimizu K, Moreau P, Chim C-S, Lahuerta JJ, Hou J, Jurczynszyn A, Goldschmidt H, Sonneveld P, Palumbo A, Ludwig H, Cavo M, Barlogie B, Anderson K, Roodman GD, Rajkumar SV, Durie BGM, Terpos E. Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement. *JCO.* 2015 Feb 20;33(6):657-64.
11. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, Hillengass J, Engelhardt M, Usmani SZ, Vesole DH, San-Miguel J, Kumar SK, Richardson PG, Mikhael JR, Leal da Costa F, Dimopoulos MA, Zingaretti C, Abildgaard N, Goldschmidt H, Orłowski RZ, Chng WJ, Einsele H, Lonial S, Barlogie B, Anderson KC, Rajkumar SV, Durie BGM, Zamagni E. Role of ^{18}F -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 Apr;18(4):e206-e217.
12. Hughes M, Soutar R, Lucraft H, Owen R, Bird J. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmocytoma of bone, extramedullary plasmocytoma and multiple solitary plasmocytomas: 2009 update. Prepared by a working group of UKMF Guidelines Working Group (www.bcshguidelines.com).
13. Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF. Haematological cancer: redefining myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(9):494-6.
14. Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A, Rajkumar SV, Kyle RA, Fonseca R, Kapoor P, Bergsagel PL, McCurdy A, Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, Russell SJ, Zeldenrust SR, Reeder C, Roy V, Buadi F, Dingli D, Hayman SR, Leung N, Lin Y, Mikhael J, Kumar SK. Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition? *Blood* 2013 Dec 19;122(26):4172-81.
15. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E, Gargantini L, Granata S, Valentini M, Morra E. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma, *J Clin Oncol.* 2002 Mar 15;20(6):1625-34.
16. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975 Sep;36(3):842-54.
17. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3412-20.
18. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood.* 2015 May 14;125(20):3069-75.
19. 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. Myeloma Group of Western Sweden. *Eur J Haematol.* 1993 Feb;50(2):95-102.
20. Barlogie B, van Rhee F, Shaughnessy JD Jr, Epstein J, Yaccoby S, Pineda-Roman M, Hollmig K, Alsayed Y, Hoering A, Szymonifka J, Anaissie E, Petty N, Kumar NS, Srivastava G, Jenkins B, Crowley J, Zeldis JB. Seven-year median time to progression with thalidomide for smoldering myeloma: partial response identifies subset requiring earlier salvage therapy for symptomatic disease. *Blood.* Oct 15;112(8):3122-5.
21. Musto P, Petrucci MT, Brinchen S, Guglielmelli T, Caravita T, Bongarzone V, Andriani A, D'Arena G, Balleari E, Pietrantonio G, Boccadoro M, Palumbo A; GIMEMA (Italian Group for Adult Hematologic Diseases)/Multiple Myeloma Working Party and the Italian Myeloma Network. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer.* 2008 Oct 1;113(7):1588-95.

22. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, López Corral L, Rosiñol L, Paiva B, Palomera L, Bargay J, Oriol A, Prosper F, López J, Olavarria E, Quintana N, García JL, Bladé J, Lahuerta JJ, San Miguel JF. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 1;369(5):438-47.
23. 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.
24. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, Fonseca R, Lacy MQ, Bergsagel PL, Kyle RA, Greipp PR, Witzig TE, Reeder CB, Lust JA, Russell SJ, Hayman SR, Roy V, Kumar S, Zeldenrust SR, Dalton RJ, Stewart AK. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc*. 2007 Mar;82(3).
25. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel S, Anderson KC, Chng W, Moreau P, Attal M, Kyle RA, Caers J, Hillengass J, San Miguel J, van de Donk N, Einsele H, J Bladé, 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;127(24):2955-2962.
26. Xiong W, Wu X, Starnes S, Johnson SK, Haessler J, Wang S, Chen L, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr, Zhan F. An analysis of the clinical and biologic significance of TP53 loss and the identification of potential novel transcriptional targets of TP53 in multiple myeloma. *Blood*. 2008 Nov 15;112(10):4235-46.
27. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Greipp PR, Litzow MR, Henderson KJ, Van Wier SA, Ahmann GJ, Fonseca R. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2837-40.
28. Chng WJ, Chung TH, Kumar S, Usmani S, Munshi N, Avet-Loiseau H, Goldschmidt H, Durie B, Sonneveld P. Gene signature combinations improve prognostic stratification of multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2016 May;30(5):1071-8.
29. Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J, Fonseca R, Dimopoulos M, Shimizu K, San Miguel J, Westin J, Harousseau JL, Beksac M, Boccadoro M, Palumbo A, Barlogie B, Shustik C, Cavo M, Greipp PR, Joshua D, Attal M, Sonneveld P, Crowley J. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2008 Apr 15;111(8):4039-47.
30. Larocca A, Palumbo A. Optimizing Treatment for Elderly Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Personalized Approach. *JCO*. 2016 Sep 6.
31. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, Offidani M, McCarthy P, Evangelista A, Lonial S, Zweegman S, Musto P, Terpos E, Belch A, Hajek R, Ludwig H, Stewart K, Moreau P, Anderson K, Einsele H, Durie BG, Dimopoulos MA, Landgren O, San Miguel JF, Richardson P, Sonneveld P, Rajkumar SV. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report.

4. Mieloma multiplo sintomatico: trattamento

Nel paziente affetto da MM sintomatico, cioè che presenta segni correlati a patologia attiva (CRAB/marcatori di malignità, Tabelle 3-4), il trattamento è sempre indicato. Gli scopi del trattamento sono l'ottenimento di risposte il più possibile profonde, il miglioramento della progressione libera da malattia (progression free survival, PFS) e la sopravvivenza globale (overall survival, OS) e, in pazienti *frail*, anche il solo miglioramento della qualità della vita ed il controllo della malattia. Tali obiettivi si possono ottenere mediante la combinazione di trattamenti efficaci e con un'adeguata terapia di supporto.

L'introduzione dei nuovi farmaci nel prontuario terapeutico per il MM, come Talidomide, Lenalidomide, Bortezomib, Pomalidomide, Carfilzomib e Elotuzumab, spesso in combinazione con Desametasone, ha portato ad un miglioramento della sopravvivenza, sia nei pazienti alla diagnosi sia alla recidiva della malattia (vedi paragrafi successivi).

I pazienti con MM sintomatico sono avviati a trattamento di prima linea diversificato in relazione all'età anagrafica, all'eventuale presenza di comorbidi e al loro performance status. I pazienti di età ≤ 70 anni con normale funzionalità cardiaca, polmonare ed epatica e senza significativo rischio infettivo sono candidabili ad un trattamento più intensificato comprensivo di trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (ASCT). L'insufficienza renale cronica o acuta, quest'ultima possibile complicanza del MM alla diagnosi, non costituisce una controindicazione assoluta a trattamenti intensificati.

Nel paziente candidato ad ASCT, farmaci tossici per il compartimento staminale, quali alchilanti e Lenalidomide (per un tempo di trattamento superiore ai sei mesi), non dovrebbero essere somministrati nella fase di induzione pre trapianto per non compromettere la mobilitazione e la successiva raccolta di cellule staminali emopoietiche. Pertanto, di fronte ad una nuova diagnosi di MM sintomatico, è fondamentale una valutazione globale del paziente (età, patologie associate, performance status) allo scopo di definirne il programma di trattamento.

Nei pazienti di età > 70 anni, gli obiettivi del trattamento, precedentemente elencati, devono comprendere una opportuna valutazione della fragilità al fine di apportare modifiche al dosaggio dei farmaci prescritti per aumentare la tollerabilità del trattamento.

5. Criteri di risposta alla terapia

Una corretta valutazione della risposta al trattamento è essenziale nella gestione del MM. Nel 2016 sono stati aggiornati i criteri di risposta e di definizione della malattia minima residua dell'International Myeloma Working Group (IMWG). (tabelle 8 e 9).

Tabella 8

Categoria di risposta	Criteri di risposta ¹
sCR	CR (come definita sotto) <u>più</u> FLC ratio normale <u>e</u> assenza di plasmacellule clonali nel midollo ² in immunistochemica o immunofluorescenza ³)
CR	Immunofissazione sierica ed urinaria negativa <u>e</u> scomparsa di qualunque plasmocitoma dei tessuti molli <u>e</u> $< 5\%$ di plasmacellule midollari ²
VGPR	CM sierica e urinaria rilevabile con immunofissazione ma non con elettroforesi <u>o</u> riduzione della CM sierica $\geq 90\%$ <u>più</u> urinaria < 100 mg/24h
PR	Riduzione della CM sierica $\geq 50\%$ ed urinaria $\geq 90\%$ o < 200 mg/24h Se la CM sierica ed urinaria non sono misurabili, è richiesta una riduzione $\geq 50\%$ dei livelli di FLC coinvolte e non coinvolte Se la CM sierica ed urinaria e FLC non sono misurabili, è richiesta una riduzione $\geq 50\%$ delle plasmacellule midollari (purchè l'infiltrazione midollare al baseline fosse $\geq 30\%$) In aggiunta ai criteri sopra elencati, è richiesta una riduzione $\geq 50\%$ delle dimensioni dei plasmocitomi dei tessuti molli se presenti al baseline

Categoria di risposta	Criteri di risposta ¹
SD	Non soddisfatti i criteri per le altre categorie di risposta
PD	Almeno uno dei seguenti criteri: 9. Aumento $\geq 25\%$ del nadir di: <ul style="list-style-type: none"> • CM sierica (l'aumento assoluto deve essere ≥ 0.5 g/dl)⁴ • CM urinaria (l'aumento assoluto deve essere ≥ 200 mg/24h) • Solo se CM sierica ed urinaria non misurabile, la differenza fra livelli di FLC coinvolte e non coinvolte; l'aumento assoluto deve essere 10 mg/dl • Percentuale di plasmacellule nel midollo; l'aumento assoluto deve essere $\geq 10\%$⁵ 10. Nuove lesioni ossee confermate o plasmocitomi dei tessuti molli o aumento confermato della dimensione delle lesioni ossee o dei plasmocitomi dei tessuti molli esistenti 11. Ipercalcemia (calcio sierico corretto > 11.5 mg/dl o 2.65 mmol/l) attribuibile solo a MM

Abbreviazioni: sCR = risposta completa stringente; CR = risposta completa; PR = risposta parziale; VGPR = risposta parziale molto buona; SD = malattia stabile; PD = progressione di malattia; FLC = catene leggere libere.

Note:

¹ Tutte le categorie di risposta richiedono due esami consecutivi fatti in qualsiasi momento prima dell'inizio di una nuova terapia; tutte le categorie richiedono inoltre l'assenza di nuove o progressive lesioni ossee (se erano stati eseguiti gli studi radiografici). Gli studi radiografici non sono richiesti per soddisfare i criteri di risposta.

² Non è necessaria la ripetizione della biopsia per conferma.

³ La presenza/assenza di cellule clonali è basata sul rapporto kappa/lambda (è richiesta l'analisi all'immunoistochimica o all'immunofluorescenza di almeno 100 plasmacellule). Un rapporto kappa/lambda anormale è $>4:1$ e $<1:2$.

⁴ Aumenti della componente monoclonale ≥ 1 g/dl sono sufficienti a definire la recidiva se la componente di partenza era ≥ 5 g/dl.

⁵ La recidiva dalla CR ha il cut-off al 5% vs 10% delle altre categorie di risposta.

Tabella 9

Categoria di risposta	Criteri di risposta
Sustained MRD negative	MRD negative in the marrow (NGF or NGS) and by imaging as defined below, confirmed one year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (eg, MRD-negative at 5 years).
Flow MRD negative	Absence of phenotypically aberrant clonal PCs by NGF on bone marrow aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in MM (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10^4 nucleated cells or higher
Sequencing MRD negative	Absence of clonal PCs by NGS on bone marrow aspirate in which presence of a clone is defined as less than two identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of bone marrow aspirates using the LymphoSIGHT platform (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10^5 nucleated cells or higher
Imaging plus MRD negative	MRD negativity as defined by NGF or NGS plus disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET/CT or decrease to less mediastinal blood pool SUV or decrease to less than that of surrounding normal tissue

Abbreviazioni: MRD = minimal residual disease; NGF = next-generation flow; NGS = next-generation sequencing; PCs = plasma cells.

6. Terapia di prima linea in pazienti con età > 65 anni, non candidabili a terapie intensificate

Per molti decenni, la terapia standard dei pazienti con età > 65 anni è stata la combinazione melfalan-prednisone (MP). Negli ultimi dieci anni all'associazione MP sono stati aggiunti i farmaci di nuova generazione, quali talidomide, bortezomib e lenalidomide.

[QUESITO 1: nei pazienti con età > 65 anni con nuova diagnosi di mieloma multiplo sintomatico e non candidabili a terapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali periferiche le terapie di associazione con nuovi farmaci sono da preferire alla sola chemioterapia ?](#)

6.1 Terapia con talidomide e/o bortezomib in associazione

Due studi di fase III condotti in pazienti con età maggiore di 65 anni alla diagnosi, hanno comparato desametasone somministrato come singolo agente, con l'associazione di desametasone e talidomide (TD). Il tasso di risposta è stato maggiore nei pazienti trattati con l'associazione TD, ma anche la tossicità extramatologica (soprattutto neuropatia periferica ed eventi trombotici) (1,2). Uno studio di fase III più recente ha confrontato la combinazione TD con MP: la combinazione TD consente di ottenere un maggior numero di risposte e in tempi più brevi rispetto a MP, ma con maggior tossicità (soprattutto trombosi e neuropatia) e conseguentemente più frequenti interruzioni del trattamento (3).

Sei studi randomizzati hanno dimostrato la superiorità della combinazione melfalan-prednisone-talidomide (MPT) rispetto MP (4-9), anche in pazienti con età maggiore di 75 anni (3-4). Tutti hanno evidenziato un vantaggio di risposta e di sopravvivenza libera da progressione (PFS) dell'MPT rispetto a MP, anche se solo due studi hanno dimostrato un vantaggio di sopravvivenza (OS) con la combinazione MPT (4-5), probabilmente a causa del diverso impatto dei nuovi agenti sulla terapia di salvataggio al momento della recidiva (8-9). Infine, una recente metanalisi che ha combinato i dati di 1682 trattati con MPT o MP, ha dimostrato un effettivo vantaggio sia di PFS che di OS dell'associazione MPT rispetto a MP (10) (**Livello di evidenza 1++**).

In uno studio randomizzato (MRC Myeloma IX trial) la combinazione di ciclofosfamide, talidomide e desametasone (CTD) ha mostrato un tasso di risposta maggiore rispetto a MP, senza peraltro vantaggio in sopravvivenza e con maggiore incidenza di effetti collaterali (tromboembolismo, costipazione, infezione e neuropatia) (11). Uno studio internazionale, multicentrico e randomizzato (VISTA) ha confrontato la terapia standard MP con l'associazione bortezomib-melfalan-prednisone (VMP) in pazienti anziani e non candidabili ad ASCT. Lo studio ha dimostrato un aumento statisticamente significativo nel tasso di risposta (in particolare di remissione completa, CR), e un prolungamento di PFS e OS per il gruppo trattato con bortezomib (12) (**Livello di evidenza 1++**). Dopo un follow-up mediano di 3 anni, la terapia con VMP ha confermato un significativo prolungamento dell'OS, con una riduzione del rischio di morte pari al 35% (13). Un confronto diretto tra bortezomib, melfalan, e prednisone (VMP) versus melfalan, prednisone e talidomide (MPT) non è mai stato effettuato. È stata effettuata una meta-analisi indiretta per valutare gli effetti del VMP versus MPT. Non sono state riportate differenze per tutti gli outcomes se non un significativo beneficio per le risposte complete (RR 2.34, 95% CI 1.12-4.90), e gli effetti collaterali di grado 3-4 (RR 0.53, 95% CI 0.38-0.73) in favore del VMP (14). Non ci sono certezze sulla superiorità di un regime verso l'altro, un confronto diretto in uno studio randomizzato di fase III è necessario.

Altri due studi di fase III hanno valutato combinazioni alternative al VMP. Il gruppo spagnolo ha confrontato VMP con bortezomib-talidomide-prednisone (VTP) come terapia d'induzione e bortezomib-talidomide versus bortezomib-prednisone in mantenimento (15). Non sono state osservate differenze in termini di efficacia ma VMP ha dimostrato un miglior profilo di tossicità. In uno studio italiano l'associazione di bortezomib-melfalan-prednisone-talidomide seguita da un mantenimento con bortezomib-talidomide (VMPT-VT) ha dimostrato risultati migliori rispetto alla combinazione VMP, con un miglior tasso di risposta, un PFS e un OS più lunghi. Tuttavia nei pazienti con più di 75 anni di età trattati con MVP-VT non

è stato osservato un vantaggio in termini di OS, a fronte di maggiore tossicità e più frequente tasso di interruzione di trattamento (16). In entrambi gli studi, bortezomib è stato somministrato con frequenza settimanale ottenendo riduzione della tossicità extra-ematologica (neuropatia), senza influire sull'efficacia (17).

Uno studio randomizzato, multicentrico di fase III (18), in pazienti anziani alla diagnosi ha confrontato tre regimi di trattamento: VD (bortezomib-desametasone) vs VTD (bortezomib-talidomide-desametasone) vs VMP. Nessuna differenza clinicamente significativa è stata descritta in termini di PFS e OS nei tre bracci di studio. Anche i tassi di risposta \geq PR sono risultati comparabili. Sotto l'aspetto della sicurezza, il regime VTD ha mostrato maggiore tossicità. Lo studio prevedeva anche la valutazione di bortezomib in mantenimento (5 cicli di 35 giorni ciascuno, con bortezomib ev alla dose di 1.6 mg/m² nei giorni 1, 8, 15, 22), dimostrando buona tollerabilità del mantenimento ed incremento delle risposte in tutti i tre schemi di trattamento. Facon et al. tra il 2013 e 2016 ha condotto uno studio fase III, randomizzato, multicentrico, open-label per confrontare bortezomib vs carfilzomib in associazione a melfalan e prednisone (VMP vs KMP) in pazienti con nuova diagnosi di mieloma multiplo, non eligibili a trapianto autologo. 955 pazienti totali sono stati omogeneamente randomizzati nei due gruppi di studio (VMP, n=477; KMP, n=478). La sopravvivenza libera da progressione era outcome primario e non è stata dimostrata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due bracci (PFS, VMP vs KMP: 22.1 vs 22.3 mesi). Tra gli endpoints secondari nessuna differenza statisticamente significativa è stata descritta in termini di ORR e OS. Dal punto di vista della sicurezza, entrambi i regimi hanno mostrato simili tassi di sospensione del trattamento correlati a tossicità (VMP vs KMP: 14.7% vs 16.7%). Tuttavia, KMP è caratterizzato da maggiore incidenza di decessi correlati a terapia (6.5% vs 4.3%), ipertensione grado \geq 3 (10.1% vs 3.6%), insufficienza cardiaca grado \geq 3 (8.2% vs 2.8%), insufficienza renale acuta grado \geq 3 (7.4% vs 2.1%) e dispnea grado \geq 3 (3.6% vs 0.6%). VMP, invece, è nettamente associato a maggiore insorgenza di neuropatia periferica grado \geq 2 (35.1% vs 2.5%). Questi dati suggeriscono che KMP non mostra significativi vantaggi rispetto a VMP (28) (**Livello di evidenza 1+**).

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
Moderata	<p><i>Nei pazienti affetti da mieloma multiplo, di età > 65 anni e non candidabili a terapia ad alte dosi può essere utilizzata l'associazione VMP (Bortezomib, melphalan e prednisone)</i></p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia dell'associazione VMP", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 10)</i></p>	Positiva debole

6.2 Terapia con lenalidomide in associazione

Uno studio di fase III randomizzato ha confrontato lenalidomide con alte e basse dosi di desametasone (RD vs Rd) come terapia d'induzione in 445 pazienti alla diagnosi (19), registrando un vantaggio significativo nella sopravvivenza e nella riduzione del numero di reazioni avverse con associazione Rd, soprattutto nei pazienti anziani. Questo studio ha alcune limitazioni: non era limitato solo a pazienti non candidabili a trapianto e l'obiettivo primario era la risposta dopo 4 cicli di induzione.

In un altro studio di fase III, condotto in 459 pazienti non idonei al trapianto, l'associazione melfalan-prednisone-lenalidomide (di durata stabilita, pari a 9 cicli) seguito da lenalidomide di mantenimento (MPR-R), è stata comparata con MPR senza mantenimento e con MP, somministrato per 9 cicli. Dopo un follow-up di 30 mesi, MPR-R ha ridotto significativamente il rischio di progressione e ha allungato il PFS da 14 a 31 mesi; inoltre le risposte sono risultate migliori e numericamente maggiori rispetto a MP. L'impatto della terapia di mantenimento con lenalidomide sul PFS è stato osservato sia in pazienti di età inferiore a 75 anni

che in quelli con più di 75 anni di età (20). Al momento attuale non sono state riportate differenze in termini di sopravvivenza globale. Lo studio prevedeva anche un attento monitoraggio relativamente al rischio di seconde neoplasie, il cui tasso d'incidenza a 3 anni, è risultato pari a 3% con MP, salendo a 7% per MPR e MPR-R. Lo studio clinico randomizzato di fase 3 FIRST (21) ha confrontato uno degli standard di trattamento del MM alla diagnosi dell'anziano (MPT) con due diverse modalità di somministrazione dell'associazione Rd (in continuo fino a recidiva e/o intolleranza vs 18 mesi fissi di trattamento). Nel trial sono stati arruolati 1623 pazienti, circa 530 per braccio, con un'età mediana di 73 anni. L'obiettivo principale dello studio era il PFS: 25.5 mesi per i pazienti trattati con Rd in continuo (RdC), 20.7 mesi per i pazienti che hanno ricevuto Rd per 18 mesi (Rd18) e 21.2 mesi in coloro che hanno ricevuto MPT ($p < 0.001$ per MPT vs RdC e MPT vs Rd18). Le risposte sono state quantitativamente e qualitativamente migliori nel regime sperimentale con RdC (\geq PR 75% in RdC vs 73% in Rd18 vs 62% in MPT, inclusi 15%, 14% e 9% di CR, rispettivamente). Per quanto riguarda le tossicità, il braccio standard ha dimostrato di avere più complicanze ematologiche (soprattutto neutropenia, circa 45% di grado 3-4) mentre le infezioni hanno caratterizzato prevalentemente il braccio RdC (circa 30% di grado 3-4). La scelta del regime RdC si è dimostrata efficace anche nei pazienti di età superiore a 75 anni. Questo è il primo studio clinico randomizzato ad aver confrontato un regime standard contenente talidomide con due sperimentali, contenenti lenalidomide somministrata secondo due schedule differenti. La somministrazione del regime RdC si è dimostrato un trattamento altamente efficace e ben tollerato per i pazienti di età > 65 anni affetti da MM alla diagnosi.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
Alta	<i>I pazienti con età > 65 anni, o più giovani con comorbidità o scarso performance status, non idonei alla terapia ad alte dosi in 1^a linea, dovrebbero essere considerati per una terapia convenzionale a dose piena, che prevede alchilanti e/o cortisone e nuovi farmaci (MPT, VMP, Rd) (10-14,21)</i>	Positiva forte
Moderata	<i>Nei pazienti con età > 75 anni, o pazienti con sintomi e segni di vulnerabilità, possono essere valutati per terapie meno intense e/o orali</i>	Positiva debole

6.3 Terapia con bendamustina in associazione ai nuovi farmaci

Attualmente in Italia bendamustina è utilizzabile in prima linea in pazienti non candidabili al trapianto e con neuropatia clinica all'esordio che preclude l'utilizzo di talidomide o bortezomib.

In letteratura, nel MM bendamustina è stata utilizzata prevalentemente in regimi di combinazione in pazienti recidivati o refrattari. In prima linea il gruppo tedesco (22) ha randomizzato 131 pazienti confrontando bendamustina e melphalan, entrambi associati a prednisone. Bendamustina ha ottenuto un maggior tasso di remissioni complete, un prolungamento del TTF (time to treatment failure) e una migliore QoL, con tossicità comparabili, fatta eccezione per una maggior percentuale di nausea e vomito (**Livello di evidenza 1-**). In seconda linea, lo stesso gruppo ha poi testato un'associazione con dosi scalari di talidomide (BPT) ottenendo una percentuale di risposte globali di oltre l'80% (23). Sempre in seconda linea, interessante è la combinazione di bendamustina, bortezomib e prednisone (BVD) utilizzata da Ludwig ottenendo ORR del 60,8% e PFS globale di 9,7 mesi, significativamente più alta in pazienti non pre-trattati con lenalidomide o bortezomib (24) (**Livello di evidenza 3**). Inoltre, un recente studio di Offidani conferma i buoni risultati ottenuti con BVD, dimostrando ORR $> 70\%$ e mediana di TTP e PFS di 16,5 e 15,5 mesi, rispettivamente. Tali dati sembrano essere migliori di quelli ottenuti con gli schemi VD e Rd in pazienti pretrattati con talidomide o bortezomib (25) (**Livello di evidenza 3**).

I dati attualmente disponibili con queste combinazioni dovrebbero essere confermati in studi controllati di confronto con gli schemi attualmente approvati nei pazienti recidivati o refrattari.

6.4 Trapianto autologo a ridotta intensità di condizionamento

QUESITO 2: pazienti con età > 65 anni con nuova diagnosi di mieloma multiplo sintomatico, buon performance status e senza comorbidità rilevanti possono essere candidati a una terapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali periferiche rispetto ad un trattamento a dosaggio convenzionale comprendente i nuovi farmaci?

Nel setting dei pazienti anziani, due studi clinici randomizzati hanno confrontato trapianto autologo a ridotta intensità (melfalan 100 mg/m², Mel100) e chemioterapia convenzionale, con risultati non sempre concordi. In uno studio è stata dimostrata l'efficacia del Mel100 in termini di OS e PFS, rispetto a MP, in pazienti di età compresa tra i 50-70 anni (26). Il secondo trial ha confrontato Mel100 con MP e MPT (4) in pazienti di età compresa tra i 65 e i 75 anni. L'associazione MPT ha evidenziato miglior OS e PFS rispetto a MP e Mel100. Non sono state osservate differenze significative in termini di outcome tra Mel100 e MP. Questo studio ha dimostrato che, nei pazienti anziani, i risultati ottenuti con combinazioni contenenti farmaci di nuova generazione, possono essere più efficaci della terapia ad alte dosi.

Peraltro, 102 pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni, affetti da mieloma multiplo di nuova diagnosi, sono stati trattati con l'associazione PAD (bortezomib-doxorubicina-desametasone) seguita da Mel100 con supporto di cellule staminali autologhe. A seguire era previsto consolidamento con lenalidomide-prednisone, seguito da mantenimento con sola lenalidomide (LP-L) (27). Il tasso di risposta è progressivamente cresciuto nelle varie fasi di terapia, soprattutto in termini di CR. La sopravvivenza globale e libera da progressione sono risultate paragonabili a quelle ottenute nei pazienti giovani, anche se con maggior tossicità e tasso di drop-out.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
Moderata	<i>I pazienti di età compresa tra 65 e 70 anni, in buon performance status e senza comorbidità rilevanti, possono essere considerati candidabili ad ASCT a dosi ridotte, previa terapia di induzione con regimi contenenti bortezomib (27)</i>	Positiva debole

Tabella 1 Trattamento del mieloma multiplo alla diagnosi in pazienti anziani (età > 65 anni). Tutte le combinazioni presenti nella tabella includono farmaci di nuova generazione (talidomide, lenalidomide e bortezomib) testati in studi randomizzati di fase III.

Terapie	Pazienti	Schedula	≥ PR	CR	PFS/E FS/TTP	OS	Referenza
TD	145	T: 200 mg/die D: 40 mg, giorni 1-4 e 15-18	68%	2%	41% a 24 mesi	61% a 24 mesi	Ludwig et al. ³
MPT	125	M: 0.25 mg/kg giorni 1-4 P: 2 mg/kg giorni 1-4 T: 400 mg/giorno per 12 cicli di 6 settimane	76%	13%	50% a 28 mesi	50% a 52 mesi	Facon et al. ⁴
MPT	113	M: 0.25 mg/kg giorni 1-4 P: 2 mg/kg giorno 1-4 T: 100 mg/giorno per 12 cicli di 6 settimane	62%	7%	50% a 24 mesi	50% a 44 mesi	Hulin et al. ⁵

Terapie	Pazienti	Schedula	≥ PR	CR	PFS/E FS/ TTP	OS	Referenza
MPT	60	M: 9 mg/m ² giorni 1-4 P: 60 mg/m ² giorni 1-4 T: 100 mg/giorno per 8 cicli di 6 settimane, seguita da T 100 mg/giorno	58%	9%	50% a 21 mesi*	50% a 26 mesi	Beksac et al. ⁶
MPT	182	M: 0.25 mg/kg giorni 1-4 P: 100 mg/giorno giorni 1-4 Ogni 6 settimane fino a Plateau T: 400 mg/giorno fino a Plateau, poi ridotta a 200mg/giorno fino a progressione	57%	13%	50% a 15 mesi	50% a 29 mesi	Waage et al. ⁷
MPT	165	M: 0.25 mg/kg P: 1 mg/kg giorni 1-5 T: 200 mg/giorno per 8 cicli di 4 settimane, seguiti da T 50 mg/giorno fino a progressione	66%	23% [#]	67% a 24 mesi	29% a 24 mesi	Wijermans et al. ⁸
MPT	167	M: 4 mg/m ² giorni 1-7 P: 40 mg/m ² giorni 1-7 per 6 cicli ogni 4 settimane T: 100 mg/giorno fino a progressione	76%	15%	50% a 22 mesi	50% a 45 mesi	Palumbo et al. ⁹
RD	223	R: 25 mg/giorno, giorni 1-21 D: 40 mg giorni 1-4, 9-12, e 17-20 ogni 28 giorni	81%	17%	63% a 24 mesi	75% a 24 mesi	Rajkumar et al. ¹⁹
Rd	222	R: 25 mg/giorno giorni 1-21 d: 40 mg nei giorni 1, 8, 15 e 22 ogni 28 giorni	70%	14%	65% a 24 mesi	87% a 24 mesi	Rajkumar et al. ¹⁹
MPR	153	M: 0.18 mg/kg giorni 1-4 P: 2 mg/kg giorni 1-4 R: 10 mg giorni 1-21 per 9 cicli ogni 4 settimane	68%	3%	50% a 14 mesi	62% a 36 mesi	Palumbo et al. ²⁰
MPR-R	152	M: 0.18 mg/kg giorni 1-4 P: 2 mg/kg giorni 1-4 R: 10 mg giorni 1-21 per 9 cicli ogni 4 settimane <i>Mantenimento</i> R: 10 mg/giorno fino a progressione	77%	10%	50% a 31 mesi	70% a 36 mesi	Palumbo et al. ²⁰
MPT	547	M: 0.25 mg/kg giorni 1-4 P: 2 mg/kg giorni 1-4 T: 200 mg giorni 1-42 per 12 cicli di 6 settimane	62%	9%	21.2 mesi	51% a 4 anni	Benboubker et al. ²¹
Rd in continuo	535	R: 25 mg/giorno giorni 1-21 d: 40 mg nei giorni 1, 8, 15 e 22 ogni 28 giorni in continuo fino a progressione e/o intolleranza di trattamento	75%	15%	25.5 mesi	59% a 4 anni	Benboubker et al. ²¹
Rd 18 mesi	541	R: 25 mg/giorno giorni 1-21 d: 40 mg nei giorni 1, 8, 15 e 22 ogni 28 giorni per 18 cicli	73%	14%	20.7 mesi	56% a 4 anni	Benboubker et al. ²¹

Terapie	Pazienti	Schedula	≥ PR	CR	PFS/E FS/ TTP	OS	Referenza
VMP	344	M: 9 mg/m ² giorni 1-4 P: 60 mg/m ² giorni 1-4 V: 1.3 mg/m ² giorni 1,4,8,11,22,25,29,32 per i primi 4 cicli di 6 settimane; giorni 1,8,22,29 per i successivi 5 cicli di 6 settimane	71%	30%	50% a 24 mesi	68% a 36 mesi	San Miguel et al. ¹² Mateos et al. ¹³
VMP	130	M: 9 mg/m ² giorni 1-4 P: 60 mg/m ² giorni 1-4 V: 1.3 mg/m ² giorni 1,4,8,11,22,25,29,32 per 1 ciclo di 6 settimane; giorni 1,8,15, 22 per i successivi 5 cicli, ogni 6 settimane <i>Mantenimento</i> V: 1.3 mg/m ² giorni 1,4,8,11 ogni 3 mesi T: 50 mg/giorno o P: 50 mg a giorni alterni	80%	20%	50% a 34 mesi	74% a 36 mesi	Mateos et al. ¹⁵
VTP	130	P: 60 mg/m ² giorno 1-4 V: 1.3 mg/m ² giorni 1,4,8,11,22,25,29,32 per il primo ciclo (6 settimane); giorni 1,8,15,22 per i successivi 5 cicli T: 100 mg/giorno <i>Mantenimento</i> V: 1.3 mg/m ² giorni 1,4,8,11 ogni 3 mesi T: 50 mg/giorno o P: 50 mg a giorni alterni	81%	28%	50% a 25 mesi	65% a 36 mesi	Mateos et al. ¹⁵
VMP	257	M: 9 mg/m ² giorni 1-4 P: 60 mg/m ² giorni 1-4 V: 1.3 mg/m ² giorni 1, 8, 15, 22	81%	24%	41% a 36 mesi	87% a 36 mesi	Palumbo et al. ¹⁶
VMPT- VT	254	M: 9 mg/m ² giorno 1-4 P: 60 mg/m ² giorno 1-4 V: 1.3 mg/m ² giorni 1,4,8,11,22,25,29,32 per i primi 4 cicli di 6 settimane; giorni 1,8,22,29 per i successivi 5 cicli di 6 settimane T: 50 mg al giorno per 9 cicli <i>Mantenimento</i> V: 1.3 mg/m ² ogni 15 giorni T: 50 mg/giorno	89%	38%	56% a 36 mesi	89% a 36 mesi	Palumbo et al. ¹⁶

Terapie	Pazienti	Schedula	≥ PR	CR	PFS/EFS/TTP	OS	Referenza
VMP	477	M: 9 mg/m ² giorni 1-4 P: 60 mg/m ² giorni 1-4 V: 1.3 mg/m ² giorni 1,4,8,11,22,25,29,32 per 4 cicli di 6 settimane; giorni 1,8,22,29 per i successivi 5 cicli, ogni 6 settimane	79%	23%	22.1 mesi	Dati ancora precoci	Facon et al. ²⁸

PR, risposta parziale; CR, risposta completa; PFS, progression-free survival; EFS, event-free survival; TTP, tempo alla progressione; OS, sopravvivenza globale; TD, talidomide-desametasone; MPT, melphalan-prednisone-talidomide; *, sopravvivenza libera da malattia; VMP, bortezomib-melfalan-prednisone; VTP, bortezomib-talidomide-prednisone; MPR-R, melphalan-prednisone-lenalidomide seguito da mantenimento con lenalidomide; VMPT-VT, bortezomib-melfalan-prednisone-talidomide seguito da mantenimento con bortezomib-talidomide.

Tabella 2 Riepilogo terapie di I linea in pazienti di età > 65 anni, affetti da mieloma multiplo.

Terapia di prima linea nei pazienti non candidati ad ASCT	Regimi di terapia preferiti
	<ul style="list-style-type: none"> • melphalan/prednisone/bortezomib (VMP) • melphalan/prednisone/talidomide (MPT) • lenalidomide-desametasone • bendamustina/prednisone
Terapia di mantenimento	Altri regimi possibili
	<ul style="list-style-type: none"> • melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) • bortezomib/desametasone (VD) • ciclofosfamide/prednisone/talidomide (CTD) • melphalan/prednisone (MP) • talidomide/desametasone (TD) • melphalan/prednisone/bortezomib/talidomide (VMPT)

Bibliografia

- Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2006 Jan 20;24(3):431-6.
- Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, Olesnyckij M, Yu Z, Knight R, Zeldis JB, Bladé J. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2008 May 1;26(13):2171-7.
- Ludwig H, Hajek R, Tóthová E, Drach J, Adam Z, Labar B, Egyed M, Spicka I, Gisslinger H, Greil R, Kuhn I, Zojer N, Hinke A. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood.* 2009 Apr 9;113(15):3435-42.
- Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillemin G, Chateaux C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H; Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet.* 2007 Oct 6;370(9594):1209-18

5. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, Dib M, Guillerme G, Salles B, Eschard JP, Lenain P, Casassus P, Azaïs I, Decaux O, Garderet L, Mathiot C, Fontan J, Lafon I, Virion JM, Moreau P. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3664-70.
6. Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, Ozdogu H, Aydogdu I, Konuk N, Sucak G, Kaygusuz I, Karakus S, Kaya E, Ali R, Gulbas Z, Ozet G, Goker H, Undar L. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*. 2011 Jan;86(1):16-22.
7. Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, Dahl IM, Forsberg K, Gulbrandsen N, Haukås E, Hjertner O, Hjorth M, Karlsson T, Knudsen LM, Nielsen JL, Linder O, Mellqvist UH, Nesthus I, Rolke J, Strandberg M, Sørbø JH, Wisløff F, Juliusson G, Turesson I; Nordic Myeloma Study Group. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010 Sep 2;116(9):1405-12.
8. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst H, Sonneveld P; Dutch-Belgium Cooperative Group HOVON. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):3160-6.
9. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, Montanaro M, Ria R, Capaldi A, Zambello R, Benevolo G, Derudas D, Dore F, Cavallo F, Gay F, Falco P, Ciccone G, Musto P, Cavo M, Boccadoro M. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3107-14.
10. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, Bringhen S, Mary JY, Gimsing P, Termorshuizen F, Haznedar R, Caravita T, Moreau P, Turesson I, Musto P, Benboubker L, Schaafsma M, Sonneveld P, Facon T; Nordic Myeloma Study Group; Italian Multiple Myeloma Network; Turkish Myeloma Study Group; Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; Intergroupe Francophone du Myélome; European Myeloma Network. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1239-47.
11. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Russell NH, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, Cook G, Feyler S, Byrne JL, Roddie H, Rudin C, Drayson MT, Owen RG, Ross FM, Jackson GH, Child JA; NCRI Haematological Oncology Study Group. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1231-8.
12. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906-17.
13. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2259-66.
14. Kumar A, Hozo I, Wheatley K, Djulbegovic B. Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. *Am. J. Hematol*. 86:18-24, 2011
15. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, de Paz R, García-Laraña J, Bengoechea E, Martín A, Mediavilla JD, Palomera L, de Arriba F, González Y, Hernández JM, Sureda A, Bello JL, Bargay J, Peñalver FJ, Ribera JM, Martín-Mateos ML, García-Sanz R, Cibeira MT, Ramos ML, Vidriales MB, Paiva B, Montalbán MA, Lahuerta JJ, Bladé J, Miguel JF. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):934-41.
16. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, Offidani M, Patriarca F, Nozzoli C, Guglielmelli T, Benevolo G, Callea V, Baldini L, Morabito F, Grasso M, Leonardi G, Rizzo M, Falcone AP, Gottardi D, Montefusco V, Musto P, Petrucci MT, Ciccone G, Boccadoro M. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 1;28(34):5101-9.
17. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Cavalli M, Genuardi M, Ria R, Gentili S, Patriarca F, Nozzoli C, Levi A, Guglielmelli T, Benevolo G, Callea V, Rizzo V, Cangialosi C, Musto P, De Rosa L, Liberati AM, Grasso M, Falcone AP, Evangelista A, Cavo M, Gaidano G, Boccadoro M, Palumbo A. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*. 2010 Dec 2; 116(23):4745-53.

18. Ruben Niesvizky, Ian W. Flinn, Robert Rifkin, Nashat Gabrail, Veena Charu, Billy Clowney, James Essell, Yousuf Gaffar, Thomas Warr, Rachel Neuwirth, Yanyan Zhu, Jennifer Elliott, Dixie-Lee Esseltine, Liviu Niculescu, and James Reeves. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *Journal of Clinical Oncology* 2015 33:33, 3921-3929.
19. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, Abonour R, Siegel DS, Katz M, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jan; 11(1):29-37. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70284-0. Epub 2009 Oct 21. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2010 Jan; 11(1):14. PubMed PMID: 19853510; PubMed Central PMCID: PMC3042271.
20. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, Gisslinger H, Wiktor-Jędrzejczak W, Zodelava M, Weisel K, Cascavilla N, Iosava G, Cavo M, Kloczko J, Bladé J, Beksac M, Spicka I, Plesner T, Radke J, Langer C, Ben Yehuda D, Corso A, Herbein L, Yu Z, Mei J, Jacques C, Dimopoulos MA; MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012 May 10;366(19):1759-69.
21. Benboubker L, Dimopoulos LA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weise K, Ludwig Bahlis N, Banos, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Gerald C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, de la Rubia J, Qiu L, White DJ, Binder D, Anderson K, Femand JP, Moreau P, Attal, M, Knight R, Chen G, Van Oostendorp J, M.Sc., Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T, for the FIRST Trial Team*: Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Eng J Med* 2014;371:906-17
22. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, Dachselt K, Richter P, Schirmer V, Schulze A, Subert R, Harksel B, Grobe N, Stelzer E, Schulze M, Bittrich A, Freund M, Pasold R, Friedrich T, Helbig W, Niederwieser D; East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006 Apr;132(4):205-12.
23. Pönisch W, Rozanski M, Goldschmidt H, Hoffmann FA, Boldt T, Schwarzer A, Ritter U, Rohrberg R, Schwalbe E, Uhlig J, Zehrfeld T, Schirmer V, Haas A, Kreibich U, Niederwieser D; East German Study Group of Haematology and Oncology (OSHO). Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a Phase I clinical trial. *Br J Haematol.* 2008 Oct;143(2):191-200.
24. Ludwig H, Kasparu H, Leitgeb C, Rauch E, Linkesch W, Zojer N, Greil R, Seebacher A, Pour L, Weißmann A, Adam Z. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2014 Feb 13;123(7):985-91.
25. Offidani M, Corvatta L, Maracci L, Liberati AM, Ballanti S, Attolico I, Caraffa P, Alesiani F, Caravita di Toritto T, Gentili S, Tosi P, Brunori M, Derudas D, Ledda A, Gozzetti A, Cellini C, Malerba L, Mele A, Andriani A, Galimberti S, Mondello P, Pulini S, Coppetelli U, Fraticelli P, Olivieri A, Leoni P; Efficacy and tolerability of bendamustine, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed-refractory multiple myeloma: a phase II study. *Blood Cancer J.* 2013 Nov 22;3:e162
26. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, Lauta VM, Bergonzi C, Barbui A, Caravita T, Capaldi A, Pregno P, Guglielmelli T, Grasso M, Callea V, Bertola A, Cavallo F, Falco P, Rus C, Massaia M, Mandelli F, Carella AM, Pogliani E, Liberati AM, Dammacco F, Ciccone G, Boccadoro M. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood.* 2004 Nov 15;104(10):3052-7.
27. Palumbo A, Gay F, Falco P, Crippa C, Montefusco V, Patriarca F, Rossini F, Caltagirone S, Benevolo G, Pescosta N, Guglielmelli T, Bringhen S, Offidani M, Giuliani N, Petrucci MT, Musto P, Liberati AM, Rossi G, Corradini P, Boccadoro M. Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 10;28(5):800-7.
28. Facon T, Lee JH, Moreau P, Niesvizky R, Dimopoulos MA, Hajek R, Osman M, Aggarwal S, Klippel Z, San Miguel J. Phase 3 study (CLARION) of Carfilzomib, Melphalan, Prednisone (KMP) v Bortezomib, Melphalan, Prednisone (VMP) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). 16^o International Myeloma Workshop, March 1-4, 2017. OP-044, page e37-e38.

7. Terapia di prima linea nei pazienti < 65-70 anni, candidabili a trapianto autologo di cellule staminali

Nei pazienti giovani candidati a terapia intensificate, (ASCT) i “nuovi farmaci” sono stati incorporati come terapia d’induzione pre-ASCT e come terapia di consolidamento/mantenimento post-ASCT, allo scopo di migliorare l’outcome. In particolare, nuovi regimi comprensivi di inibitori del proteasoma e/o farmaci immunomodulanti (IMiDs) hanno sostituito la chemioterapia convenzionale come terapia di induzione pre-trapianto. Questi farmaci possono essere variamente combinati tra loro o con farmaci convenzionali, a formare regimi a due-o più farmaci.

7.1 Terapie di induzione pre-trapianto

QUESITO 3: nei pazienti con età < 65-70anni con nuova diagnosi di mieloma multiplo sintomatico, in fase di induzione pre-trapianto, è indicato prescrivere schemi contenenti nuovi farmaci rispetto alla sola chemioterapia?

Lo scopo della terapia di induzione pre-trapianto è di ridurre rapidamente la taglia tumorale e l’infiltrazione plasmacellulare midollare prima della raccolta delle cellule staminali. L’introduzione dei nuovi farmaci in questa fase ha comportato l’ottenimento di risposte di più elevata qualità (VGPR e CR) rispetto alla chemioterapia convenzionale, che si sono poi tradotte in un miglioramento dell’outcome post-trapianto. In assenza di studi randomizzati di comparazione delle diverse combinazioni tra loro, di seguito verranno riportati i risultati in termini di efficacia e di tossicità dei differenti regimi, suddivisi in preferiti e altri.

REGIMI DI INDUZIONE PREFERITI

Bortezomib-desametasone

L’associazione di bortezomib-desametasone (VD), che consente di ottenere un tasso di risposta complessiva pari al 65% è stato comparato da Harousseau e colleghi in uno studio randomizzato di fase III allo schema VAD come terapia di induzione pre trapianto in 482 pazienti con MM di nuova diagnosi(1). Dopo 4 cicli lo schema VD si è dimostrata superiore alla VAD, apportando un più alto tasso di VGPR (38% vs 15%, rispettivamente) e di CR/nCR (15% vs 6% post ASCT, rispettivamente), vantaggio che è stato mantenuto anche dopo il primo e secondo trapianto (\geq VGPR, 68% vs 47%; CR-nCR 39.5% vs 22.5%, rispettivamente). Con un follow-up mediano di 32 mesi, è stato riscontrato un trend sulla PFS in favore di VD rispetto a VAD (mediana: 36 mesi vs 30, rispettivamente). La maggior efficacia di VD rispetto a VAD è stata confermata anche in pazienti ad alto rischio per la presenza di stadio ISS elevato o portatori della traslocazione t(4;14). I risultati di questo studio confermano la capacità di bortezomib di assicurare un livello più profondo di risposta, che peraltro non si traduce in un chiaro vantaggio in termini di PFS; ciò potrebbe significare che un regime a due farmaci contenente bortezomib risulta sub-ottimale sugli outcomes a lungo termine.

Bortezomib-desametasone e agenti citotossici

Gli agenti citotossici aggiunti a VD a formare regimi a 3 farmaci sono la doxorubicina e la ciclofosfamide. In uno studio randomizzato di fase III, la combinazione Bortezomib-Doxorubicina-Desametasone (PAD) come induzione al trapianto autologo, è stata comparata con la chemioterapia (VAD) seguito poi da una terapia di mantenimento con Bortezomib o Talidomide in pazienti con MM di nuova diagnosi dal gruppo HOVON (2). L’ultimo aggiornamento dello studio ha mostrato la superiorità della combinazione PAD in termini di risposte (CR+nCR), sia dopo la terapia di induzione (11% vs 5%, rispettivamente), che dopo il singolo o doppio autotrapianto (30% vs 15%, rispettivamente). Nel braccio di terapia comprensivo di PAD, ASCT e mantenimento con bortezomib sono emersi una PFS e OS significativamente più durature rispetto al VAD seguito da ASCT e mantenimento con talidomide (PFS a 3 anni: 36% vs 27%, rispettivamente, P= 0.01; OS a 3 anni 78% vs 70%, rispettivamente, P= 0.02). Il vantaggio di PAD vs VAD si è mantenuto anche nei pazienti ad alto rischio (traslocazione t(4;14) e di delezione del cromosoma 17p).

La combinazione ciclofosfamide-bortezomib-desametasone (VCD o CyBorD) consente di ottenere una risposta complessiva pari al 80-88%, con VGPR rate di circa il 50%.

Un recente studio di fase III randomizzato del gruppo tedesco (Mai e colleghi) ha confrontato il regime VCD con il regime PAD come terapia di induzione pre-trapianto in 514 pazienti con MM di nuova diagnosi. Il regime VCD si è dimostrato parimenti efficace rispetto a PAD nell'ottenere un simile tasso di VGPR: 37% vs 34%, con un profilo di tossicità comparabile.

Bortezomib-desametasone-talidomide

Un ampio studio randomizzato di fase III condotto su 480 pazienti con MM di nuova diagnosi volto a paragonare il regime VTD con TD come terapia di induzione prima e consolidamento dopo un doppio ASCT, ha documentato come dopo 3 cicli di induzione, l'associazione VTD fosse superiore a TD in tutte le categorie di risposta (CR+nCR: 31% vs 11%, \geq VGPR 62% vs 28%, rispettivamente) (3). Tale superiorità si è mantenuta anche dopo la terapia ad alte dosi e al consolidamento (CR+nCR: 62% vs 45%, \geq VGPR 85% vs 68%, rispettivamente). La PFS a 3 anni è risultata essere significativamente più lunga per il braccio VTD rispetto a TD (68% vs 56%, rispettivamente). Lo schema di associazione VTD si correla a migliori tassi di risposta e migliore PFS rispetto a VD o TD in altri due trials randomizzati (4,5) e in altri studi di fase II. In uno studio il bortezomib era somministrato a dosaggi ridotti (vTD), comportando un minore rischio di neurotossicità (5). Infine, nel protocollo terapeutico Total Therapy 3 (TT3), VTD combinato con chemioterapia PACE (cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamide e etoposide) era somministrato come terapia di induzione pre e come consolidamento dopo un doppio ASCT, a cui seguiva un mantenimento con VTD per il primo anno e TD nel secondo e terzo anno. Con un follow-up mediano di 39 mesi, la PFS e OS a 4 anni sono risultate essere rispettivamente del 71% e del 78%. Confrontando il regime TT3 col suo predecessore TT2, in cui non era previsto il bortezomib, appare chiaro il vantaggio dello schema VTD; in particolare è interessante notare che in quest'ultimo studio la CR è più duratura (2-year sustained CR TT3 92% vs 81% TT2, talidomide arm) e la PFS più prolungata (2-year 84% vs 77%, rispettivamente). Inoltre nei pazienti con malattia ad alto rischio (GEP high risk, t(4;14) positiva), si chiaro registra un trend verso una OS più lunga nel TT3 vs TT2, sottolineando come l'impiego di Bortezomib appare in grado di superare la cattiva prognosi conferita da queste alterazioni.

Uno studio retrospettivo caso-controllo eseguito da Cavo e colleghi e uno studio prospettico randomizzato di Moreau e colleghi hanno confrontato l'impiego di VCD o VTD come regime di induzione pre-trapianto autologo nei pazienti con MM di nuova diagnosi (6). Entrambi questi studi hanno mostrato che VTD garantisce un maggior tasso di risposte parziali ma soprattutto di \geq VGPR rispetto a VCD (\geq VGPR: 66% vs 56%, rispettivamente) (6).

Infine una metanalisi di 8 studi prospettici sull'impiego di VTD o VCD come regimi di induzione pre-ASCT in 672 pazienti ha mostrato come VTD offra un maggior tasso di \geq VGPR e CR+ nCR rispetto a VCD (62% vs 27% e 34% vs 6%, rispettivamente) (7). A fronte di una maggior incidenza di neurotossicità con VTD (11% vs 6% con VCD), l'impiego di VTD era associato a un minor rischio di eventi avversi di grado 3-4.

Lenalidomide-desametasone

In un primo studio di fase II, la combinazione Len-Dex ha comportato buoni risultati in termini di risposta, con ORR di 91%, \geq VGPR rate di 56%, OS a 3 anni 85%, confermati da due studi successivi di fase III;

Lo studio di Zonder *et al.* confrontava Len-Dex versus Dex in pazienti candidabili o meno a ASCT; l'aggiunta dell'agente immunomodulatore migliorava sia il rate di risposta (\geq PR 85% vs 51% e CR/nCR 22% vs 4%, $p=0.001$, rispettivamente) che la PFS (77% vs 55%, $p=0.002$, rispettivamente), ma non la OS (93% vs 91%, rispettivamente). La combinazione Len-Dex determinava un'elevata incidenza di neutropenia di grado 3-4 (13.5% vs 2.4%, $p=0.01$, rispettivamente) e di complicanze infettive (38% vs 23%, $p=0.003$, rispettivamente). Il secondo trial randomizzato del gruppo ECOG era volto a paragonare l'associazione di Lenalidomide con alte (RD) o basse (Rd) dosi di Desametasone.

La maggiore tossicità ottenuta e la maggiore mortalità precoce (tromboembolismo venoso TEV 18.4% vs 5.5%, mortalità 5% vs 0.5%, rispettivamente) ha comportato riduzione della sopravvivenza globale nel braccio RD, soprattutto nei pazienti con età superiore a 65 anni.

Entrambi questi studi erano rivolti a pazienti di tutte le età, non solo a pazienti candidabili a chemioterapia ad alte dosi; alcuni pazienti, su decisione volontaria, procedevano al trapianto autologo di cellule staminali, mentre altri proseguivano la terapia fino a progressione/intolleranza. Per tale motivo non possiamo considerare questi studi, pur se di fase III, come fortemente rappresentativi dell'efficacia di regimi di induzione contenenti lenalidomide-desametasone pre trapianto.

E' stato riportato come una prolungata esposizione a lenalidomide comporti una ridotta mobilizzazione e raccolta di cellule staminali CD34+ . Per tale motivo, le raccomandazioni dell'International Myeloma Working group (IMWG) suggeriscono di effettuare la mobilizzazione delle cellule staminali precocemente durante il trattamento di induzione con Lenalidomide (entro i primi quattro cicli)

Una profilassi antitrombotica è raccomandata in pazienti che ricevono RD come terapia di prima linea. Inoltre, essendo l'escrezione del farmaco è prevalentemente renale, il dosaggio della lenalidomide va aggiustato sulla base della clearance della creatinina.

Lenalidomide-desametasone-bortezomib

In considerazione dell'elevata efficacia di Bortezomib, Lenalidomide e Desametasone come agenti singoli, è stata introdotta l'associazione RVD, per sfruttarne l'azione sinergica. Un primo studio multicentrico di fase I/II volto a testare efficacia e sicurezza del regime RVD nella malattia di nuova diagnosi, in pazienti candidabili o meno all'ASCT, dimostrava che tale combinazione risulta ben tollerata, con bassa incidenza di TEV e neuropatia (G3: 3% per entrambe). Dopo 4 cicli, il tasso di risposta di buona qualità (\geq nCR e VGPR) era del 6% e 11%, rispettivamente; tuttavia queste risposte incrementavano progressivamente proseguendo la terapia fino a un massimo di 8 cicli e durante la fase di mantenimento, con un 100% di ORR e un 52% di CR/nCR

In uno studio di fase II rivolto a pazienti candidabili a ASCT, l'associazione RVD in induzione pre-trapianto consentiva di ottenere una risposta globale del 97%, (\geq VGPR 54%, CR 16% e sCR 13%) (8).

Lo studio di fase II EVOLUTION ha comparato prospetticamente RVD con VCD con due dosaggi di ciclofosfamide (VCD e VCD modified) e un regime a quattro farmaci in cui RVD era addizionato con la ciclofosfamide (RVDC); i pazienti candidati a ASCT ricevevano solo 4 cicli di terapia di induzione, gli altri invece effettuavano 8 cicli seguita poi da un mantenimento con 4 cicli di Bortezomib in somministrazione monosettimanale. VDRC ha evidenziato maggior tossicità rispetto agli altri schemi, senza peraltro un significativo vantaggio in termini di risposte ottenute (\geq VGPR e CR VDRC vs RVD vs VCD vs VCD modified: 58%, 51%, 41%, 53% e 25%, 24%, 22% e 47%, rispettivamente). Anche questo studio, non essendo rivolto solo a pazienti candidabili a ASCT, non può essere considerato come rappresentativo di un efficace regime pre-trapianto.

Recentemente un importante *trial* di fase III ha impiegato come terapia di induzione 3 cicli di VRD, seguito o meno da trapianto e consolidamento con lo stesso regime, confermando i risultati precedentemente ottenuti in termini di efficacia, con un basso profilo di tossicità (9).

Un'altra combinazione esplorata è stata RVD addizionata con doxorubicina liposomiale peghilata: dopo mediamente 4 cicli, il rate di CR + nCR e \geq VGPR sono risultati essere pari al 30% e 58%, rispettivamente.

Carfilzomib-talidomide-desametasone

A seguito dell'elevata efficacia dimostrata dall'inibitore del proteasoma di seconda generazione carfilzomib, questo farmaco è stato impiegato in associazione a talidomide e desametasone (KTd) in uno studio di fase II in 92 pazienti con MM di nuova diagnosi come terapia di induzione pre e consolidamento post ASCT. Dopo 4 cicli, il rate di almeno VGPR e CR è risultato pari al 68% e 25%, rispettivamente (10). Il rate di polineuropatia è risultato molto basso, pari a circa 1%.

Carfilzomib-lenalidomide-desametasone

Carfilzomib è stato associato a lenalidomide-desametasone (KRD) in uno studio prospettico di fase II rivolto a pazienti con MM di nuova diagnosi candidati a ricevere ASCT, sia come regime di induzione pre che come consolidamento post trapianto (11). Sono stati trattati 71 pazienti, di cui 50 hanno terminato il programma trapiantologico. Dopo 4 cicli di induzione, l'84% dei pazienti aveva ottenuto almeno una VGPR e il 14% una CR. Uno studio di fase III ha recentemente confrontato il regime KRD con KD associato a ciclofosfamide

come terapia di induzione pre-trapianto, dimostrando la superiorità del primo nei termini di ottenimento di risposte di elevata qualità (12)

ALTRI REGIMI DI INDUZIONE CHE POSSONO ESSERE CONSIDERATI

Talidomide-desametasone

Talidomide-desametasone (TD) è stato il primo regime ad essere impiegato in alternativa alla chemioterapia convenzionale VAD come terapia di induzione pre ASCT. TD si è dimostrata migliore del VAD in termini di ORR e \geq VGPR rate, PFS, ma non di OS post ASCT in uno studio retrospettivo case match e in uno studio prospettico.

Inoltre, un ampio studio di fase III, rivolto a pazienti candidati e non a ASCT, ha evidenziato la superiorità dell'associazione TD rispetto al desametasone utilizzato agente singolo, con un ORR di 63% contro 41-46%, rispettivamente, prolungando il TTP (23 mesi vs 6.5 mesi, rispettivamente) ma non la OS, probabilmente per la maggior tossicità evidenziata della combinazione (maggior numero di eventi avversi di grado 3-4, in particolare TEV, ictus, infarto miocardico acuto), in assenza di un'adeguata profilassi antitrombotica. Il *rate* di risposte complete con TD resta tuttavia basso, pari al 4-10%. In due ulteriori studi, TD è stato incorporato al doppio ASCT e somministrato dall'esordio fino al secondo ASCT oppure fino a ricaduta/progressione di malattia. L'aggiunta di TD ha comportato un incremento di risposte di buona qualità, del PFS e in uno studio anche della sopravvivenza globale rispetto al doppio ASCT senza talidomide.

Nello studio che prevedeva il mantenimento con talidomide, tuttavia, si sono verificati numerosi eventi avversi, in particolare eventi trombotici e polineuropatia, che hanno portato alla discontinuazione del farmaco nel 30% e 60% dei pazienti dopo 2 e 4 anni, rispettivamente.

Talidomide-desametasone e agenti citotossici

In diversi studi sono state testate varie associazioni di Talidomide con agenti chemioterapici tradizionali, quali Talidomide-Desametasone-Doxorubicina (TAD) e Talidomide-Desametasone-Ciclofosfamide (CTD). In uno studio di fase III, la combinazione TAD comportava un incremento di risposte di buona qualità rispetto al VAD (\geq VGPR 37% vs 18%), che veniva mantenuta dopo ASCT (54% vs 44%, rispettivamente). La PFS mediana del braccio TAD e mantenimento con Talidomide, è risulta pari a 34 mesi, rispetto a 2 mesi per coloro che ricevevano VAD e un mantenimento con interferone. In uno studio di fase III, l'associazione CTD si è dimostrata superiore al VAD+ciclofosfamide, ottenendo una maggior percentuale di risposte complete, sia prima che dopo ASCT (pre: 19% vs 9, post 51% vs 40%, rispettivamente).

Mieloma Multiplo età < 65-70 anni; Terapia di I linea

	Regimi di terapia preferiti
Terapia di induzione pre- trapianto autologo	Bortezomib+talidomide+desametasone (studi di fase 3) Bortezomib + desametasone (studi fase 3) Bortezomib + desametasone+ doxorubicina liposomiale (studi fase 3) Bortezomib + lenalidomide + desametasone (studi di fase 2 e 3) Lenalidomide+desametasone (studi di fase 2-3) Carfilzomib+talidomide (studio di fase 2) Carfilzomib+lenalidomide+ desametasone (studi di fase 2-3)
	Altri regimi possibili
	Bortezomib + ciclofosfamide+desametasone (studi di fase 2 e studi di fase 3 negativi) Talidomide + desametasone (studi fase 2 e 3) Talidomide + desametasone + doxorubicina (studi fase 3) Talidomide + ciclofosfamide + desametasone (studi fase 3)

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
Alta	Nella fase di induzione tutti i pazienti dovrebbero ricevere un trattamento comprendente i nuovi farmaci e non solo chemioterapici (1-7, 11).	Positiva forte
Alta	I regimi di induzione, contenenti bortezomib sembrano essere i più rapidi ed efficaci. In particolare, il miglior bilancio tra efficacia e tossicità sembra appartenere alle triplette di farmaci (bortezomib, desametasone e IMiDs o chemioterapia). (1-5,8) L'impiego di carfilzomib associato a chemioterapia o IMiDs appare molto efficace, ma ad oggi sono disponibili solo studi di fase 2 (9,10) L'associazione di Talidomide e Desametasone (TD) appare un regime sub-ottimale, pur mantenendo una certa efficacia.(3)	Positiva forte
Moderata	Il numero di cicli di induzione raccomandati è 3-4. (12)	Positiva debole
Moderata	La raccolta delle cellule staminali dovrebbe essere effettuata entro 4 cicli di induzione (11)	Positiva forte
Alta	Sia bortezomib sia talidomide possono essere impiegati senza prevedere una tossicità aggiuntiva nei pazienti in insufficienza renale e/o dialisi. (12)	Positiva debole
Alta	I pazienti trattati con Bortezomib dovrebbero ricevere una profilassi antivirale con acyclovir (11)	Positiva forte
Alta	L'impiego di bortezomib deve essere sottocute, in quanto associato a uguale efficacia e minore neurotossicità (13)	Positiva forte

7.2 Terapie di consolidamento e mantenimento post-trapianto

QUESITO 4a: nei pazienti sottoposti a terapia ad alte dosi e trapianto autologo di cellule staminali periferiche è opportuno prescrivere una terapia di consolidamento rispetto alla sola osservazione?

QUESITO 4b: nei pazienti sottoposti a terapia ad alte dosi e trapianto autologo di cellule staminali periferiche è opportuno prescrivere una terapia di mantenimento rispetto alla sola osservazione?

La terapia di consolidamento ha l'obiettivo di migliorare ulteriormente la risposta ottenuta con il trapianto; si basa quindi su di un regime terapeutico molto efficace, somministrato per un breve periodo di tempo, per ridurne al minimo la tossicità. Il consolidamento può essere effettuato con un secondo trapianto autologo, che offre particolare beneficio ai pazienti che non hanno ottenuto almeno una VGPR/nCR dalla prima procedura trapiantologica. In seguito all'introduzione dei "nuovi farmaci" nell'armamentario terapeutico del MM, sono stati sperimentati regimi di consolidamento comprensivi di Talidomide, Bortezomib e Lenalidomide. L'impiego di bortezomib e lenalidomide come agenti singoli dopo ASCT ha determinato un miglioramento del rate di CR e CR+nCR compreso tra il 10-30%. Lo schema VTD si è dimostrato molto

efficace come consolidamento, permettendo di migliorare la risposta, inducendo anche risposte molecolari, e, in paragone a TD, prolungando la PFS. Tuttavia, l'assegnazione a TD o VTD in questo studio non era randomizzata ma seguiva l'assegnazione randomizzata iniziale nei due bracci come terapia di induzione pre-trapianto. I regimi KTd e KRd sono stati impiegati come terapia di consolidamento post ASCT. Il primo ha consentito di raggiungere un tasso di CR pari a 63% (10).

Col secondo regime, il rate di CR post consolidamento è cresciuto al 74%, con il 90% dei pazienti negativi secondo la valutazione di minima malattia residua con citofluorimetria a flusso a 10 colori (11).

La terapia di mantenimento è finalizzata invece a conservare nel tempo la risposta ottenuta, a prolungare la PFS e l'OS, senza alterare in modo significativo la qualità di vita; consiste in un trattamento a bassi dosaggi, per un periodo di tempo prolungato (alcuni anni). In assenza di alternative, fino a 10 anni fa circa, le uniche possibilità erano rappresentate dall'interferone e dallo steroide; tali terapie risultavano però molto tossiche e assai poco efficaci nel raggiungere gli obiettivi sopracitati. In studi randomizzati l'impiego di Talidomide come terapia di mantenimento post ASCT ha evidenziato un beneficio in termini di PFS e in due di questi, associata allo steroide, anche di OS.

Il vantaggio in OS veniva perso se talidomide era anche parte della terapia di induzione. Inoltre, sembra che la prolungata esposizione a talidomide possa far emergere cloni resistenti e che tale agente sia inefficace in pazienti portatori di alterazioni citogenetiche. Il problema principale relativo all'impiego di talidomide come terapia di mantenimento a lungo termine riguarda la sua neurotossicità, che comporta una percentuale di discontinuazione del farmaco fino al 60%.

Lenalidomide, in considerazione dell'assenza di neurotossicità, appare indicata come terapia di mantenimento post ASCT. Tre studi randomizzati indipendenti hanno recentemente mostrato un vantaggio in termini di PFS con l'impiego di lenalidomide rispetto a placebo dopo singolo o doppio ASCT, e uno di essi anche un vantaggio in OS. Nei pazienti che assumevano Lenalidomide è emerso un incrementato rischio di seconde neoplasie (SPMs) nell'ordine del 7%: in tal senso saranno necessari un follow-up più prolungato ulteriori studi per definire meglio i fattori di rischio per le SPMs e la loro incidenza. Bisogna comunque valutare il fatto che il rischio di morte secondario a progressione di malattia è superiore al rischio di morte per seconde neoplasie. Una recentissima meta-analisi ha confrontato rischi e benefici della terapia prolungata con Lenalidomide nei tre studi sopra citati e -considerata la conferma della significativamente prolungata OS nei pazienti trattati- ha concluso come un mantenimento con Lenalidomide debba essere per lo meno considerato in tutti i pazienti sottoposti a trapianto e responsivi a Lenalidomide (13).

Pochi e non conclusivi dati esistono sulla terapia di mantenimento con bortezomib. La recente disponibilità della formulazione sottocutanea di bortezomib, che ha dimostrato in uno studio randomizzato di fase III, in pazienti con malattia ricaduta/refrattaria, pari efficacia, a fronte di una significativa minore neurotossicità, potrebbe ampliare l'utilizzo in questo setting (14).

Regimi terapeutici (studi fase 2 e fase 3)	
Terapia di consolidamento post- trapianto autologo	Bortezomib + desametasone (studi fase 3) Bortezomib+talidomide+desametasone (studi di fase 3) Bortezomib + lenalidomide + desametasone (studi di fase 2) Lenalidomide+desametasone (studi di fase 3) Carfilzomib+talidomide+desametasone (studi di fase 2) Carfilzomib+lenalidomide+desametasone (studi di fase 2)
Terapia di mantenimento post trapianto autologo	Talidomide (studi fase 3) Lenalidomide (studi fase 3) Bortezomib (studi fase 3)

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
Bassa	La terapia di consolidamento post ASCT con i nuovi farmaci dovrebbe avvenire solo nel contesto di studi clinici (i dati dei diversi studi sono ancora poco solidi e richiedono un follow-up più prolungato).(11)	Studi clinici
Moderata	Tutti i pazienti dovrebbero ricevere terapia di mantenimento post ASCT. Lenalidomide è il farmaco su cui sono presenti i maggiori dati (13)	Positiva forte

7.3 Terapia ad alte dosi con supporto di progenitori emopoietici autologhi

QUESITO 5a: nei pazienti con età < 65 anni con nuova diagnosi di mieloma multiplo sintomatico è sempre preferibile prevedere una terapia ad alte dosi con trapianto autologo di cellule staminali rispetto ad un trattamento a dosaggio convenzionale comprendente i nuovi farmaci?

QUESITO 5b: nei pazienti con età 65 -70 anni con nuova diagnosi di mieloma multiplo sintomatico in buon PS e senza comorbidità è preferibile prevedere una terapia ad alte dosi con trapianto autologo di cellule staminali rispetto ad un trattamento a dosaggio convenzionale comprendente i nuovi farmaci?

Il trapianto autologo di cellule staminali ASCT è la terapia di riferimento nel paziente giovane affetto da MM alla diagnosi. Il limite di età per considerare un paziente candidabile al trapianto è arbitrario, spostandosi sempre più in avanti con il miglioramento della terapia di supporto e la riduzione della tossicità della terapia. In particolare, se inizialmente era considerato 60 anni, si è poi spostato a 65 negli ultimi 10 anni e talora, se le condizioni cliniche lo permettono, a 70 anni (17).

Il trapianto autologo consente di ottenere elevati tassi di risposte complessive e attualmente rimane il trattamento di riferimento per i pazienti eleggibili. Alcuni studi randomizzati (**vedi Tabella 1**) condotti su pazienti alla diagnosi, evidenziano la superiorità del trapianto rispetto alla terapia convenzionale nel paziente con MM con età inferiore a 65 anni (17-20).

Tabella 1. Studi controllati-randomizzati: terapia convenzionale vs terapia ad alte dosi

Trial		N° pts	EFS (median, months)	OS (median, months)	References
IFM90	CT	100	8% at 7 years	25% at 7 years	Attal et al (17)
	ASCT	100	16% at 7 years	43% at 7 years	
MRC	CT	200	32	20	Child et al (18)
	ASCT	201	54 months	42	
MAG91	CT	91	13	64	Femand et al (19)
	ASCT	94	39	65	
PETHEMA	CT	83	34	67	Blade et al (20)
	ASCT	81	43	67	

CT: Chemioterapia convenzionale – ASCT terapia ad alte dosi

EFS, event-free survival; OS, overall survival;

Da rilevare peraltro che l'introduzione dei nuovi farmaci negli schemi di induzione, non solo ha determinato un miglioramento delle risposte globali pre-trapianto, ma ha consentito di implementare il numero di risposte di buona qualità dopo il trapianto. (3, 21-24).

Circa un confronto diretto tra nuovi farmaci e la terapia trapiantologica abbiamo a disposizione quattro studi di fase 3 in letteratura che confermano il ruolo del trapianto nell'era delle nuove molecole. Il gruppo GIMEMA ha condotto uno studio di fase 3 su 273 pazienti di età < 65 anni affetti da mieloma multiplo in prima diagnosi e randomizzati a ricevere, dopo 4 cicli di lenalidomide-desametasona o un doppio trapianto autologo (MEL 200) o altri 6 cicli di terapia con melphalan-prednisone-lenalidomide di consolidamento. Con un follow-up mediano di 51,2 mesi è stato dimostrato un significativo aumento in PFS (43 vs 22,4 mesi, HR 0,44, $p < 0,001$) e in OS (81,6% vs 65,3% a 4 anni, HR:0,55, $p 0,02$) a favore del braccio trapiantologico (27). In un secondo studio 256 pazienti con età < 65 anni sono stati trattati in induzione con lenalidomide+basse dosi di desametasona e successivamente randomizzati a ricevere, come consolidamento, CRD (ciclofosfamide, lenalidomide, desametasona) o doppio trapianto autologo (MEL200). Con un follow-up mediano di 52 mesi la PFS mediana è risultata migliore per il braccio trapiantologico (28,6 vs 43,3 mesi, HR per i primi 24 mesi: 2,51, $p < 0,0001$) (28). In entrambi gli studi, rispettivamente il 32% e 35% dei pazienti non hanno completato il programma di consolidamento per progressione durante la fase di induzione o per ritiro del consenso per risposta subottimale alla terapia di induzione. Si deve rilevare inoltre che non è stato previsto l'impiego di bortezomib, farmaco per cui sono state dimostrate elevate percentuali di remissioni. Uno studio di fase III condotto dall'IFM randomizzava 700 pazienti a ricevere – dopo tre cicli di induzione con VRD- o chemioterapia ad alte dosi accompagnata da ASCT e due cicli di consolidamento con VRD oppure una semplice continuazione di VRD per altri 5 cicli. Tutti i pazienti ricevevano poi una terapia di mantenimento per un anno con Lenalidomide. Lo studio ha mostrato in tutti i sottogruppi una migliore PFS nei pazienti sottoposti ad ASCT rispetto a quelli trattati con solo VRD (50 mesi vs 36 mesi, HR per progressione o morte di 0,65, $p < 0,001$), benché la differenza in OS a 4 anni non sia risultata altrettanto significativa (9).

Di recente, all'ASH 2016, sono stati presentati i dati dello studio di fase 3 randomizzato EMN02/HO95 nel quale i pazienti sono stati randomizzati, dopo una terapia di induzione con bortezomib, ciclofosfamide e desametasona a ricevere VMP oppure alte dosi di melphalan e trapianto autologo di cellule staminali (singolo o tandem in base al centro). All'interim analysis di dicembre 2016, con un follow-up di 36 mesi i pazienti sottoposti a procedura trapiantologica hanno una miglior sopravvivenza libera da progressione (HR:0,52) e una miglior qualità di risposta al trattamento (25).

7.3.1 Mobilizzazione di cellule staminali periferiche

La sorgente delle cellule staminali è quasi esclusivamente il sangue periferico: le cellule staminali infatti vengono prelevate da sangue periferico con una o più procedure aferetiche previa terapia di mobilizzazione. Il farmaco maggiormente utilizzato ai fini della mobilizzazione è la ciclofosfamide a dosi medio alte (2-4 g/mq) in combinazione con lenograstim (5-10 mcg/Kg/die). Altri regimi di mobilizzazione riportati in letteratura, oltre all'utilizzo del solo fattore di crescita emopoietico, sono la citosina arabinoside, la vinorelbina e diversi schemi di polichemioterapia. Il numero minimo di cellule CD34 necessarie per effettuare la procedura trapiantologica è pari a 2×10^6 /kg.

L'utilizzo di cellule staminali selezionate o la tecnica del purging del prodotto aferetico, non ha comportato una riduzione del rischio di recidiva (26) e pertanto non è consigliato.

7.3.2 Singolo vs Tandem

QUESITO 6: nei pazienti con età < 65-70 anni con nuova diagnosi di mieloma multiplo sintomatico sottoposti a terapia ad alte dosi e successiva reinfusione di cellule staminali periferiche è utile eseguire un secondo trapianto rispetto alla singola procedura?

Si parla di doppio trapianto (tandem) qualora una seconda procedura venga effettuata entro 6 mesi dalla prima. Diversi trials randomizzati hanno indagato l'utilità di un secondo autotrapianto e una metanalisi del 2009 avrebbe evidenziato una superiorità del doppio autotrapianto sul singolo in termini di tasso di risposta e

EFS (20 % vs 10%) ma non di OS (27). Uno studio conferma un beneficio a lungo termine della doppia procedura (28) mentre in altri due studi viene dimostrato che i pazienti che beneficiano maggiormente del secondo trapianto sono quelli che non ottengono almeno una VGPR con il primo trapianto (29-30). In particolare nello studio IFM94, 389 pazienti alla diagnosi venivano randomizzati a ricevere singolo (MEL 140+TBI) o doppio autologo (MEL 140 - MEL 140+TBI). Gli autori hanno dimostrato un aumento di OS stimata a 7 anni per il doppio autologo e in un'analisi di sottogruppi hanno riscontrato che i pazienti che beneficiavano maggiormente del doppio autologo erano quelli che non ottenevano almeno una VGPR entro tre mesi dalla prima procedura (29). Analoghe conclusioni sono emerse da uno studio italiano dove veniva utilizzato, come regime di condizionamento MEL 200 (30).

Critiche a questi studi sono l'utilizzo di una minor dose cumulativa di MEL nel braccio del trapianto singolo nello studio del gruppo francese e per entrambi la bassa potenza degli studi per valutare il ruolo del doppio trapianto nei pazienti che ottengono una CR o almeno una VGPR dopo la prima procedura.

Una revisione sistematica di 5 trials clinici randomizzati, inclusi i due precedentemente citati, pubblicata nel 2012, per stabilire il vantaggio di un doppio trapianto autologo rispetto al singolo, ha concluso che non vi sono dati sufficienti per una decisione definitiva, considerando che sono stati riscontrati bias negli studi pubblicati e che i trial non comprendevano ancora i nuovi farmaci attualmente a disposizione (31)

Il ruolo del secondo autotrapianto è stato messo in discussione da studi randomizzati in corso che paragonano consolidamento con nuovi farmaci e secondo trapianto autologo. Nello studio EMN02 era presente anche una randomizzazione, in un sottogruppo di pazienti, tra singolo e doppio trapianto autologo (25); in una prima analisi ad interim sembra esservi un vantaggio con il doppio trapianto rispetto al singolo in termini di PFS (stimata a 3 anni 73% vs 60%). Tuttavia, quest'ultimo risultato non sembra essere confermato dallo studio StaMINA (che metteva a confronto ASCT singolo vs doppio vs singolo seguito da consolidamento con VRD, in pazienti che ricevevano poi tutti anch'essi un mantenimento con Lenalidomide), il quale ha evidenziato differenze non significative in PFS e OS tra i tre gruppi di randomizzazione (32). In attesa di un follow-up più prolungato e di ulteriori analisi dei suddetti studi e di altri in corso, secondo le raccomandazioni dell'International Myeloma Working Group il 2° trapianto dovrebbe essere offerto ai pazienti portatori di alterazioni citogenetiche ad alto rischio e/o che non hanno ottenuto una risposta completa/ di elevata qualità dopo il primo trapianto (33).

7.3.3 Regime di condizionamento

Il regime di condizionamento standard per il trapianto autologo nel MM è il Melphalan ad alte dosi (200 mg/mq). Il dosaggio viene ridotto nei pazienti con insufficienza renale (con GFR < 30 ml/min) e in dialisi, in cui la somministrazione a 200 mg/mq comporta un incremento di tossicità e di mortalità correlata alla procedura (34) Un incremento del dosaggio di melphalan (220-300 mg, anche in associazione ad Amifostina) ha evidenziato un miglioramento della PFS ma con un notevole incremento della tossicità mentre l'associazione con Total-body irradiation (TBI) non comporta nemmeno miglioramento del PFS per cui attualmente lo standard è Melphalan 200mg/mq (35)

Anche nel contesto del condizionamento al trapianto sono stati inseriti i nuovi farmaci (Melphalan 140 mg/mq + Bortezomib) con risultati promettenti in termini di risposta (>VGPR 70% con RC 30%), anche se il follow-up è troppo breve per valutarne l'impatto sulla sua durata.

7.4 Trapianto allogenico

In relazione all'età media avanzata alla diagnosi e alla disponibilità di un donatore familiare, sono pochi i pazienti affetti da MM potenzialmente candidabili ad una procedura di trapianto allogenico.

Il trapianto allogenico mieloablattivo correla con un miglioramento dell'intervallo libero da malattia (tra 22-36%), anche se il suo ruolo nel trattamento del MM appare controverso dato l'elevato tasso di mortalità correlato alla procedura (Transplant related mortality, TRM) che varia tra 34-54% nei diversi studi.

Fattori prognostici negativi per il trapianto allogenico mieloablattivo sono un precedente ASCT, un lungo intervallo tra la diagnosi e il trapianto e il mismatch di sesso tra donatore e ricevente (36-41).

Per ridurre la TRM e permettere di estendere l'indicazione ad un maggior numero di pazienti con MM alla diagnosi, è stato sperimentato il trapianto allogenico a condizionamento ridotto (RIC); Diversi studi in letteratura evidenziano la fattibilità di tale approccio anche nei pazienti più anziani, con una TRM <20%. In questo particolare setting, rimane elevata l'incidenza di GvHD cronica, recentemente riportato fino al 74% dei pazienti trattati (42). Anche se la sopravvivenza globale a 5 anni risulta circa del 60%, sono segnalate recidive di malattia (spesso extramidollari) anche dopo 5 anni dal trapianto.

Uno studio prospettico (43) ha riportato una miglior OS per i pazienti sottoposti all'allogtrapianto non mieloablativo dopo un trapianto autologo, rispetto al doppio autotrapianto, mentre altri studi non hanno confermato tale dato (**vedi tabella 2**). Secondo le raccomandazioni del gruppo Europeo il trapianto allogenico può essere considerato per i pazienti giovani ad alto rischio che accettino il tasso di mortalità correlato alla procedura e la natura sperimentale del trattamento (44).

Tabella2: studi randomizzati tandem autologo vs tandem auto-allogtrapianto nel MM alla diagnosi

	Pts	RC (%)	EFS (mesi)	OS (Mesi)	P
IFM (RIC) (34)	166 vs 46	37vs 55	25 vs 21	57 vs 41	NS
GIMEMA(RIC) (33)	82 vs 80	26 vs 55	33 vs 37	64 vs NR	S
PETHEMA (RIC) (35)	82 vs 25	11 vs 40	20 vs 26	58 vs 60	NS
HOVON (36)	101 vs 115	42 vs 45	34 vs 39	63 vs 56	NS
EBMT(RIC) (37)	250 vs 110	41 vs 52	15 vs 36	50 vs 65	

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
Alta	ASCT dovrebbe essere parte integrante del programma terapeutico del paziente affetto da MM di età inferiore uguale a 65 anni, con adeguato performance status (Tabella 1) (17-20, 23-24)	Positiva forte
Moderata	ASCT può essere eseguito anche in pazienti con età compresa tra 65 e 70 anni, in assenza di patologie associate (14)	Positiva debole
Alta	Il regime di condizionamento al trapianto consiste nel Melphalan 200 mg/mq, con riduzione di dose (140 mg/mq) in caso di alterazione della funzione renale o nei pazienti con età >65 anni (34-35)	Positiva debole
Moderata	Il Tandem ASCT attualmente non dovrebbe essere considerato lo standard: il secondo trapianto dovrebbe essere offerto ai pazienti portatori di alterazioni citogenetiche ad alto rischio e/o che non hanno ottenuto una risposta completa/ di elevata qualità dopo il primo trapianto (33) Nei pazienti in cui la seconda procedura è invece indicata, questa deve essere effettuata dopo 3 e non oltre i 6 mesi dal precedente trattamento ad alte dosi (29-30)	Negativa debole
Moderata	Il trapianto allogenico mieloablativo da donatore familiare HLA identico può essere considerato solo nei pazienti di età < 40 anni, responsivi alla terapia di prima linea e solo nell'ambito di trials clinici. (44) <i>Il Trapianto allogenico a condizionamento ridotto (RIC), è proponibile a pazienti ad alto rischio dopo ASCT, solo nell'ambito di studi clinici controllati.</i>	Studi clinici

Bibliografia

1. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, Hulin C, Facon T, Casassus P, Michallet M, Maisonneuve H, Benboubker L, Maloisel F, Petillon MO, Webb I, Mathiot C, Moreau P. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4621-4629
2. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, Zweegman S, Vellenga E, Broyl A, Blau IW, Weisel KC, Wittebol S, Bos GM, Stevens-Kroef M, Scheid C, Pfreundschuh M, Hose D, Jauch A, van der Velde H, Raymakers R, Schaafsma MR, Kersten MJ, van Marwijk-Kooy M, Duehrsen U, Lindemann W, Wijermans PW, Lokhorst HM, Goldschmidt HM. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 20;30(24):2946-55
3. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, Di Raimondo F, Crippa C, Zamagni E, Palumbo A, Offidani M, Corradini P, Narni F, Spadano A, Pescosta N, Deliliers GL, Ledda A, Cellini C, Caravita T, Tosi P, Baccarani M; GIMEMA Italian Myeloma Network. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet.* 2010;376(9758):2075-2085.
4. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, Granell M, Besalduch J, Palomera L, González Y, Etxebeste MA, Díaz-Mediavilla J, Hernández MT, de Arriba F, Gutiérrez NC, Martín-Ramos ML, Cibeira MT, Mateos MV, Martínez J, Alegre A, Lahuerta JJ, San Miguel J, Bladé J; Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma (PETHEMA/GEM) group. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood.* 2012 Aug 23;120(8):1589-96.
5. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, Doyen C, Garderet L, Randriamalala E, Araujo C, Lepeu G, Marit G, Caillot D, Escoffre M, Lioure B, Benboubker L, Pégourie B, Kolb B, Stoppa AM, Fuzibet JG, Decaux O, Dib M, Berthou C, Chaleteix C, Sebban C, Traullé C, Fontan J, Wetterwald M, Lenain P, Mathiot C, Harousseau JL. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2011;118(22):5752-5758.
6. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaleteix C, Roussel M, Garderet L, Royer B, Brechignac S, Tiab M, Puyade M, Escoffre M, Stoppa AM, Facon T, Pegourie B, Chaoui D, Jaccard A, Slama B, Marit G, Laribi K, Godmer P, Luyx O, Eisenmann JC, Allangba O, Dib M, Araujo C, Fontan J, Belhadj K, Wetterwald M, Dorvaux V, Femand JP, Rodon P, Kolb B, Glaisner S, Malfuson JV, Lenain P, Biron L, Planche L, Caillon H, Avet-Loiseau H, Dejoie T, Attal M. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood.* 2016 Mar 21 epub
7. Leiba M, Kedmi M, Duek A, Freidman T, Weiss M, Leiba R, Nagler A, Avigdor A. Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) versus bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Br J Haematol.* 2014 Sep;166(5):702-10.
8. Roussel M, Lauwers-Cances V², Robillard N², Hulin C², Leleu X², Benboubker L², Marit G², Moreau P², Pegourie B², Caillot D², Fruchart C², Stoppa AM², Gentil C², Wuilleme S², Huynh A², Hebraud B², Corre J², Chretien ML², Facon T², Avet-Loiseau H², Attal M² Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome, *J Clin Oncology* 2014, 32(25): 2712-7
9. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *The New England journal of medicine.* 2017;376(14):1311-1320.
10. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, van der Holt B, Kersten MJ, Vellenga E, van Marwijk-Kooy M, Broyl A, de Weerd O, Lonergan S, Palumbo A, Lokhorst H. Phase 2 study of carfilzomib,

- thalidomide, and dexamethasone as induction/consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2015 Jan 15;125(3):449-56.
11. Jakubowiak A, Griffith K, Jasieles J, Rosenbaum CA, McDonnell K, Berdeja JG, Vij R, Raje NS, Reece DE, Dytfeld D, Zimmerman TM. Post-transplant carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone consolidation in newly diagnosed multiple myeloma: efficacy and tolerability of extended treatment. *Haematologica* 2015, abs
 12. Gay F et al, 2017 ASCO Annual Meeting
 13. Attal M, Palumbo A, Holstein SA, et al. Lenalidomide (LEN) maintenance (MNTC) after high-dose melphalan and autologous stem cell transplant (ASCT) in multiple myeloma (MM): A meta-analysis (MA) of overall survival (OS). *Journal of clinical oncology* 34, 2016 (suppl; abstr 8001). 2016 ASCO Annual Meeting (8001)
 14. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Blade J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Jun 9;117(23):6063-73.
 15. Dimopoulos MA, Roussou M, Gkotzamanidou M, Nikitas N, Psimenou E, Mparmparoussi D, Matsouka C, Spyropoulou-Vlachou M, Terpos E, Kastritis E The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2013 Feb;27(2):423-9
 16. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, Rekhman G, Masliak Z, Robak T, Shubina A, Arnulf B, Kropff M, Cavet J, Esseltine DL, Feng H, Girgis S, van de Velde H, Deraedt W, Harousseau JL. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. A randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncology* 2011, 12: 431-44.
 17. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Français du Myelome. N Engl J Med*. 1996;335(2):91-97.
 18. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1875-1883
 19. Feraud JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9227-9233.
 20. Blade J, Rosiñol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005;106(12):3755-3759
 21. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al: lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):29-37
 22. Richardson PG, Weller E, Lonial S et al: Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple Myeloma. *Blood* 2010;116(5):679-86)
 23. Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al: Autologous transplantation and Maintenance therapy in Multiple Myeloma. *NEJM* 2014, 371: 895_905
 24. Gay F, Oliva S, Petrucci MT et al: Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance in patients with Multiple Myeloma : a randomized multicenter phase 3 trial *lancet oncol* 2015; 16:1617-29
 25. Cavo M, Beksac M, Dimopoulos MA, et al. Intensification Therapy with Bortezomib-Melphalan-Prednisone Versus Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood*. 2016;128(22):673-673.
 26. Stewart, A.K., Vescio, R., Schiller, G. Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple

- myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, (2001) 19, 3771–3779.
27. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101(2): 100-10
 28. Barlogie B, Attal M, Crowley J Long term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the Intergroupe Francophone du Myelome South-west Oncology Group and the University of Arkansas for Medical Sciences *J Clin Oncol*.2010;28(7):1209-1214
 29. Attal Harousseau, J.L., Facon, T. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, (2003) 349, 2495–2502.
 30. Cavo M, Tosi P, Zamagni E .Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study *J Clin Oncol*.2007;25:2434-2441
 31. Naumann-Winter, Greb A., Borchmann P et al. First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane database Syst Rev* 2012;10:cd004626
 32. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplant (autoHCT), Bortezomib, Lenalidomide (Len) and Dexamethasone (RVD) Consolidation with Len Maintenance (ACM), Tandem Autohct with Len Maintenance (TAM) and Autohct with Len Maintenance (AM) for up-Front Treatment of Patients with Multiple Myeloma (MM): Primary Results from the Randomized Phase III Trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 - StaMINA Trial). *Blood*. 2016;128:LBA-1-LBA-1
 33. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016 Jun 16;127(24):2955-62
 34. Knudsen, L.M., Nielsen, B., Gimsing, P. & Geisler, C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. *European Journal of Haematology*, 2005: 75, 27–33.
 35. Mohamad Mohty and Jean-Luc Harousseau: treatment of autologous stem cell transplant-eligible multiple myeloma patients: ten questions and answers. *Haematologica* 2014;99(3):408-416
 36. Hunter, H.M., Peggs, K., Powles, R., et al. Analysis of outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloma using myeloablative conditioning evidence for a superior outcome using melphalan combined with total body irradiation. *British Journal of Haematology*, 2005: 128, 496–502.
 37. Crawley, C., Iacobelli, S., Bjorkstrand, B Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 2007: 109, 3588–3594
 38. Rotta, M., Storer, B.E., Sahebi, F Long-term outcome of patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic cell transplantation and nonmyeloablative allografting. *Blood* 2009: 113, 3383– 3391.
 39. Bruno B, Rota M ,Patriarca F. A comparison of allografting with autologous autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007: 356:1110-1120)
 40. Garban, F., Attal, M., Michallet, M. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* (2006), 107, 3474–3480.
 41. Rosinol, L., Perez-Simon, J.A., Sureda, A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* (2008), 112, 3591–3593.
 42. Lokhorst, H., Sonneveld, P. & Van der Holt, B. Donor versus no donor analysis of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON 50/54 study. *Blood ASH Annual Meeting* 2008: 112, Abstracts), 461
 43. Bjorkstrand, B., Iacobelli, S. & Hegenbart, A. Autologous stem cell transplantation (ASCT) versus ASCT followed by reduced-intensity conditioning (RIC) allogeneic SCT with identical sibling donor in previously untreated multiple myeloma (MM): a prospective controlled trial by the EBMT. *Bone Marrow Transplantation* (2009) (abstract), 43, 223.

44.Engelhardt M, Terpos E , Kleber M et al: European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple Myeloma. Haematologica,2014 99(2):232-242.

8. Mieloma Multiplo recidivato o refrattario

8.1 Definizione di malattia recidiva/refrattaria

Per **MM refrattario** si intende una malattia che non ha presentato almeno una risposta parziale a 3 o più cicli di terapia antimieloma o che è progredita entro 60 giorni dall'ultimo trattamento. Si distingue la categoria del MM refrattario primitivo che comprende i pazienti, già sottoposti a più linee di terapia, i quali non hanno mai presentato almeno una risposta parziale a tutte le precedenti linee di terapia.

Per **MM ricaduto** si intende un MM precedentemente trattato che richiede una nuova terapia di salvataggio dopo un intervallo di remissione parziale o completa di almeno 60 giorni. La definizione della recidiva di malattia segue i criteri dell'International Myeloma Working Group, IMWG riportati nella tabella sottostante (1).

Categorie	Criteri di valutazione
Malattia progressiva (PD)	Necessario almeno uno dei seguenti criteri: - Incremento $\geq 25\%$ CM (almeno $\geq 0,5$ g/dl) - Incremento $\geq 25\%$ CM urinaria (almeno ≥ 200 mg/ 24 ore) - Incremento $> 10\%$ dell'infiltrato plasmacellulare midollare - Comparsa di nuove lesioni osteolitiche o plasmocitomi - Ipercalcemia
Recidiva clinica	Necessario almeno uno dei seguenti criteri: - Comparsa di plasmocitoma o lesioni ossee - Incremento dimensionale di preesistente plasmocitoma o di lesioni ossee - Ipercalcemia ($> 11,5$ mg/dl, $2,63$ mmol/l) - Riduzione dell'emoglobina > 2 g/dl - Incremento del valore della creatinina > 2 mg/dl
Recidiva da precedente remissione completa (RC)	Necessario almeno uno dei seguenti criteri: - Riscontro di CM sierica o urinaria all'elettroforesi o immunofissazione - Incremento delle plasmacellule midollari $> 5\%$ - Evidenza di segni correlati a progressione di malattia (Lesioni litiche, plasmocitoma, ipercalcemia, ecc)

8.2 Trattamento

La decisione di iniziare un trattamento di salvataggio

Pazienti con MM in recidiva devono essere ritrattati dopo la ricomparsa dei segni e sintomi di malattia. In caso di ricaduta biochimica in assenza di sintomi, sono attualmente considerati criteri per iniziare un trattamento di salvataggio le seguenti modificazioni dei parametri bioumorali:

- Il raddoppiamento della CM in 2 mesi
- L'incremento della CM ≥ 10 g/L e/o della proteinuria di Bence Jones di ≥ 500 mg/24 ore e/o delle catene leggere libere $> 25\%$ in 2 misurazioni successive .

Opzioni terapeutiche che dovrebbero essere considerate per la terapia di salvataggio.**QUESITO 7: nei pazienti ricaduti e sintomatici è indicato prescrivere il trapianto di cellule staminali autologhe rispetto alla chemioterapia a dosi convenzionali comprendente i nuovi farmaci?**

La scelta del programma di trattamento della recidiva deve tener conto di diversi fattori:

- durata della risposta alla terapia precedente
- qualità e profondità della risposta raggiunta dopo la terapia precedente
- caratteristiche cliniche di alto rischio della ricaduta (sintomi, danno d'organo, localizzazioni extramidollari, plasmacellule circolanti nel sangue periferico, aumento del LDH)
- presenza di alterazioni citogeniche FISH di alto rischio nelle plasmacellule midollari alla ricaduta (delezione cromosoma 17, traslocazioni che coinvolgono il cromosoma 14, alterazioni che coinvolgono il cromosoma 1)
- presenza di tossicità residue dopo la precedente terapia con particolare attenzione alla persistenza di neuropatia periferica, trombosi recidivanti e citopenia
- co-morbilità del paziente

Bortezomib in associazione a desametasone (VD) (2), bortezomib in associazione a desametasone e doxorubicina liposomiale (PAD) (3), lenalidomide in associazione a desametasone (RD) (4-5) sono schemi di terapia di salvataggio già da alcuni anni registrati nel mieloma multiplo ricaduto, avendo dimostrato in studi randomizzati di fase 3 di prolungare la PFS rispetto al desametasone ad alte dosi (per VD ed RD) o rispetto al bortezomib da solo (per il PAD).

Più recentemente sono stati pubblicati i risultati di protocolli randomizzati che confrontano schemi di terapia a 3 farmaci con regimi a 2 farmaci, dimostrando la maggior efficacia delle triplette, che conservano tuttavia un profilo di tollerabilità simile a quello dei regimi ai 2 farmaci.

Lo studio Aspire ha dimostrato che l'associazione di carfilzomib, lenalidomide e desametasone (KRD) induce un aumento significativo delle risposte (87% vs 67%), della PFS mediana (26.3 mesi vs 17.6 mesi) e della OS a 2 anni (73% vs 65%) rispetto ad RD in pazienti che hanno ricevuto da 1 a 3 linee di terapia e che sono stati già esposti nel 65% dei casi a bortezomib e nel 19% a lenalidomide. KRD è associato ad un lieve aumento dell'incidenza di infezioni e di eventi cardiaci caratterizzati da ipertensione e più raramente da scompenso cardiaco e cardiopatia ischemica rispetto a RD (6).

Lo studio Eloquent -2 ha dimostrato che l'associazione dell'anticorpo monoclonale anti-SLAMF7 Eloituzumab, lenalidomide e desametasone induce un aumento significativo della PFS mediana (19.4 mesi vs 14.9 mesi) e del tempo al trattamento (TNT) (33 vs 21 mesi) rispetto al RD in pazienti che hanno ricevuto da 1 a 3 linee di terapia che includevano nel 70% il bortezomib e solo nel 5% lenalidomide. Elo-RD è molto ben tollerato, le reazioni infusionali dopo l'anticorpo monoclonale occorrono nel 20% soprattutto dopo la prima infusione e sono prevalentemente di grado I-II (7).

In base ai risultati degli studi clinici ed allo spettro di tossicità, KRD è indicato in pazienti in prima o seconda recidiva con ipertensione ben controllata, senza severe comorbilità cardiologiche e con adeguata compliance ad un trattamento endovenoso bisettimanale. Elo-RD è indicato in pazienti in prima o seconda recidiva priva di caratteristiche cliniche di alto rischio.

I pazienti < 70 anni che abbiano ottenuto una risposta duratura dopo il primo trapianto autologo e che dispongano di una quota di cellule staminali CD34+ vitali $\geq 2 \times 10^6 / \text{Kg}$ criopreservate e residue dopo singolo o doppio autotrapianto, possono essere candidati ad un trapianto autologo di salvataggio dopo aver ottenuto almeno una risposta parziale con 4-6 KRD. Molti studi hanno dimostrato che il trapianto autologo di salvataggio è ben tollerato, poco tossico e più efficace se la risposta del primo trapianto autologo ha una durata superiore a 18-24 mesi, mancano studi di confronto tra salvataggio con terapie ad alte dosi e a dosi standard, a parte un unico studio in cui la terapia standard era rappresentata dalla ciclofosfamida (8)

Nel caso di pazienti che ricadono rapidamente dopo il primo trapianto autologo, con caratteristiche cliniche e citogenetiche di alto rischio, è possibile ipotizzare che anche il controllo di malattia offerto da KRD sia insufficiente. In pazienti selezionati è possibile considerare allora un trapianto allogenico, che consolidi la risposta ottenuta dopo 4-6 cicli KRD di salvataggio. Le attuali evidenze scientifiche indicano che pazienti pesantemente pretrattati e che hanno fallito diverse linee di trattamento non debbano essere più sottoposti a trapianto allogenico, in quanto esso è gravato da elevata mortalità da

trapianto e da alti tassi di ricaduta. Al contrario, un trapianto allogenico in prima recidiva per pazienti considerati ad alto rischio potrebbe massimizzare i vantaggi della procedura, riducendo la tossicità ed aumentando l'efficienza della graft-versus-myeloma, malgrado studi prospettici in questo setting di pazienti siano ancora in corso (9).

Studi di fase II evidenziano, nel MM ricaduto/refrattario, l'attività della bendamustina che può essere utilizzata da sola o in associazione con il bortezomib (legge 648) in pazienti con riserva midollare conservata (10)

In fasi più avanzate di malattia (> seconda ricaduta) pomalidomide in associazione a desametasone (11) e l'anticorpo monoclonale anti-CD38 daratumumab (12) hanno dimostrato di essere efficaci e ben tollerati.

Pomalidomide in associazione a desametasone ha dimostrato di aumentare la PFS e OS rispetto al solo desametasone (4.1 vs 1.9 mesi, 12.7 vs 8.1 mesi, rispettivamente) in pazienti ricaduti/refrattari ad almeno 2 linee di trattamento che includono bortezomib e lenalidomide. In termini di eventi avversi, è stato riportato un modesto aumento della tossicità ematologica a carico dei granulociti neutrofili e delle infezioni rispetto al braccio convenzionale ed una adeguata prevenzione delle trombosi venose profonde grazie all'acido acetilsalicilico.

Nello stesso setting di paziente pluritrattati con una mediana di 5 linee di trattamento e ricaduti/refrattari a bortezomib e lenalidomide, una monoterapia con daratumumab ha ottenuto 36% di risposte almeno parziali, con una PFS e OS a 1 anno del 65 e 77%, rispettivamente. La tossicità più importante riguarda le reazioni infusionali, che sono limitate alle prime somministrazioni ed adeguatamente prevenute dalla premedicazione con steroidi e antistaminici anti-H1. Pazienti con mieloma multiplo in terza o successiva recidiva, già esposti a inibitori del proteosoma e a lenalidomide, possono essere trattati a domicilio con pomalidomide e desametasone oppure possono ricevere un trattamento di salvataggio con daratumumab.

Nonostante l'introduzione di trattamenti attivi con meccanismi d'azione differenti rispetto alla chemioterapia, i pazienti sensibili alle terapie hanno una durata di risposta molto variabile, ma inesorabilmente la storia naturale di questa patologia è caratterizzata da ulteriori recidive di malattie la cui risposta ai trattamenti è minore e di durata più breve.

Per molti pazienti in recidiva, l'obiettivo della terapia non si discosta molto dal trattamento alla diagnosi, con la possibilità di ottenere il controllo della patologia, il miglioramento dei sintomi e della qualità della vita, prolungandone la sopravvivenza; accanto a questi però bisogna tener presenti i pazienti in cui i possibili effetti collaterali del trattamento e le patologie associate limitano le opzioni terapeutiche.

La terapia palliativa dovrà essere perciò presa in considerazione dopo 2 linee di terapia che includono i nuovi farmaci e che si sono rivelate inefficaci.

Tutte le armi terapeutiche disponibili come radioterapia, bisfosfonati, corticosteroidi, oppiacei e basse dosi di chemioterapia dovranno essere utilizzate per alleviare i sintomi della malattia.

Mieloma Multiplo: trattamento malattia recidivata/refrattaria

	Regimi di terapia preferiti
Terapia di salvataggio	<ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide + desametasone • Bortezomib + desametasone • Bortezomib+ desametasone+ doxorubicina liposomiale • Bortezomib+ desametasone+ bendamustina • Carfilzomib + desametasone+lenalidomide • Elotuzumab + desametasone + lenalidomide • Pomalidomide + desametasone • Daratumumab
	Altri regimi possibili
	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustina ± desametasone • Melphalan ad alte dosi + reinfusione di cellule staminali autologhe

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
Alta	<p>I regimi di salvataggio raccomandati nella prima e seconda ricaduta sono rappresentati dal carfilzomib in associazione alla lenalidomide e al desametasone (KRD) e dall'elotuzumab in associazione alla lenalidomide e al desametasone (Elo-RD) (6-7). Nelle fasi di malattia più avanzata (>2 recidiva), in pazienti già trattati con inibitori del proteosoma e lenalidomide, è indicato un trattamento con pomalidomide associata a desametasone oppure una monoterapia con daratumumab (11-12).</p> <p>Il desametasone associato alla sola lenalidomide (RD) e al bortezomib (VD) può essere indicato in pazienti fragili nelle ricadute non pretrattate con / sensibili ai farmaci suddetti.</p> <p><i>I criteri per la scelta più appropriata della terapia di re-induzione dovrebbe essere fatta tenendo presente: a) il principio della rotazione di tutti i farmaci escludendo quelli a cui il paziente ha mostrato resistenza; b) l'età del paziente; c) la funzionalità renale, la presenza di neuropatia, la precedente tossicità ematologica; d) la durata della remissione ottenute in precedenza.</i></p>	Positiva forte
Moderata	<p>Una seconda terapia di re-induzione con i nuovi farmaci seguita dal trapianto di cellule staminali autologhe può essere eseguita nei pazienti di età inferiore o uguale a 70 anni, senza comorbidità severe, che abbiano avuto una remissione di almeno 24 mesi dopo un precedente trapianto autologo e siano responsivi alla terapia di salvataggio (8).</p>	Positiva debole
Bassa	<p>Il trapianto di cellule staminali allogeniche dovrà essere eseguito soltanto nell'ambito di studi clinici in pazienti con recidiva ad alto rischio e che hanno ottenuto una risposta con la terapia di re-induzione (9).</p>	Studi clinici

Bibliografia

- Richardson P, Mitsiades C, Schlossman R, Ghobrial I, Hideshima T, Chauhan D, Munshi N, Anderson K. The treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007;2007:317-23
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC; Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2005;352(24):2487-98.
- Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A, San Miguel J, Robak T, Dmoszynska A, Horvath N, Spicka I, Sutherland HJ, Suvorov AN, Zhuang SH, Parekh T, Xiu L, Yuan Z, Rackoff W, Harousseau JL. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol. 2007;25(25):3892-901.

4. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2133-42.
5. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2123-32.
6. Stewart KA, Rajkumar V, Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-52.
7. Lonial S, Dimopoulos MA, Palumbo A et al, Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, *N Engl J Med* 2015;373:621-31.
8. Cook G, Williams C, Brown JM et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem cell transplantation (NRCI Myeloma X Relapse Intensive Trial): a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 874-85.
9. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003;102:3447-54
10. Offidani M, Corvatta L, Maracci L, Liberati AM, Ballanti S, Attolico I, Caraffa P, Alesiani F, Caravita di Toritto T, Gentili S, Tosi P, Brunori M, Derudas D, Ledda A, Gozzetti A, Cellini C, Malerba L, Mele A, Andriani A, Galimberti S, Mondello P, Pulini S, Coppetelli U, Fraticelli P, Olivieri A, Leoni P. Efficacy and tolerability of bendamustine, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed-refractory multiple myeloma: a phase II study. *Blood Cancer J*. 2013 Nov 22;3:e162
11. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, Martinez-Lopez J, Belch A, Palumbo A, Schey S, Sonneveld P, Yu X, Sternas L, Jacques C, Zaki M, Dimopoulos M. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1055-66
12. H.M. Lokhorst, T. Plesner, J.P. Laubach, H. Nahi, P. Gimsing, M. Hansson, M.C. Minnema, U. Lassen, J. Krejcik, A. Palumbo, N.W.C.J. van de Donk, T. Ahmadi, I. Khan, C.M. Uhlar, J. Wang, A.K. Sasser, N. Losic, S. Lisby, L. Basse, N. Brun, and P.G. Richardson Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma *N Engl J Med* 2015;373:621-31.

9. Terapie di supporto e management delle tossicità correlate alla terapia

9.1 Malattia ossea

La malattia ossea è la maggiore causa di morbidità nel MM, ricorrendo in circa l'80% dei pazienti durante la malattia, con la comparsa di lesioni osteolitiche, fratture patologiche, compressioni radicolari e grave sintomatologia dolorosa nel 60% circa dei pazienti (1). La disabilità derivante da questi eventi scheletrici (SRE: *skeletal related events*) non soltanto impatta sulla qualità di vita e sul *performance status*, ma riduce significativamente la sopravvivenza globale. I pazienti con fratture patologiche presentano infatti un rischio di morte aumentato del 20% rispetto ai pazienti senza fratture (2). La prevenzione ed il trattamento degli SRE rappresenta pertanto uno dei principali obiettivi della terapia di supporto del MM.

9.1.1 Terapia medica

I bisfosfonati (BSF) rappresentano il presidio terapeutico primario nel trattamento della malattia ossea. Nell'ambito di questi farmaci, gli amino-BSF di seconda generazione tra cui lo zoledronato (ZOL) ed il pamidronato (PAM) hanno dimostrato maggiore efficacia, riducendo significativamente l'incidenza di eventi scheletrici al 25% rispetto al 68% dell'etidronato e al 36% del clodronato. Una recente metanalisi ha incluso i risultati di 17 studi (randomizzati e non randomizzati) che testavano l'efficacia dei bisfosfonati in pazienti con carcinoma mammario, prostatico e MM. Alcuni degli studi considerati erano di bassa qualità metodologica. In una così eterogenea popolazione di pazienti, lo ZOL ha mostrato superiorità in termini di riduzione del rischio di SREs rispetto agli altri bisfosfonati (3). Più recentemente, in una casistica retrospettiva di 1018 pazienti con MBD, lo ZOL è stato associato ad una riduzione del 22% e del 25% del rischio di morte e SREs, rispettivamente, quando confrontato al PAM. Lo studio era metodologicamente ben condotto (4). Alcuni nuovi farmaci tra cui Denosumab, possono essere indicati nel trattamento della *myeloma bone disease* (MBD), ma al momento sono utilizzabili unicamente nell'ambito di studi clinici.

MGUS e MM asintomatico

Sebbene asintomatici e senza lesioni scheletriche, i pazienti affetti MGUS presentano alterato turnover osseo per gli aumentati livelli sierici ed urinari dei *markers* di osteolisi oltre che un rischio di fratture ossee 1,6 volte più elevato rispetto alla popolazione generale (5). A questo riguardo, due studi clinici di fase II (6,7) hanno dimostrato gli effetti benefici sulla *bone mineral density* (BMD) mediante ZOL semestrale nei pazienti con MGUS e osteoporosi, sebbene al momento manchino dati conclusivi circa la sicurezza e l'efficacia nella prevenzione degli SRE. Anche l'Alendronato migliora la BMD in questi pazienti, senza evidenze sulla capacità di rallentare la progressione della malattia ossea (8). In un recente studio prospettico di fase III nel MM asintomatico, la somministrazione mensile di ZOL riduce l'incidenza di SRE senza peraltro nessun impatto sul *time to progression* (TTP). Tuttavia, il basso numero di pazienti reclutati rispetto a quanto preventivato limita la potenza statistica dello studio. (9). Alla luce di questi dati, l'uso dei BSF nei pazienti con MGUS e MM asintomatico non è al momento raccomandabile se non nell'ambito di *trials* clinici.

MM sintomatico

Lo ZOL ed il PAM costituiscono l'attuale *standard of care* per la terapia medica della malattia ossea nel MM. Due studi clinici randomizzati (10,11) hanno dimostrato la maggiore efficacia di PAM 90 mg rispetto a placebo nella riduzione della ricorrenza degli eventi scheletrici e miglioramento della qualità di vita nei pazienti con MM sintomatico. In due ulteriori studi randomizzati (12,13), l'efficacia anti-riassorbitiva di ZOL 4 mg è risultata almeno pari a quella di PAM 90 mg nella medesima popolazione di pazienti.

Studi di confronto fra i due farmaci documentano una sovrapponibile efficacia (14), a fronte tuttavia di un aumento del rischio di osteonecrosi della mandibola (ONJ) nei soggetti in trattamento con ZOL (15). Lo studio randomizzato *Medical Research Council Myeloma IX* (16) ha arruolato 1960 pazienti con MM sintomatico a ricevere ZOL o clodronato alla diagnosi, in associazione alla terapia anti-MM, ottenendo non soltanto una riduzione degli eventi scheletrici al 27% e 35% rispettivamente, ma anche un significativo allungamento della *overall survival* (OS) e della *progression free survival* (PFS) nel braccio ricevente ZOL. Questo risultato conferma studi preclinici di un possibile effetto antitumorale diretto di ZOL (17,18). Un miglioramento nei tassi di CR o VGPR, è descritto nei pazienti in trattamento con terapia non mieloablativa (16) per cui lo ZOL è ritenuto da alcuni *panels* di esperti il BSF elettivo per il trattamento della malattia ossea nel MM (19). Un recente studio retrospettivo (4) ha documentato la superiorità dello ZOL rispetto al PAM nei pazienti con MBD, ma necessita di conferma da parte di studi prospettici. Tuttavia, una revisione sistematica Cochrane aggiornata nel 2012 (20) attribuisce allo ZOL un vantaggio in termini di OS e PFS solo verso placebo o etidronato, ma non rispetto agli altri BSF. Per quanto riguarda la durata del trattamento non abbiamo a disposizione studi di confronto, e in base ai dati di letteratura disponibili e come riportato di recente nelle linee guida ESMO la somministrazione di BSF non dovrebbe superare i 12-24 mesi per i pazienti i remissione completa o VGPR (21).

Il trattamento prolungato con BSF aumenta il rischio di ONJ, potendo alla lunga comportare un'inversione del loro rapporto rischio-beneficio (22,23), mentre il potenziale beneficio della sospensione dei BSF sulla risoluzione dell'ONJ è indefinito (24,25). Nel paziente con MM sintomatico, prima di attivare terapia con BSF è necessario effettuare procedure odontoiatriche di *screening*, che devono essere completate almeno 4-6 settimane prima dell'inizio del trattamento (25).

L'impiego di amino-BSF aumenta il rischio di insufficienza renale (11,26) e richiede pertanto una rigorosa valutazione periodica della funzionalità renale. All'ASCO di quest'anno sono stati presentati i dati di uno studio randomizzato di fase 3 di confronto tra ZOL e denosumab su 1718 pazienti con nuova diagnosi di mieloma multiplo sintomatico. L'end point primario era la non inferiorità di denosumab. Dall'analisi dei dati è emersa una non inferiorità di denosumab rispetto a ZOL nel ritardare l'insorgenza di eventi scheletrici ($p=0,01$) con una minor incidenza di tossicità renale a favore del primo ($p < 0,001$) soprattutto per i pazienti con clearance delle creatinina < 60 mL/min per cui, in pazienti con insufficienza renale, può essere considerato l'uso di inibitori di RANKL (27)

La Tabella 1 riassume le riduzioni posologiche consigliate, come da scheda tecnica dei singoli farmaci, per i principali BSF in relazione ai livelli del filtrato glomerulare.

Tabella 1 - Terapia con bisfosfonati nel MM con insufficienza renale: riduzioni posologiche consigliate.

Clearance della creatinina	Clodronato (dosaggio/die)	Pamidronato (dosaggio/4 settimane)	Acido Zoledronico (dosaggio/4 settimane)
> 60 ml/min	1600 mg	90 mg	4 mg
30-60 ml/min	1600 mg	90 mg	3-3,5 mg
10-30 ml/min	800 mg	30 mg in 2-4 ore	Non raccomandato
< 10 ml/min	Non raccomandato	30 mg in 2-4 ore	Non raccomandato

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti con MM sintomatico dovrebbe essere preso in considerazione l'uso dei BSF indipendentemente dalla presenza documentata di lesioni osteolitiche (10-13) <i>√ I l PAM e lo ZOL mostrano simile efficacia nella prevenzione e nel trattamento degli SRE. (13)</i>	Positiva forte
Moderata	Nei pazienti con insufficienza renale può essere considerato l'utilizzo di denosumab (27)	Positiva debole
Moderata	I BSF non dovrebbero essere utilizzati nella terapia di supporto della malattia ossea nella MGUS e nel MM asintomatico, se non nell'ambito di studi clinici (9).	Negativa debole
Alta	In corso di terapia con BSF la funzionalità renale deve essere attentamente <i>monitorata</i> . In caso di comparsa di alterazione della funzionalità renale il trattamento con BFS dovrebbe essere sospeso o la sua posologia essere ridotta (11,26).	Positiva forte

9.1.2 Radioterapia

Nella malattia ossea del MM la radioterapia è utile a scopo antalgico e nelle localizzazioni scheletriche a rischio di frattura soprattutto vertebrale. Il controllo della sintomatologia dolorosa è generalmente raggiunto con dosi comprese fra 10 e 25 Gy, come descritto in due serie di casi di 128 e 101 pazienti con MM irradiati a scopo antalgico (28,29). Nessuna differenza in termini di efficacia antalgica è stata documentata fra la singola irradiazione con 8 Gy e il trattamento frazionato con dosi complessive sino a 40 Gy in una metanalisi che comparava differenti schedule di trattamento in pazienti con metastasi scheletriche da ogni forma di cancro. In particolare, sono stati inclusi nella metanalisi 8 trials che paragonavano differenti schedule di irradiazione singola o multipla, insieme a 8 trials che confrontavano irradiazione singola vs trattamento frazionato. La qualità metodologica degli studi presi in considerazione non era uniforme e non sono escludibili bias di pubblicazione e di revisione della letteratura. Infatti, i risultati del quality assessment degli studi inclusi non sono riportati e vengono forniti dettagli limitati sulla condotta metodologica della revisione della letteratura (30) (**Livello di evidenza 1+**). La radioterapia con dosi superiori a 30 Gy può essere invece utilizzata a scopo terapeutico in caso di compressione midollare (31) (**Livello di evidenza 3**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della Raccomandazione
D	Un'accurata valutazione radioterapica è indicata in concomitanza di dolore osseo severo, comparsa di fratture ossee o compressione midollare (28,29).	Positiva Forte
B	Il trattamento radioterapico con erogazione di 8 Gy in singola seduta dovrebbe essere sufficiente a controllare la sintomatologia associata alla malattia ossea nel MM (30)	Positiva forte
D	Dosi di almeno 30 Gy dovrebbero essere considerate a scopo terapeutico/decompressivo in sede vertebrale (31)	Positiva forte

9.1.3 Chirurgia

La chirurgia ortopedica deve essere presa in considerazione in caso di fratture alle ossa lunghe, instabilità o crolli vertebrali con compressione spinale o radicolare (32). Sia la vertebroplastica sia la cifoplastica comportano buoni risultati antalgici e di bio-meccanica, soprattutto se praticate entro la prima settimana dal crollo vertebrale. In particolare, uno studio ha recentemente randomizzato 134 pazienti con compressione spinale da metastasi vertebrali alla cifoplastica o al management non-chirurgico, riportando una chiara superiorità nell'efficacia antalgica della prima opzione (33). L'efficacia della vertebroplastica/cifoplastica è stata inoltre valutata retrospettivamente nei pazienti affetti da MM con compressione midollare, ed il suo effetto antalgico è stato messo in relazione con il complessivo miglioramento della qualità di vita. Tuttavia, la natura retrospettiva dello studio e la mancanza di informazioni relative alla terapia anti-MM praticata dopo la chirurgia, limita l'interpretazione dei risultati. (34) (**Livello di evidenza 3**). La chirurgia spinale può essere utilizzata in regime d'urgenza a scopo decompressivo. La gestione del paziente con fratture ossee deve essere sempre multidisciplinare, coinvolgendo varie figure professionali fra cui l'onco-ematologo, il radioterapista, l'ortopedico, il neurochirurgo e il terapeuta del dolore.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della Raccomandazione
D	L'impiego della stabilizzazione vertebrale mediante vertebroplastica o cifoplastica può essere indicato a scopo sia terapeutico, sia preventivo (34).	Positiva debole

9.2 Ipercalcemia

L'ipercalcemia è una complicanza che ricorre nel 15% circa dei pazienti manifestandosi con irritabilità, sonnolenza, obnubilamento del sensorio sino al coma, anoressia, stipsi, nausea, vomito, polidipsia, poliuria e talora nefrolitiasi. È dovuta al patologico riassorbimento osseo, all'alterata funzione tubulopatica del rene, ed in parte alla produzione di PTHrP (35).

L'ipercalcemia moderata (calcemia corretta: 10,6-11,8 mg/dl) può essere risolta mediante idratazione (36) (**Livello di Evidenza 4**), mentre il trattamento delle forme severe costituisce un'urgenza medica e si basa sull'impiego combinato di idratazione, diuretici dell'ansa, corticosteroidi e BSF nel cui ambito lo ZOL costituisce il farmaco di scelta. Infatti, mentre uno studio randomizzato ha dimostrato l'equivalenza in termini di efficacia e sicurezza di ibandronato e pamidronato (sommministrati a dosi variabili) nei pazienti con ipercalcemia, due studi paralleli, randomizzati e in doppio-cieco, hanno confrontato in 287 pazienti con ipercalcemia moderata/severa pamidronato e zoledronato, documentando la superiorità del secondo in termini di durata delle risposte. La qualità metodologica dello studio appare molto elevata.

Sulla base di tali dati, veniva raccomandata lo zoledronato 4 e 8 mg, rispettivamente, per il trattamento della ipercalcemia di nuova diagnosi o recidivata/refrattaria. (37,38) (**Livello di Evidenza 1+**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
A	Lo ZOL può essere utilizzato al posto di altri bisfosfonati nel trattamento dell'ipercalcemia (37,38).	Positiva debole
A	La terapia medica comprendente idratazione, furosemide, corticosteroidi e BSF dovrebbe essere il trattamento d'elezione per le forme severe di ipercalcemia (37,38)	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
D	L'ipercalemia di grado moderato può essere trattata con la sola idratazione. (36)	Positiva debole

9.3 Sindrome da iperviscosità

Dal 2% al 6% dei pazienti con MM sviluppano la sindrome da iperviscosità, caratterizzata da cefalea, vertigini, atassia, rallentamento dell'eloquio, stato confusionale sino al coma, epistassi, gengivorragia, diplopia, trombosi o emorragie retiniche e papilledema. L'iperviscosità ematica è di solito sintomatica per livelli sierici di immunoglobuline superiori a 4 g/dl in caso di CM IgG e di 6 g/dl in caso di CM IgA (37). I pazienti sintomatici vanno tempestivamente sottoposti a plasmaferesi, attivando contestualmente la terapia anti-MM nel più breve tempo possibile (39,40) (**Livello di Evidenza 4**)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
D	La sindrome da iperviscosità dovrebbe essere trattata con plasmaferesi e tempestivo inizio della terapia anti-MM (39,40)	Positiva forte

9.4 Infezioni ricorrenti

Il MM è associato ad aumentato rischio di infezioni a causa dell'ipogammaglobulinemia dovuta alla inibizione da parte del clone mielomatoso della sintesi di immunoglobuline policlonali normali, al deficit della funzione macrofagica e granulocitaria, oltre che agli effetti tossici della terapia citostatica e/o con farmaci biologici e, soprattutto, agli effetti della terapia corticosteroidica.

Nei pazienti anziani con infezioni recidivanti, specie se pluritrattati e con performance status scadente, è utile la riduzione posologica dei corticosteroidi nei protocolli anti-MM. Infatti, l'associazione della lenalidomide ad alte dosi di corticosteroidi è stata associata ad una maggiore mortalità per tossicità rispetto all'associazione di lenalidomide e basse dosi di steroidi (41). Inoltre, in uno studio che comparava in pazienti con MM di nuova diagnosi i regimi talidomide/desametasone e melphalan/prednisone, la mortalità non correlata al MM era superiore quando venivano impiegate alte dosi di steroidi (42). (**Livello di evidenza 1+**). L'*International Myeloma Working Group* ha recentemente condotto una analisi pooled di 869 pazienti anziani con MM di nuova diagnosi estrapolati da tre trials clinici prospettici e ha proposto l'adozione di uno scoring system standardizzato per la valutazione della fragilità dei pazienti anziani e la conseguente decisione terapeutica (43) (**Livello di evidenza 1+**). L'impiego di fattori di crescita granulocitari (G-CSF) non è consigliabile nelle condizioni neutropeniche (44) (**Livello di evidenza 3**). Nel MM non è indicato il trattamento antibiotico profilattico, come dimostrato da uno studio randomizzato che comparava l'osservazione al trattamento con ciprofloxacina o trimetoprim-sulfametoxazolo nei pazienti con MM di nuova diagnosi candidati a chemioterapia di induzione. L'incidenza di infezioni batteriche severe, infatti, non differiva fra i vari gruppi durante i primi due mesi di trattamento. Tuttavia, nonostante l'elevata qualità metodologica dello studio, l'applicabilità di questi risultati alla popolazione generale dei pazienti con MM è limitata. (45) (**Livello di evidenza 1++**), mentre l'infusione periodica di immunoglobuline può essere utilizzata nei pazienti con ipogammaglobulinemia (definita come IgG < 500 mg/dL) e malattia in fase di remissione clinica per la profilassi di infezioni batteriche.

Uno studio randomizzato ha infatti valutato il ruolo profilattico dell'infusione mensile di immunoglobuline, riportando una consistente riduzione delle infezioni rispetto al gruppo placebo. (46) (**Livello di evidenza 1++**). L'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti con MM non è stata valutata in studi clinici.

Dal momento che il bortezomib determina un aumentato rischio di infezioni da Herpes Zoster, i pazienti possono essere sottoposti a profilassi con aciclovir (47,48) sorvegliando su potenziali tossicità renale o neurologica. Infatti, un'analisi retrospettiva ha mostrato un aumentato rischio di nefro e neurotossicità nei pazienti sottoposti a profilassi con aciclovir (49). **(Livello di evidenza 1+)**.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
B	L'impiego di regimi terapeutici a ridotti dosaggi di corticosteroidi (desametasone \leq 160 mg/mese) può essere utilizzato nei pazienti anziani, pluritrattati, con basso PS e infezioni ricorrenti (41,42)	Positiva debole
B	Non dovrebbe essere indicato l'uso di antibiotici a largo spettro nei pazienti a rischio di infezioni. (45)	Negativa debole
B	L'infusione periodica di immunoglobuline può essere utilizzata nella prevenzione delle infezioni batteriche nei pazienti ipogammaglobulinemici in remissione clinica (46)	Positiva debole

9.5 Insufficienza renale

Un grado variabile di alterata funzionalità renale, che viene considerato fattore prognostico negativo, è presente alla diagnosi nel 25% dei pazienti con MM (1), e si correla a sovraccarico tubulare per il riassorbimento della CM con deposito delle catene leggere, ma anche ad alterazioni metaboliche correlate all'ipercalcemia e all'iperuricemia, nonché alla nefrotossicità da farmaci tra cui i BSF e a condizioni correlate quali amiloidosi (50). Il rischio di *myeloma kidney* non è tuttavia correlato alla concentrazione della CM, bensì all'entità dell'escrezione urinaria di catene leggere, che deve essere quindi attentamente monitorata (51). La terapia dell'insufficienza renale prevede adeguata idratazione per normalizzare i livelli sierici di calcemia e uricemia, nonché l'astensione dall'uso di comuni farmaci potenzialmente nefrotossici come i FANS, gli antibiotici amino glicosidici, ovvero mezzi di contrasto iodati **(Livello di evidenza 4)**. In concomitanza di progressivo deterioramento della funzione renale, i BSF vanno sospesi fino a riduzione della creatinemia entro il 10% dei valori di partenza, mentre nell'insufficienza renale acuta, deve essere praticata adeguata idratazione associata a terapia diuretica. In questi casi, il tempestivo inizio della terapia anti-MM è fortemente raccomandato (52). Su indicazione del nefrologo, il *plasma exchange* per una rapida riduzione dei livelli sierici di catene libere può risultare utile benché l'effetto benefico non sia adeguatamente documentato (53) **(Livello di evidenza 3)**. In alcuni casi va considerato il trattamento dialitico

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
D	Un'adeguata idratazione, il contenimento dei livelli di calcemia e uricemia entro i limiti normali e la limitazione dell'uso di farmaci nefrotossici (FANS, aminoglicosidi, mezzi di contrasto iodati) possono essere raccomandati per la prevenzione dell'insufficienza renale.	Positiva debole
D	E' consigliabile una valutazione nefrologica in caso di comparsa di insufficienza renale acuta che va trattata con idratazione, terapia diuretica e alte dosi di corticosteroidi mentre il <i>plasma exchange</i> può risultare utile.	Positiva debole

9.6 Anemia

L'anemia normocromica-normocitica associata al MM è generalmente multifattoriale (flogosi cronica, infiltrazione midollare, mielotossicità da farmaci, insufficienza renale ecc.) ed è presente in oltre il 70% dei pazienti alla diagnosi (1). L'emotrasfusione e/o la somministrazione periodica di eritropoietina sono utili per ripristinare i livelli di emoglobina favorendo un miglioramento della *quality of life* (QoL). Nella maggior parte degli studi effettuati, il trattamento a lungo termine con eritropoietina migliora significativamente l'eritropoiesi, riducendo la necessità di trasfusione e incrementando mediamente i livelli di emoglobina di almeno 2g (54,55) (**Livello di evidenza 1+**). Tuttavia, l'impiego di eritropoietina e farmaci anti-MM tra cui talidomide o lenalidomide, può accrescere il rischio di eventi trombotici (56).

9.7 Trombosi

Nel MM il rischio di eventi trombotici è aumentato di circa 3 volte rispetto alla popolazione con MGUS, e 9 volte rispetto alla popolazione normale (57). La terapia con farmaci biologici e immunomodulanti tra cui talidomide e lenalidomide, incrementa ulteriormente questo rischio, specie quando combinata ai citostatici e ai corticosteroidi (58).

L'aspirina a basse dosi e l'eparina a basso peso molecolare riducono significativamente la suscettibilità alla trombofilia, mentre dati contrastanti vengono registrati con l'uso dei dicumarolici finalizzati al target terapeutico fra 2 e 3 dei valori di INR. In uno studio randomizzato che comparava melphalan/prednisone e melphalan/prednisone/talidomide nei pazienti anziani con MM, la profilassi con enoxaparina determinava una riduzione della frequenza di tromboembolismo dal 20% al 3%. Simili riduzioni sono state registrate nei pazienti con MM di nuova diagnosi trattati con lenalidomide/desametasone e aspirina. (59-62). Poiché la maggior parte degli eventi trombotici nei pazienti con MM si verifica durante i primi sei mesi di trattamento, la tromboprofilassi può essere interrotta nella malattia in fase di stabilità o di remissione clinica. In caso di eventi trombotici, la terapia con eparina a basso peso molecolare è raccomandata anche nel mantenimento, mentre è consigliabile sospendere temporaneamente farmaci immunomodulanti (lenalidomide, talidomide). Infatti, uno studio ha randomizzato 336 pazienti con tromboembolismi cancro-correlati a eparina per sei mesi o anticoagulanti orali, mostrando un dimezzamento del rischio di nuovi episodi tromboembolici col trattamento eparinico a lungo termine (63,64). Il trattamento tromboprofilattico nei pazienti sottoposti a terapia con talidomide o lenalidomide va stabilito in relazione alle indicazioni dell'*International Myeloma Working Group* (64-65) (Tabella 2).

Tabella 2. Modello di valutazione del rischio tromboembolico nei pazienti con MM in terapia con talidomide o lenalidomide (adattato sulla base delle indicazioni dell'*International Myeloma Working Group* (64,65))

Fattori di rischio legati al paziente	Fattori di rischio legati alla malattia	Fattori di rischio legati alla terapia anti-MM
Storia familiare o personale di TVP	MM di nuova diagnosi	Doxorubicina
Obesità (BMI>30)	Iperviscosità ematica	Alte dosi di steroidi
Comorbidità (diabete, insufficienza renale, malattie cardiache, malattie infiammatorie croniche)		Polichemioterapia
Immobilità		Talidomide/Lenalidomide/Pomalidomide in associazione ad alte dosi di steroide
Trombofilia, emoglobinopatie, sindromi mieloproliferative		

Fattori di rischio legati al paziente	Fattori di rischio legati alla malattia	Fattori di rischio legati alla terapia anti-MM
Intervento chirurgico recente (< 6 settimane)		
Assunzione di farmaci protrombotici (eritropoietina, terapia ormonale sostitutiva, tamoxifene)		

0-1 fattori di rischio: aspirina

2 o più fattori di rischio: eparina a basso peso molecolare o warfarin (INR target 2-3)

Almeno 1 fattore di rischio legato alla terapia per MM: eparina a basso peso molecolare o warfarin (INR target 2-3).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della Raccomandazione clinica
Alta	La stratificazione del rischio protrombotico secondo il modello proposto dall' <i>International Myeloma Working Group</i> consente di individualizzare il trattamento tromboprotettivo dei pazienti in rapporto a fattori legati alla malattia, al paziente ed alla terapia anti-MM (64,65)	Positiva forte
Moderata	I pazienti a basso rischio (nessuno o 1 fattore di rischio) che devono avviare terapia con talidomide, lenalidomide o pomalidomide possono essere sottoposti a tromboprotettivi con aspirina 100 mg al giorno (64,65)	Positiva debole
Moderata	I pazienti ad alto rischio (2 o più fattori) che assumono lenalidomide, talidomide o pomalidomide dovrebbero effettuare tromboprotettivi con eparina a basso peso molecolare (64,65)	Positiva forte
Moderata	La durata ottimale della tromboprotettivi non è definita con certezza. Nei pazienti che assumono eparina a basso peso molecolare possono essere considerati almeno 4 mesi di trattamento e successivo switch ad aspirina (64,65)	Positiva debole

Bibliografia

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy Mq, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc.* 2003; 78:21.
2. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathological fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2007;110:1860-7.
3. Palmieri C, Fullarton JR, Brown J. Comparative efficacy of bisphosphonates in metastatic breast and prostate cancer and multiple myeloma: a mixed-treatment meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2013;19(24):6863-72.
4. Sanfilippo KM, Gage B, Luo S, Weilbaeher K, Tomasson M, Vij R, Colditz G, Carson K. Comparative effectiveness on survival of zoledronic acid versus pamidronate in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2014, ahead of print.
5. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood.* 2010; 116(15):2651–2655.

6. Berenson JR, Yellin O, Boccia RV et al. Zoledronic acid markedly improve bone mineral density for patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and bone loss. *Clin Cancer Res* 2008;14:6289–6295.
7. Sanders J, Crawford B, Gibson J et al. Is there a case for the early use of bisphosphonates in smouldering myeloma and MGUS? (Bisphosphonates in SMM & MGUS). *Int J Lab Hematol* 2007;29:395–397.
8. Pepe J, Petrucci MT, Mascia ML et al. The effects of alendronate treatment in osteoporotic patients affected by monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Calcif Tissue Int* 2008; 82(6):418–26.
9. 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(1):220-5.
10. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:488–493.
11. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:593–602.
12. Berenson JR, Rosen LS, Howell A et al. Zoledronic acid reduces skeletal related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91: 1191–1200.
13. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: A phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377–387.
14. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-567.
15. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-center experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006;134:620-623.
16. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:1989–99.
17. Guenther A, Gordon S, Tiemann M, Burger R, Bakker F, Green JR, Baum W, Roelofs AJ, Rogers MJ, Gramatzki M. The bisphosphonate zoledronic acid has antimyeloma activity in vivo by inhibition of protein prenylation. *Int J Cancer* 2010;126:239–46.
18. Croucher PI, De Hendrik R, Perry MJ, Hijzen A, Shipman CM, Lippitt J, Green J, Van Marck E, Van Camp B, Vanderkerken K. Zoledronic acid treatment of 5T2MM bearing mice inhibits the development of myeloma bone disease: evidence for decreased osteolysis, tumor burden and angiogenesis, and increased survival. *J Bone Miner Res* 2003;18:482–92.
19. Reece D, Sebag M, White D, Song K. A Canadian perspective on the use of bisphosphonates in the clinical management of multiple myeloma. *New Evidence in Oncology*. Published March 2011.
20. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OA, Miladinovic B, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD003188
21. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. P Moreau et al. *Annals of Oncology* 0: 1-11 2017
22. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007; 65:415–423.
23. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncology* 2008; 44:857–869.
24. Berenson JR, Yellin O, Crowley J, Makary A, Gravenor DS, Yang HH et al. Prognostic factors and jaw and renal complications among multiple myeloma patients treated with zoledronic acid. *Am J Hematol* 2011;86:25-30.

25. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:433–441.
26. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *NEJM*, 2003; 349:1676–1679.
27. Noopur Raje, G. et al. Impact of denosumab (DMB) compared with zoledronic acid (ZA) on renal function in the treatment of myeloma bone disease. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 8005)
28. Mill, W.B. & Griffith, R. (1980) The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. *Cancer*, 45, 647–652.
29. Leigh, B.R., Kurtts, T.A., Mack, C.F., Matzner, M.B. & Shimm, D.S. (1993) Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 25, 801–804.
30. Wu, J.S., Wong, R., Johnston, M., Bezjak, A. & Whelan, T. (2003) Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 55, 594–605.
31. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ, Schulte R, et al. Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1452-57.
32. Yeh HS, Berenson JR. Treatment for myeloma bone disease. *Clin Cancer Res* 2006;12:6279s-84s.
33. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, Zonder J, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:225-235.
34. Mendoza TR, Koyyalagunta D, Burton AW, Thomas SK, et al. Changes in pain and other symptoms in patients with painful multiple myeloma-related vertebral fracture treated with kyphoplasty or vertebroplasty. *J Pain* 2012; 13:564-70.
35. Sourbier C, Massfelder T. Parathyroid hormone-related protein in human renal cell carcinoma. *Cancer Lett* 2006;240:170-82.
36. Davidson TG. Conventional treatment of hypercalcemia of malignancy. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58(S3):S8-15.
37. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-567.
38. Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, et al. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003;11:539-547.
39. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Seminars in Thrombosis and hemostasis* 2003;29:467-471.
40. Lindsley H, Teller D, Noonan B, et al. Hyperviscosity syndrome in multiple myeloma. A reversible, concentration-dependent aggregation of the myeloma protein. *Am J Med* 1973;54:682-688.
41. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, Abonour R, Siegel DS, Katz M, Greipp PR. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomized controlled trial. *The Lancet Oncology* 2009; 11: 29–37.
42. Ludwig H, Hajek R, Tóthová E, Drach J, Adam Z, Labar B, Egyed M, Spicka I, Gisslinger H, Greil R, Kuhn I, Zojer N, Hinke A. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113:3435–3442.
43. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, Offidani M, McCarthy P, Evangelista A, Lonial S, Zweegman S, Musto P, Terpos E, Belch A, Hajek R, Ludwig H, Stewart AK, Moreau P, Anderson K, Einsele H, Durie BG, Dimopoulos MA, Landgren O, San Miguel JF, Richardson P, Sonneveld P, Rajkumar SV. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015; 125(13): 2068-2074.
44. Mateos MV, Garcia-Sanz R, Colado E, Olazabal J, San-Miguel J. Should prophylactic granulocyte-colony stimulating factor be used in multiple myeloma patients developing neutropenia under lenalidomide-based therapy? *British Journal of Haematology* 2008;140: 324–326.

45. Vesole DH, Oken MM, Heckler C, Greipp PR, Katz MS, Jacobus S, Morrow GR; University of Rochester Cancer Center and the Eastern Cooperative Oncology Group. Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. *Leukemia* 2012; 26(12):2517-20.
46. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 1994; 343:1059–1063.
47. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster M, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008;26:4784-4790.
48. Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* 2009;115:229-232.
49. Dasanu CA, Alexandrescu DT. Prophylactic antivirals may be helpful in prevention of varicella-zoster virus reactivation in myeloma, but are they safe? *J Oncol Pharm Pract* 2010;16:266-8.
50. Hutchinson CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011;8:43-51.
51. Drayson M, Begum G, Basu S, Makkuni S, et al. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. *Blood* 2006;108:2013-2019.
52. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992;80:887-890.
53. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *NEJM* 2011;364:2365-2366.
54. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004; 19(Suppl. 2): ii1–ii47.
55. Dammacco F, Luccarelli G, Prete M, Silvestris F. The role of recombinant human erythropoietin alpha in the treatment of chronic anemia in multiple myeloma. *Rev Clin Exp Hematol* 2002;S1:32-38.
56. Menon SP, Rajkumar SV, Lacy M, Falco P, Palumbo A. Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma. *Cancer* 2008; 112:1522–1528.
57. Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, Turesson I, Mellqvist UH, Björkholm M, Landgren O. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood* 2008;112:3582–3586.
58. Zamagni E, Brioli A, Tacchetti P, Zannetti B, Pantani L, Cavo M. Multiple myeloma, venous thromboembolism, and treatment-related risk of thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:209-219.
59. Zonder JA, Barlogie B, Durie BG, McCoy J, Crowley J, Hussein MA. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood* 2006;108:403–404.
60. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, Srkalovic G, McGowan B, Yiannaki E, Karam MA, Faiman B, Jawde RA, Andresen S, Zeldis J, Hussein MA. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings* 2005;80:1568–1574.
61. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, Cangialosi C, Grasso M, Rossini F, Galli M, Catalano L, Zamagni E, Petrucci MT, De Stefano V, Ceccarelli M, Ambrosini MT, Avonto I, Falco P, Ciccone G, Liberati AM, Musto P, Boccadoro M. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825–831.
62. Wang M, Weber DM, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide-dexamethasone as primary therapy for advanced multiple myeloma. *American Journal of Hematology* 2005; 79:194-197.
63. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England Journal of Medicine* 2003;349:146–153.
64. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, Harousseau J, Zonder JA, Cavo M, Zangari M, Attal M, Belch A, Knop S, Joshua D, Sezer O, Ludwig H, Vesole D,

Bladé J, Kyle R, Westin J, Weber D, Bringhen S, Niesvizky R, Waage A, von Lilienfeld-Toal M, Lonial S, Morgan GJ, Orłowski RZ, Shimizu K, Anderson KC, Boccadoro M, Durie BG, Sonneveld P, Hussein MA Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22:414–423.

65. Evangelos Terpos et al. European Network Guidelines for the management of Multiple Myeloma -related Complications. *Haematologica* 2015; 100:1254-1266

10. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO: Nei pazienti affetti da mieloma multiplo alla diagnosi di età >65 anni e non candidabili a terapia ad alte dosi è raccomandabile l'utilizzo della terapia di associazione VMP (Bortezomib, melphalan e prednisone) rispetto a MPT (Talidomide, melphalan e prednisone)?						
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da mieloma multiplo, di età >65 anni e non candidabili a terapia ad alte dosi può essere utilizzata l'associazione VMP (Bortezomib, melphalan e prednisone)						
Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Il confronto indiretto tra MPT e MPV, non mostra differenze per PFS, OS e morti correlate al trattamento. L'utilizzo di MPV si correla con un vantaggio in termini di ottenimento di remissione completa (41 in più ogni 1000 pazienti trattati) e mostra un trend di minor incidenza di eventi trombotici. L'outcome QOL definito dal panel critico per la decisione clinica non è riportato nella meta-analisi.						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	9				9	
Implicazioni per le ricerche future: Ad oggi non esistono studi controllati che, oltre a fornirci un confronto più attendibile fra i due schemi sia in termini di efficacia che di tossicità, possano darci informazioni utili anche sulla loro reale fattibilità e sull'outcome a lungo termine. Pertanto sarebbe utile un confronto randomizzato tra MPT e VMP, che ci permetta di evidenziare il gruppo di pazienti che beneficerebbe maggiormente di un trattamento rispetto all'altro, valutandone inoltre l'impatto sulla QoL ed il reale rapporto costi benefici.						
Qualità delle Evidenze La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA per le seguenti motivazioni: non sono disponibili confronti diretti tra i due trattamenti ovvero i risultati provengono solo da confronti indiretti. Per quanto riguarda gli outcome sopravvivenza globale e incidenza di trombosi venose profonde, gli studi inclusi nella meta-analisi sono eterogenei (I^2 : 72% e 61% rispettivamente). Le evidenze esistenti in merito alla PFS sono insufficienti per il limitato potere dell'analisi: infatti l'evidenza in favore di MPV deriva da un unico studio randomizzato.						
Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.



Allegato: Tabelle GRADE evidence profile





Author(s): MC

Date: 2012-06-27

Question: Should the association of Bortezomib, Melphalan and Prednisone vs the association of Thalidomide, Melphalan and Prednisone be used for multiple myeloma in patients aged 65 or older?

Settings:

Bibliography: Kumar, Am. J. Hematol. 86:18–24, 2011

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	The association of Bortezomib, Melphalan and Prednisone	The association of Thalidomide, Melphalan and Prednisone	Relative (95% CI)	Absolute		
Progression free survival												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	serious ²	none	68/1096 (6.2%)	94/1157 (8.1%)	HR 0.73 (0.54 to 1) ³	21 fewer per 1000 (from 37 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Complete response												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	serious	none	179/1033 (17.3%)	34/1115 (3%)	RR 2.34 (1.12 to 4.9) ³	41 more per 1000 (from 4 more to 119 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Overall survival												
6	randomised trials	no serious risk of bias	serious ⁴	serious ¹	serious ²	none	55/1096 (5%)	68/1157 (5.9%)	HR 0.80 (0.56 to 1.14) ¹	11 fewer per 1000 (from 25 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life (assessed with: not reported)												
												CRITICAL
Haematological toxicity (assessed with: not reported)												
												IMPORTANT
Treatment related death												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	serious ²	none	82/871 (9.4%)	79/940 (8.4%)	RR 0.38 (0.09 to 1.61) ³	52 fewer per 1000 (from 76 fewer to 51 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Deep venous thrombosis												
6	randomised trials	no serious risk of bias	serious ⁵	serious ¹	serious ²	none	60/1084 (5.5%)	35/1148 (3%)	RR 0.27 (0.06 to 1.23) ³	22 fewer per 1000 (from 29 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT

¹ Results from indirect comparison

² The existing body of evidence is relatively insufficient due to limitation of the power of the analysis. The supporting evidence is derived from one trial only, as in case of MBT comparator.

³ the estimate of the adjusted indirect comparison of intervention MPT versus MPB (MPBTad_indirect) (such as log HR or log RR etc.) is estimated by MPBTad_indirect =MPTMA -MPBMA

⁴ Heterogeneity was found I-squared=72%

⁵ Heterogeneity was found I-squared=61%