



Breve Relazione

sulla malattia e sulle
opzioni terapeutiche

Edizione 2016 | A cura del Dott. Brian G.M. Durie, M.D.



Una pubblicazione dell'**International Myeloma Foundation**

Migliorare la vita **Trovare la cura**



Informazioni sulla International Myeloma Foundation

La International Myeloma Foundation (IMF), fondata nel 1990, è l'organizzazione di beneficenza più vecchia e più grande del mondo che si occupa specificamente del mieloma. L'IMF annovera oltre 350.000 membri in 140 paesi e si rivolge ai pazienti affetti da mieloma, ai loro familiari e alla comunità medica. L'IMF fornisce una vasta gamma di programmi nelle aree della Ricerca, Divulgazione, Supporto e Sensibilizzazione:

RICERCA L'IMF è leader globale nella ricerca collaborativa internazionale sul mieloma. L'IMF sostiene la ricerca effettuata in laboratorio e, fin dal 1995, ha conferito oltre 100 sovvenzioni ai principali ricercatori junior e senior. Inoltre, attraverso l'International Myeloma Working Group (IMWG), un'organizzazione che pubblica in prestigiose riviste mediche, che si sforza di tracciare la rotta verso una terapia, che è alla guida della prossima generazione di sperimentatori innovativi e che migliora le vite grazie all'ottimizzazione delle cure, l'IMF riunisce gli esperti leader, a livello internazionale, in maniera esclusiva e affermata.

DIVULGAZIONE Vengono organizzati, in tutto il mondo, seminari a carattere divulgativo per i pazienti e i loro familiari, workshop nei centri medici e workshop locali dell'IMF. Questi incontri mettono direttamente a disposizione dei pazienti e dei loro familiari informazioni aggiornate presentate da specialisti e ricercatori leader nel campo del mieloma. La nostra biblioteca, che contiene oltre 100 pubblicazioni per i pazienti, coloro che si occupano della loro assistenza e per i professionisti della sanità, viene aggiornata ogni anno ed è consultabile gratuitamente. Le pubblicazioni sono stampate in oltre 20 lingue.

SUPPORTO I coordinatori della nostra InfoLine rispondono alle domande e forniscono supporto e informazioni telefonicamente e via e-mail a migliaia di famiglie ogni anno. L'IMF sostiene una rete di oltre 150 gruppi di supporto e si occupa della formazione di centinaia di pazienti, assistenti e infermieri dedicati che svolgono attività di volontariato alla guida di questi gruppi nelle loro comunità.

SENSIBILIZZAZIONE Il programma di Sensibilizzazione IMF gestisce la formazione e il supporto dei soggetti interessati, al fine di sensibilizzare il pubblico in merito ai problemi di salute che colpiscono la comunità del mieloma. Lavorando a livello nazionale, l'IMF è alla guida di due gruppi che si occupano della sensibilizzazione sul tema della copertura assicurativa. Migliaia di sostenitori preparati dall'IMF hanno un impatto positivo ogni anno per quanto riguarda i problemi critici della comunità del mieloma.

Richiedete maggiori informazioni su come l'IMF stia attualmente facilitando il miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da mieloma, sforzandosi, nel contempo, di prevenire e di giungere ad una cura. Contattateci al numero telefonico o visitate il sito web myeloma.org.

Migliorare la vita Trovare la cura

Indice

Introduzione	4
Che cos'è il mieloma?	4
Produzione della proteina monoclonale da parte delle cellule del mieloma	4
Note storiche	5
Epidemiologia	11
Patofisiologia	11
Malattia ossea	12
Anemia	13
Disfunzione renale	13
Disfunzioni degli altri organi	13
Tipi di mieloma	14
Sintomi clinici	14
Stadiazione e fattori prognostici	15
Definizione della risposta clinica	16
Trattamento	17
Opzioni per pazienti non candidabili al trapianto di cellule staminali	22
Trapianto	24
Radioterapia	28
Terapia di mantenimento	28
Terapia di supporto	29
Gestione della malattia recidivante o refrattaria	31
Trattamenti nuovi ed emergenti	33
Bibliografia	33

Introduzione

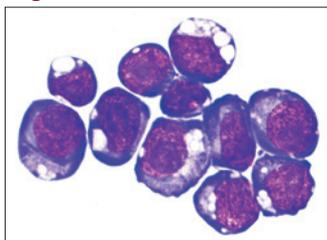
La presente relazione sul mieloma redatta dall'IMF è una descrizione delle opzioni terapeutiche riguardante la patofisiologia, le caratteristiche cliniche e le opzioni terapeutiche. Ci auguriamo che queste informazioni possano essere utili sia per i medici che per i pazienti.

Che cos'è il mieloma?

Il mieloma è un tumore delle plasmacellule del midollo osseo. Mieloma è sinonimo di "mieloma multiplo" e di "mieloma plasmacellulare". Le plasmacellule maligne (vedere Figura 1), o cellule del mieloma, si accumulano nel midollo osseo. Caratteristico del mieloma è l'accumulo eccessivo di plasmacellule nel midollo osseo che causa:

- l'alterazione del normale funzionamento del midollo osseo con conseguente anemia e/o basso livello di globuli bianchi o piastrine;
- distruzione ed invasione dell'osso e coinvolgimento delle zone che circondano il midollo osseo;
- produzione e rilascio della proteina monoclonale nel sangue e/o nelle urine da parte delle cellule del mieloma;
- riduzione della normale funzione immunitaria, con conseguente riduzione dei livelli normali delle immunoglobuline e aumento della predisposizione alle infezioni. Il verificarsi di infezioni è tanto più probabile quanto più basso è il numero di globuli bianchi presenti nel sangue.

Figura 1. Cellule del mieloma



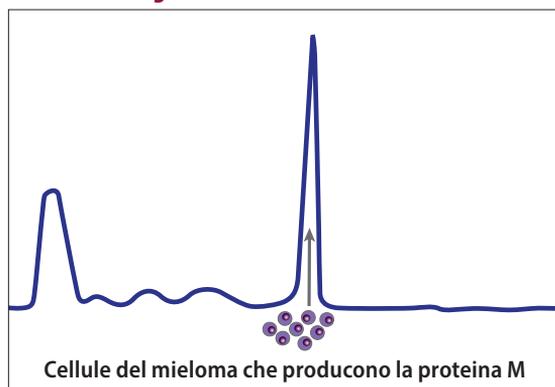
I plasmocitomi sono tumori localizzati costituiti da plasmacellule, che possono crescere all'interno dell'osso (intramidollari) o fuori dall'osso (extramidollari o del tessuto molle). La condizione di plasmocitomi multipli dentro o fuori dall'osso, è comunque definita mieloma multiplo. Quando i pazienti sono affetti da mieloma fuori dal midollo osseo, si parla di "malattia extramidollare" (EMD).

Produzione della proteina monoclonale da parte delle cellule del mieloma

La proprietà caratteristica delle cellule del mieloma è la produzione e la secrezione (o rilascio) di proteine monoclonali nel sangue e/o nelle urine. La quantità di proteine monoclonali prodotta dalle cellule del mieloma varia considerevolmente da paziente a paziente. Nel valutare il tipo di mieloma, è molto importante sapere se le cellule di mieloma di un paziente producono proteine monoclonali in maniera elevata, esigua o non sono secrete (assenza di proteine secrete nel sangue o nelle urine). Una volta conosciuto il rapporto tra il livello della proteina e lo stato del mieloma nel midollo osseo, è possibile interpretare e capire la relazione tra un particolare livello di proteina e la proliferazione tumorale. La proteina monoclonale è anche chiamata Proteina-M, componente-M, proteina del mieloma, paraproteina, picco monoclonale o picco M. La proteina monoclonale è definita picco a causa del modo in cui si presenta nel quadro elettroforetico, una tecnica di laboratorio usata per separare ed identificare le proteine (vedere Figura 2).

La proteina monoclonale è un'immunoglobulina o una componente/un frammento di un'immunoglobulina. La Figura 3 illustra la struttura di una normale molecola di immunoglobulina. Nelle cellule del mieloma, sono state riscontrate mutazioni nei geni responsabili della produzione delle immunoglobuline. Perciò, le proteine del mieloma hanno una sequenza aminoacidica e una struttura proteica anormale. Solitamente, la funzione immunitaria delle immunoglobuline è persa e la struttura tridimensionale della molecola potrebbe essere anormale.

Figura 2. Picco monoclonale



L'aumento della produzione di immunoglobuline anomale può avere un certo numero di conseguenze, quali:

- **La proteina M in eccesso si accumula** nel sangue e/o viene escreta nelle urine.
- **Le molecole monoclonali anomali possono aderire** l'una all'altra e/o ad altri tessuti come, ad esempio, le cellule del sangue, le pareti dei vasi sanguigni, e altre componenti del sangue. Ciò può ridurre il flusso sanguigno e la circolazione, causando la sindrome da iperviscosità (*discussa nel testo*).
- **Le catene leggere vengono prodotte in eccesso** rispetto a quelle necessarie per la combinazione con le catene pesanti per formare un'unica molecola di immunoglobulina.
- **Le proteine monoclonali anomali possono inoltre avere diverse altre proprietà**, possono infatti:
 - legarsi ai normali fattori della coagulazione con conseguente aumento della tendenza al sanguinamento, favorire la formazione di coaguli di sangue o flebiti (infiammazione delle vene);
 - legarsi ai nervi causando neuropatie o ad ormoni circolanti con conseguenti disfunzioni metaboliche.
- **Le proteine libere di Bence Jones possono anche aderire** l'una all'altra e/o a qualsiasi altro tessuto (come fa la stessa molecola di immunoglobulina); In questo caso il risultato finale può essere:
 1. **Amiloidosi AL** – Tipo di malattia in cui le catene leggere di Bence Jones (solitamente lambda) si legano in modo

simmetrico "a foglietto beta ripiegato" e si depositano nei tessuti dell'organismo tra cui reni, nervi e tessuto del cuore; o

2. **Malattia da deposito delle catene leggere** – Le catene leggere (solitamente kappa) si depositano in modo più casuale, ma principalmente nei piccoli vasi sanguigni degli occhi e dei reni; o

3. **Malattia da depositi di immunoglobuline monoclonali** – Malattia in cui avviene il deposito di frammenti di catene pesanti, catene leggere e sia di catene pesanti che di catene leggere.

Importante è anche notare che i prelievi di sangue routinari possono dare risultati molto strani a causa della viscosità o iperviscosità dei prelievi ematici di pazienti affetti da mieloma analizzati con metodiche automatiche e/o a causa dell'interferenza con reazioni chimiche.

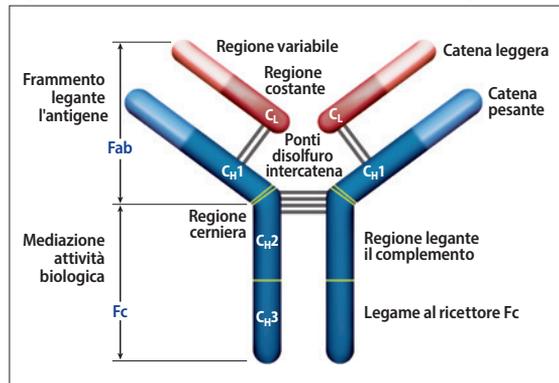
Note storiche

Il Dott. Henry Bence Jones fu il primo a studiare una strana proteina contenuta nelle urine di un paziente affetto da mieloma. Ciò che stimolò l'attenzione del Dott. Bence Jones fu una proteina delle urine che si dissolveva in fase di ebollizione, ma che precipitava nuovamente nella fase di raffreddamento: questo diede origine alle catene leggere di "Bence Jones". Si dimostrò che il paziente avesse una strana malattia che noi oggi definiamo mieloma multiplo. Quella che segue è una breve relazione riguardante i progressi nella ricerca e nel trattamento del mieloma e delle malattie correlate da quel periodo in avanti.

1844–1850

La descrizione del primo caso si riferiva alla malleabilità e alla fragilità dell'osso (ossa morbide e fragili). Il primo paziente documentato, Thomas Alexander McBean, fu diagnosticato nel 1845 dal Dott. William Macintyre a Londra. Lo strano problema riguardante le urine che egli scoprì fu prima studiato dal Dott. Henry Bence Jones, che pubblicò le sue ricerche nel 1848. Nel 1846, il chirurgo John Dalrymple, indicò che le ossa malate contenevano cellule che, successivamente, vennero definite plasmacellule. Il Dott. Macintyre pubblicò tutti i dettagli di questo caso di mieloma di Bence Jones nel 1850. Il Dott. Samuel Solly pubblicò un caso simile di mieloma (Sarah Newbury) nel 1844, ma senza alcuno studio dettagliato sulle urine.

Figura 3. Struttura della molecola di immunoglobulina



1873

Von Rustizky introdusse il termine “mieloma multiplo” per definire la presenza di lesioni multiple alle plasmacellule dell’osso.

1889

Otto Kahler pubblicò una descrizione clinica dettagliata del mieloma multiplo chiamata “malattia di Kahler”.

1890

Ramon y Cajal fornì la prima descrizione microscopica delle plasmacellule.

1900

J.H. Wright scoprì che le cellule del mieloma sono plasmacellule.

1903

Weber notò che il mieloma (lesioni litiche) poteva essere individuato ai raggi X.

1909

Weber suggerì che le plasmacellule nel midollo osseo erano responsabili della distruzione dell’osso.

Anni 30

Diagnosticare il mieloma rimase un compito difficile fino agli anni 30, quando gli aspirati midollari furono praticati per la prima volta su ampia scala. Lo sviluppo dell’ultracentrifuga e dell’elettroforesi delle proteine del siero e delle urine migliorò sia lo screening che la diagnosi.

1953

L’immunolettroforesi permise l’identificazione precisa delle proteine monoclonali del mieloma. L’immunofissazione fu introdotta come un metodo più sensibile.

1956

Korngold e Lipari notarono come le proteine di Bence Jones corrispondessero alle normali gammaglobuline sieriche così come a quelle anormali. In loro onore, i due tipi di proteine di Bence Jones furono chiamati kappa (k) e lambda (λ).

1958

Scoperta della sarcolisina nell’URSS. Da ciò derivò il melfalan (Alkeran®). Per la prima volta fu reso possibile il trattamento.

1961

Waldenström sottolineò l’importanza della distinzione tra gammopatia monoclonale e policlonale. Egli associò le proteine monoclonali IgM alla macroglobulinemia, quale forma distinta dal mieloma.

1962

Prima relazione di Bergsagel sul trattamento con melfalan come terapia efficace sul mieloma.

1964

Prima relazione di Korst sul trattamento con ciclofosfamide (Cytoxan®) con risultati positivi sul mieloma. I risultati ottenuti con l’utilizzo di ciclofosfamide risultarono simili a quelli del melfalan.

1969

Alexanian dimostrò che la combinazione del melfalan con il prednisone dava migliori risultati rispetto all’uso del melfalan da solo.

1975

Introduzione del sistema di stadiazione del mieloma di Durie/Salmon. secondo il quale i pazienti vengono classificati in base ai differenti stadi (I, II, III, A o B) della malattia per valutare i benefici dalla chemioterapia.

1976–1992

Varie combinazioni degli agenti chemioterapici testati, compreso il regime M2 (VBMCP), VMCP-VBAP ed ABCM, con evidenze di superiorità rispetto alla terapia con MP. Tuttavia, nel 1992, una meta-analisi comparativa (Gregory) dimostrò risultati equivalenti per tutte le combinazioni.

1979–1980

Il Labeling index (analisi del fattore di crescita) fu inizialmente introdotto come test per il mieloma e per le malattie correlate. Fase di plateau del mieloma, definita come remissione stabile per ≥ 6 mesi, identificata. La fase di plateau è il periodo in cui la frazione di crescita (LI%) delle plasmacellule residue del midollo osseo era dello 0%.

1982

Introduzione del doppio trapianto autologo nel trattamento del mieloma da parte di Fefer e Osserman.

1983

Primo utilizzo della $\beta 2$ microglobulina come fattore prognostico (Bataille, Child, e Durie).

1984

Introduzione del regime chemioterapico VAD (vincristina/Adriamicina/desametasone) da parte di Barlogie e Alexanian.

1984–1986

Prime relazioni sul trapianto allogenico nel mieloma da parte di vari ricercatori.

1986–1996

Ampio numero di studi riguardanti la terapia ad alte dosi con trapianto autologo di midollo

osseo o di cellule staminali da parte di numerosi ricercatori. Furono introdotti sia il singolo (McElwain) che il doppio trapianto (Barlogie).

1996

- Primo studio randomizzato indicante i possibili benefici della terapia ad alte dosi con trapianto di midollo osseo rispetto alla chemioterapia standard (Attal per conto del gruppo IFM).
- Studio randomizzato del bifosfonato pamidronato (Aredia®) confrontato con il placebo che mostra una riduzione dei problemi alle ossa (eventi scheletrici).

1997

Dimostrazione che i virus possono essere coinvolti nell'insorgere del mieloma. Il mieloma è più comune nei pazienti con HIV ed epatite C. L'Herpes virus 8 (HHV-8) è stato trovato nelle cellule dendritiche del mieloma. Ritrovato nel sangue RNA con specificità SV40 del virus causa del cancro nella scimmia.

1998

- Continue ricerche sul ruolo della chemioterapia ad alte dosi con trapianto autologo e allogenico. Incerta rimane l'entità del beneficio ottenuto. Il trapianto come prima linea di trattamento ha dimostrato di aver prodotto risultati simili quando eseguito in prima recidiva.
- La delezione del cromosoma 13 non è risultato un importante fattore prognostico per il trapianto così come per le altre terapie.
- Nuovi studi confermano che il prednisone è utile come terapia di mantenimento nel prolungare la remissione. Anche l'Interferone Alpha ha dimostrato di poter prolungare la remissione di malattia.

1999

- La talidomide si è dimostrata un'efficace terapia anti-mieloma in pazienti con malattia recidivante e/o refrattaria.
- Il trapianto allogenico a bassa intensità di condizionamento (mini allo) rappresenta un approccio meno tossico per un effetto trapianto contro il mieloma.
- Studi francesi randomizzati hanno dimostrato che il doppio trapianto autologo non ha risultati migliori rispetto al singolo trapianto.
- Studi con follow-up a lungo termine dimostrano che il trattamento continuato con Aredia per 2 anni è utile.

2000

Per la prima volta, emergono nuovi approcci terapeutici promettenti nella terapia del mieloma. Nuove sperimentazioni cliniche includono gli analoghi della Talidomide (es. Lenalidomide o Revlimid®), analoghi del Adriamycin® con azione a lunga durata (es. doxorubicina pegilata o Doxil®), arsenico triossido (Trisenox®), agenti anti-angiogenesi (es. inibitore delle tirosin-chinasi di VEGF), agenti che bloccano l'adesione delle cellule e inibitori del proteasoma (es. Bortezomib o Velcade®).

2001

Nuovi sistemi di classificazione per il mieloma e le malattie correlate

2002

- Evidenza dell'efficacia di nuovi agenti in ambito di sperimentazioni cliniche, inclusi Velcade (Fase III, Millennium) e Revlimid (Fase III, Celgene).
- Talidomide combinata con desametasone come terapia di prima linea per il mieloma induce risposta di circa il 70%.
- Nel Regno Unito, il Medical Research Council (MRC) riporta i risultati sull'autotrapianto in occasione del meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH). Evidenti benefici, specialmente per pazienti con un elevato livello di β_2 microglobulina ($> 7,5$ mg/L).

2003

- Bortezomib (PS-341 o Velcade) approvato negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration (FDA) quale trattamento per mieloma in recidiva successivamente ad almeno due linee terapeutiche.
- I risultati dell'MRC sull'autotrapianto hanno fornito i successivi dati sullo studio randomizzato che mostra il vantaggio del trapianto autologo rispetto alla chemioterapia convenzionale.
- I risultati degli studi dell'Intergrupe Francophone du Myélome (IFM) che confrontano il singolo con il doppio trapianto dimostrano che il doppio trapianto dopo più di 4 anni di follow-up porta maggiori benefici. Tuttavia, non sono dimostrati benefici aggiuntivi per i pazienti già in remissione completa con il primo trapianto.
- Il gruppo di Little Rock (Shaughnessy/Barlogie) ha dimostrato che il danno dell'osso nel mieloma è associato alla produzione di una particolare proteina chiamata DKK-1.

2004

- Vengono presentati i risultati delle sperimentazioni cliniche randomizzate dell'ECOG che comparano l'utilizzo di talidomide più desametasone rispetto all'utilizzo di desametasone da solo in pazienti alla diagnosi: 59% di risposta ottenuta con la terapia di associazione rispetto al 41% ottenuta col solo desametasone (Criteri ECOG).
- I risultati di sperimentazioni cliniche multi istituzionali randomizzate che comparavano Velcade con desametasone dimostrano la superiorità del Velcade (*discusso nel testo*).
- Eccellenti risultati mostrati con l'utilizzo di Velcade in prima linea: un tasso di risposta dell'83% con Velcade/desametasone e del 94% con Velcade/Adriamicina/desametasone e si è dimostrata, inoltre, la possibilità di raccolta di cellule staminali con buona riuscita nel trapianto e nell'attecchimento.
- Introduzione del nuovo sistema di stadiazione del mieloma, l'ISS (International Staging System).

2005

- Due ampi studi clinici di Fase III dimostrano che la combinazione di lenalidomide più desametasone è superiore al desametasone da solo nel mieloma in recidiva (tempo alla progressione > 15 mesi rispetto a 5 mesi).
- Velcade approvato dalla FDA come trattamento in pazienti affetti da mieloma dopo una linea terapeutica.
- Viene pubblicato l'ISS (International Staging System), sviluppato dall'International Myeloma Working Group (IMWG) dell'IMF (*vedere Tabella 5*).
- Molti nuovi agenti in via di sviluppo.
- Eccellenti tassi di risposta con l'aggiunta di talidomide alla terapia standard melfalan/prednisone. Molti studi clinici in corso.

2006

- Sviluppo e pubblicazione dei nuovi criteri di valutazione del beneficio del trattamento.
- La lenalidomide (Revlimid) riceve l'approvazione dalla FDA per il trattamento del mieloma in associazione a desametasone in pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente linea terapeutica.
- Numerosi nuovi agenti continuano ad essere sviluppati.

2007

- L'FDA accetta un NDA supplementare per l'uso di Velcade più Doxil nel trattamento di pazienti

affetti da mieloma recidivo o refrattario che hanno eseguito almeno una precedente linea terapeutica e che non hanno assunto Velcade.

- Combinazione di talidomide/desametasone più Doxil rispetto all'associazione talidomide/desametasone in studi di Fase III per pazienti con nuova diagnosi di mieloma.

2008

- La talidomide è stata approvata in Europa dall'EMA come parte del regime "MPT" (melfalan/prednisone/talidomide) per la terapia di prima linea.
- Il Velcade è stato approvato dalla FDA come parte del regime "VMP" (Velcade/melfalan/prednisone) per la terapia di prima linea.
- Sviluppo di molti nuovi agenti e sperimentazioni in corso. L'inibitore del proteasoma di seconda generazione, ossia carfilzomib (PR-171 o Kyprolis®), ha prodotto risultati incoraggianti nelle prime sperimentazioni cliniche.
- Approvato il plerixafor (Mozobil®) dalla FDA in combinazione con G-CSF per la raccolta delle cellule staminali per il trapianto autologo in pazienti affetti da mieloma.

2009

- Prosegue lo sviluppo di nuovi farmaci con risultati incoraggianti provenienti da studi clinici di Kyprolis, un inibitore del proteasoma di seconda generazione e NP-0052, vorinostat e panobinostat, inibitori HDAC, tanespimicina, un inibitore dell'HSP90, elotuzumab, un anticorpo monoclonale e pomalidomide (Pomalyst®), un agente immunomodulatore di terza generazione (IMiD®).
- L'analisi dell'IMWG mostra anomalie citogenetiche e alla FISH che insieme allo stadio ISS fanno da fattori prognostici; alcune nuove terapie superano i fattori di basso rischio.
- Risultati positivi con la terapia di induzione secondo lo schema CyborD per il mieloma di nuova diagnosi.
- L'IMWG pubblica le linee guida per l'analisi delle catene leggere libere sieriche, nonché la dichiarazione di consenso e le linee guida sulle tecniche di diagnostica per immagini nella diagnosi e nel monitoraggio del mieloma.
- Numerose pubblicazioni di Landgren supportano le caratteristiche genetiche della gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS), e Weiss dimostra che una MGUS precede il mieloma nella maggior parte dei pazienti.

2010

- LA FDA degli Stati Uniti ha approvato una valutazione del rischio e una strategia di mitigazione (REMS) per garantire l'uso sicuro di agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), che possono favorire la crescita del tumore, ridurre la sopravvivenza e aumentare il rischio di eventi cardiovascolari avversi.
- Identificazione preliminare dei recettori dell'eritropoietina (Epo) sulle cellule del mieloma.
- Prosegue lo sviluppo di nuovi farmaci con risultati incoraggianti provenienti da studi clinici di Kyprolis, un inibitore del proteasoma di seconda generazione, vorinostat e panobinostat, inibitori HDAC, elotuzumab, un anticorpo monoclonale e Pomalyst, un agente immunomodulatore di terza generazione.
- Diversi studi suggeriscono un ruolo per la lenalidomide nella terapia di mantenimento.
- La terapia di prima linea con nuovi agenti può essere efficace come il trapianto in pazienti eleggibili.
- L'acido zoledronico (Zometa®) può avere un effetto anti-mieloma; un'efficace igiene dentale può ridurre la comparsa di osteonecrosi della mandibola (ONJ).
- Rajkumar dimostra la superiorità di lenalidomide più una dose bassa di desametasone rispetto a lenalidomide più desametasone a dosaggio standard nella sperimentazione ECOG E4A03.
- Richardson pubblica i risultati positivi con la terapia di induzione per il mieloma di nuova diagnosi con RVD (Revlimid/Velcade/desametasone).
- L'IMWG pubblica la dichiarazione di consenso sul trapianto allogenico, raccomandandone l'esecuzione nei pazienti affetti da mieloma unicamente nell'ambito di una sperimentazione clinica.

2011

- Approvazione della somministrazione sottocute (SC) di Velcade in base alla sperimentazione internazionale di Fase III condotta da Moreau (Gruppo IFM).
- San Miguel e Landgren esprimono la necessità di ridefinire il mieloma multiplo asintomatico o smoldering (SMM) e il trattamento dello SMM ad alto rischio.
- Palumbo pubblica un nuovo paradigma per il trattamento di pazienti anziani.
- Landgren e il team del National Cancer Institute (NCI) dimostrano la maggiore incidenza di MDS e AML tra i pazienti che presentano l'MGUS.

- Lo studio CAFE dimostra la superiorità della cifoplastica con palloncino rispetto ad approcci non chirurgici nella gestione delle fratture vertebrali da compressione dolorose.
- La risposta completa (CR) in seguito a trapianto delle cellule staminali si è rivelata un "fattore prognostico fondamentale" per lo Spanish Myeloma Group (GEMM).
- Il gruppo italiano dimostra la correlazione della CR con PFS e OS a lungo termine in pazienti di età avanzata trattati con nuovi agenti.
- L'IMWG pubblica le linee guida per il trattamento di pazienti che sono considerati candidabili al trapianto autologo di cellule staminali.

2012

- Carfilzomib (Kyprolis) ottiene l'approvazione dalla FDA per il trattamento di pazienti affetti da mieloma che hanno ricevuto almeno due linee di trattamento, incluso il bortezomib e un agente immunomodulatore e altresì dimostrato la progressione della malattia a o entro 60 giorni dall'ultima linea terapeutica.
- L'IMWG pubblica i dati sulla progressione e la sopravvivenza in seguito al trattamento con agenti immunomodulatori e bortezomib e stabilisce una OS media di 9 mesi.
- L'IMWG pubblica la dichiarazione di consenso sulla leucemia delle cellule plasmatiche, compresi i requisiti diagnostici, i criteri di risposta e le raccomandazioni per il trattamento.
- Uno studio EVOLUTION con 4 farmaci, ovvero con bortezomib, desametasone, ciclofosfamide e lenalidomide non mostra alcun beneficio, bensì una maggiore tossicità rispetto a regimi VCD e VDR basati su 3 farmaci.
- Faham presenta un articolo sulla rilevazione di cellule mielomatose circolanti nel sangue periferico nel 93% dei pazienti testati con sequenziamento ad alta resa di DNA e RNA.
- Studi sul carfilzomib nelle terapie di combinazione (KCyD, KRd, KTD, KCyTD) e sulla pomalidomide nelle terapie di combinazione (Pd, PKD, PCyPred, BiaxinPD, PcyD, PVDd) dimostrano la loro efficacia quali farmaci "piattaforma".
- Primi studi di inibitori del proteasoma per via orale, ovvero MLN9708 (ixazomib) e ONX0912 (oprozomib).
- I primi studi sull'anticorpo monoclonale anti-CD 38, il daratumumab, dimostrano l'attività del singolo agente.

2013

- Pomalidomide (Pomalyst) ottiene l'approvazione dalla FDA per i pazienti affetti da mieloma che hanno ricevuto almeno due linee di trattamento, inclusi la lenalidomide e il bortezomib e hanno altresì dimostrato la progressione della malattia a o entro 60 giorni dal termine dell'ultima linea terapeutica.
- I primi studi presentati sull'anticorpo monoclonale anti-CD, il SAR650984, dimostrano l'attività del singolo agente.
- Mateos et al. pubblicano i risultati di una sperimentazione che mette a confronto lenalidomide più desametasone rispetto all'osservazione nell'SMM ad alto rischio. Tempo alla progressione (TTP) e sopravvivenza globale (OS) notevolmente più lunghi nel braccio lenalidomide/desametasone.
- La sperimentazione FIRST dell'IFM dimostra la superiorità di lenalidomide/desametasone continuo sull'MPT o lenalidomide/desametasone per 18 mesi, gettando le basi per la successiva approvazione da parte dell'EMA della lenalidomide come trattamento di prima linea.
- La combinazione di bortezomib, desametasone e il panobinostat, un inibitore HDAC, per il mieloma in recidiva/refrattario migliora la sopravvivenza libera da malattia rispetto a bortezomib/desametasone.
- Secondo due studi, la progressione dell'SMM a malattia attiva è notevolmente diversa in base al sottotipo citogenetico di base della malattia.
- Paiva et al. pubblicano un algoritmo immunofenotipico per identificare il mieloma di nuova diagnosi con una firma simile all'MGUS e il controllo della malattia a lungo termine.
- Dispenzieri et al. riclassificano l'SMM ad alto rischio quale MM attivo richiedente trattamento.

2014

- Palumbo pubblica la meta-analisi di secondi tumori primari con la terapia con lenalidomide e identifica l'aumento del rischio con la combinazione di melfalan/lenalidomide, ma non con lenalidomide/ciclofosfamide o lenalidomide/desametasone.
- Drake et al. scoprono un indebolimento della microarchitettura corticale nei pazienti con MGUS rispetto ai controlli su soggetti della stessa età.
- I nuovi metodi di rilevazione della malattia minima residua (MRD) attraverso la citometria a flusso multiparametrica e sequenziamento

forniscono una maggiore sensibilità nel quantificare la risposta al trattamento.

- La FDA approva l'utilizzo della valutazione della MRD mediante citometria a flusso spagnola come un nuovo obiettivo nelle sperimentazioni cliniche sul mieloma.
- Palumbo et al. stabiliscono che la terapia continua migliora PFS1, PFS2 e OS rispetto alla terapia a durata fissa.
- La FDA approva il test Hevlyte® per l'utilizzo nel mieloma IgA e IgG.
- Russell pubblica una prova di principio su viroterapia oncolitica sistemica con il virus del morbillo.
- L'IMWG pubblica l'aggiornamento dei criteri per la diagnosi del mieloma definendo l'SMM quale mieloma ad altissimo rischio.

2015

- FDA ed EMA approvano la lenalidomide (Revlimid) nella terapia di prima linea sulla base della sperimentazione FIRST, ponendo l'accento sulla raccolta di cellule staminali dopo soli quattro cicli di terapia, su un attento monitoraggio della conta ematica, nonché sul rischio di SPM nella fase dopo il trapianto.
- L'IMWG pubblica la relazione sullo strumento di valutazione geriatrica sviluppato da Palumbo et al.
- L'IMWG pubblica la dichiarazione di consenso sul ruolo della risonanza magnetica (MRI) nella gestione dei pazienti affetti da mieloma.
- L'IMWG pubblica le raccomandazioni di consenso per la comunicazione uniforme degli esiti delle sperimentazioni cliniche.
- La FDA approva il panobinostat (Farydak®) in combinazione con bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti affetti da mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno due linee di terapia, compresi bortezomib e un agente immunomodulante.
- Nel novembre 2015, la FDA approva tre nuovi farmaci per il trattamento del mieloma recidivante: daratumumab (Darzalex®), il primo anticorpo monoclonale per il trattamento del mieloma, seguito da ixazomib (Ninlaro®), il primo inibitore orale del proteasoma ed elotuzumab (Empliciti®), un anticorpo monoclonale immunostimolante. Gli ultimi due, ixazomib ed elotuzumab sono entrambi indicati in combinazione con lenalidomide e desametasone.

Epidemiologia

L'incidenza varia da paese a paese a partire da <1/100.000 in Cina fino a 4/100.000 in gran parte dei paesi industrializzati occidentali. L'incidenza del mieloma aumenta con l'avanzare dell'età. Migliori tecniche diagnostiche e l'incremento dell'età media della popolazione possono in parte spiegare la maggiore incidenza negli ultimi decenni. L'aumento delle diagnosi in pazienti con età inferiore a 55 anni implica il ruolo dei fattori ambientali negli ultimi 60 anni. Molti studi recenti hanno valutato la causa o la predisposizione al mieloma, all'MGUS e ai disturbi correlati. L'esposizione a sostanze chimiche tossiche correlata all'ambiente o al lavoro sono fattori causali certi. Soggetti quali vigili del fuoco, personale di primo soccorso o altri individui che svolgono numerosi altri impieghi esposti ad agenti tossici, quali gli agricoltori o soggetti affetti da obesità sono maggiormente a rischio di sviluppo del mieloma. Mangiare pesce contaminato da agenti chimici o metalli pesanti può essere un fattore di rischio per favorire lo sviluppo del mieloma. Altre condizioni mediche, inclusi disturbi del sistema immunitario o infezioni, possono essere alla base dello sviluppo del mieloma multiplo. Molte sperimentazioni sono orientate allo studio dei fattori genetici che portano allo sviluppo del mieloma.

Patofisiologia

La crescita incontrollata di cellule mielomatose ha molte conseguenze, tra cui:

- distruzione dell'apparato scheletrico;
- disfunzione del midollo osseo;
- aumento del volume e della viscosità del plasma;
- soppressione della normale produzione di immunoglobuline;
- insufficienza renale.

Tuttavia, la malattia può rimanere asintomatica per parecchi anni, come visto nella sezione relativa all'MGUS. Nella fase sintomatica, il segnale che più frequentemente si manifesta è il dolore osseo. La proteina M del siero e/o delle urine è elevata e, solitamente, in aumento al momento della diagnosi. (Nota: "M" può riferirsi a Monoclonale, Mieloma, immunoglobulina Monoclonale e componente M. Non designano esattamente la stessa cosa ma vengono, tuttavia, utilizzati come sinonimi). L'intero modello delle fasi della malattia per i pazienti affetti da mieloma è illustrato nella Figura 4. È importante notare che esistono vari periodi di remissione e risposta. La patofisiologia del mieloma è riassunta in forma schematica nella Tabella 2.

Tabella 1. Definizione di MGUS e di mieloma

NOME	DEFINIZIONE
Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS)	<ul style="list-style-type: none">• Proteina monoclonale presente, ma in genere < 3,0 g/dl• Assenza di CRAB o di altri indicatori di mieloma attivo• Plasmacellule monoclonali presenti nel midollo osseo in percentuale < 10%
Mieloma multiplo smoldering (SMM)	<ul style="list-style-type: none">• Grado di malattia più elevato rispetto all'MGUS: la componente monoclonale sierica può essere > 3,0 g/dl e/o le plasmacellule nel midollo osseo tra il 10% e il 60%, ma• Assenza di CRAB o di altri indicatori di mieloma attivo
Mieloma attivo in fase iniziale	<ul style="list-style-type: none">• Plasmacellule monoclonali presenti nel midollo osseo in percentuale > 60%• Rapporto catene leggere libere > 100• lesioni focali rilevate mediante risonanza magnetica (MRI) > 1
Mieloma attivo	<ul style="list-style-type: none">• Proteina monoclonale presente, e• Uno o più segni di "CRAB" e/o indicatori di danno d'organo*

*Danno d'organo classificato come "CRAB" o qualunque altro problema clinico correlato alla progressione del mieloma come infezioni ricorrenti o neuropatia non riconducibile al trattamento

C – IperCalcemia (> 10 mg/dl)

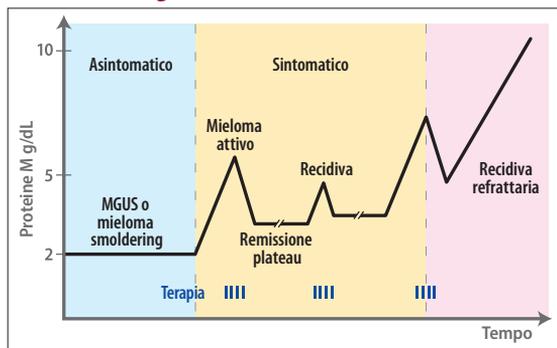
R – insufficienza Renale (creatinina > 2 mg/dl o clearance della creatinina < 40 ml/min)

A – Anemia (emoglobina < 10 g/dl o una diminuzione di > 2 g/dl dal normale)

B – lesioni dell'osso (una o più lesioni osteolitiche rilevate mediante radiografia dello scheletro, WBLC CT, o PET/CT)

Uno o più segni di "CRAB", o altro problema significativo, richiesti per una diagnosi di **Mieloma sintomatico**

Figura 4. Fasi della malattia



Malattia ossea

Sin dal primo riconoscimento di mieloma nel 1844, è emersa la consapevolezza di un inconsueto e peculiare tipo di malattia ossea. È stato necessario molto tempo per determinare i meccanismi coinvolti. Il primo indizio era rappresentato dal fatto che sia le cellule mielomatose che il numero elevato di osteoclasti fossero presenti a livello delle aree osteolitiche. La comprensione dei meccanismi è passata dall'osservazione della produzione di fattori attivanti gli osteoclasti (OAF) da parte delle cellule mielomatose, alla scoperta di citochine locali come IL-1 β , IL-6 e TNF- α e - β , chemochine come MIP- α e processi di adesione cellula-cellula che coinvolgono

l'integrina β 3. Tutti questi fattori sono coinvolti nella crescita e nell'attività degli osteoclasti. Una sostanza chiamata RANK ligando (RANKL) è stata identificata come mediatore dell'attivazione degli osteoclasti. Risultano ormai noti molti dettagli relativi ai meccanismi della malattia dell'osso nel mieloma e sono stati identificati diversi obiettivi in relazione agli approcci terapeutici.

Oltre all'attivazione degli osteoclasti, l'altra caratteristica del mieloma come malattia dell'osso è l'inibizione degli osteoblasti, i quali sono i responsabili della nuova formazione di tessuti dell'osso e, quindi, della guarigione dell'osso. "La reciprocità" della funzione degli osteoclasti e degli osteoblasti è responsabile del rimodellamento e della riparazione dell'osso. I meccanismi responsabili della "non reciprocità" nel mieloma sono in fase di studio. Una nuova importante osservazione si riferisce ai farmaci ipocolesterolemizzanti (Inibitori della HMG CoA reduttasi, per es. Lipitor® e Mevacor®) che possono aumentare l'attività degli osteoblasti e promuovere la guarigione dell'osso. Inoltre, sono stati indicati sia il bortezomib che la lenalidomide per favorire la guarigione dell'osso, oltre ad esercitare una potente attività anti-mieloma. Sono in corso studi tesi ad approfondire ulteriormente il beneficio di diverse nuove terapie per la malattia ossea.

Tabella 2. Schema della patofisiologia

Scheletro	<ul style="list-style-type: none"> • Lesioni osteolitiche solitarie o multiple • Osteoporosi diffusa (osteopenia)
Effetti correlati della distruzione ossea	<ul style="list-style-type: none"> • Elevato calcio sierico • Fratture dell'osso • Ipercalciuria (aumento del calcio nell'urina) • Perdita di altezza (collasso vertebrale)
Mieloma extramidollare (extrascheletrico)	<ul style="list-style-type: none"> • Coinvolgimento dei tessuti molli, più comunemente nell'area testa/collo (es. nasofaringe) ma anche nel fegato, reni e altri tessuti molli compresa la cute
Sangue periferico	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Trombocitopenia • Coagulazione anormale • Leucopenia • Leucemia plasmacellulare • Circolazione di plasmacellule • Circolazione dei linfociti B monoclonali (precursori delle cellule del mieloma)
Cambiamenti delle proteine plasmatiche	<ul style="list-style-type: none"> • Iperproteinemia (proteine elevate) • Ridotto gap anionico (basso sodio sierico) • Ipervolemia (aumento del volume di sangue) • Elevati livelli di β2-microglobulina • Immunoglobuline monoclonali (IgG, IgA, IgD IgE, IgM o solo catene leggere) • Diminuzione dell'albumina sierica • Elevati livelli sierici di IL-6 e proteina C-reattiva (PCR)
Anomalie del rene	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria, cilindri senza leucociti o eritrociti • Uremia (insufficienza renale) • Disfunzione tubulare con acidosi (sindrome di Fanconi) • Amiloidosi o malattia della deposizione della catena leggera e disfunzione renale

Anemia

L'anemia è una delle caratteristiche del mieloma. Benché il semplice rimpiazzo fisico dei precursori dei globuli rossi del midollo costituisca indubbiamente un fattore, l'inibizione specifica della produzione dei globuli rossi da parte di citochine nel microambiente e gli effetti delle molecole di adesione è una spiegazione più funzionale. Due gruppi di ricerca hanno descritto il coinvolgimento dell'epcidina (un ormone peptidico regolatore del ferro) nell'anemia causata da mieloma. Tale ricerca si basava sull'ipotesi che l'interleuchina-6 (IL-6) ed alcune proteine morfogenetiche dell'osso (BMP), citochine prodotte dal mieloma, sono anche note quali regolatori dell'epcidina. Si riscontra, pertanto, un miglioramento dell'anemia con il successo del trattamento del mieloma. L'Epo ricombinante (ad esempio, Epogen® o Procrit®) deve essere usata con cautela alla luce delle relazioni circa l'associazione di Epo ad una crescita del tumore e una sopravvivenza ridotta nei pazienti affetti da cancro e dell'identificazione dei recettori Epo sulle cellule del mieloma.

Disfunzione renale

La riduzione della funzionalità renale è una delle complicazioni più comuni nei pazienti affetti da mieloma. Ad ogni modo, ciò non significa che ogni paziente debba presentare questa problematica. In alcuni pazienti, le proteine del mieloma, specialmente la proteina di Bence Jones, provocano lesioni renali causate da diversi meccanismi, dal danno tubulare dovuto ad un importante accumulo di catene leggere precipitate, agli effetti delle proteine del mieloma depositate quali l'amiloide, a danni tubulari selettivi che si manifestano con determinati effetti metabolici denominati sindrome di Fanconi. La sindrome di Fanconi è caratterizzata da un danno tubulare selettivo che si manifesta con la perdita di aminoacidi e fosfato nelle urine che, a loro volta, possono causare una malattia metabolica dell'osso.

Altri importanti fattori legati alla riduzione della funzionalità renale nei pazienti affetti da mieloma sono l'ipercalcemia e/o aumento dei livelli di acido urico, infezioni ed effetti collaterali dovuti all'assunzione di farmaci quali antibiotici nefrotossici, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), mezzi di contrasto o coloranti utilizzati per studi diagnostici. Da sottolineare è l'effetto potenzialmente tossico dei mezzi di contrasto a base di gadolinio utilizzati con la risonanza magnetica (MRI). I pazienti che presentano problemi renali dovrebbero discutere l'uso del gadolinio con i propri medici. La consapevolezza di

un potenziale danno al rene, mantenendo un apporto di liquidi sufficiente, è molto importante soprattutto per i pazienti affetti da mieloma per contribuire ad evitare gli effetti dannosi di questi diversi fattori.

Disfunzioni degli altri organi

Le cellule mielomatose possono accumularsi nel midollo osseo e/o in altri tessuti e dare luogo ad una molteplicità di potenziali complicazioni.

- **Effetti neurologici** – Il tessuto nervoso viene spesso intaccato nei pazienti affetti da mieloma sia a causa degli effetti diretti degli anticorpi delle proteine del mieloma contro i nervi (per esempio, guaine mieliniche) sia per la deposizione di fibrille amiloidi nei nervi, così da comprometterne la funzionalità. Tali effetti sfociano in neuropatie periferiche che devono essere distinte da altre cause di neuropatie quali il diabete mellito, o da disturbi del sistema nervoso primari come la sclerosi multipla, il morbo di Parkinson e molti altri. Data la predisposizione dei pazienti affetti da mieloma alle infezioni, le infezioni virali del tessuto nervoso sono piuttosto comuni, in particolare la varicella zoster (fuoco di Sant'Antonio), l'herpes zoster (herpes labiale), il virus di Epstein-Barr (mononucleosi) o il citomegalovirus, che può causare paralisi di Bell (paralisi facciale parziale) o altre complicazioni.
- **Plasmocitomi** – Sia nell'osso che nei tessuti molli, i plasmocitomi possono determinare la compressione o la dislocazione dei nervi, della colonna vertebrale o, addirittura, del tessuto cerebrale. Questi effetti compressivi possono rappresentare un'emergenza medica e richiedere immediatamente un trattamento con alte dosi di corticosteroidi, radioterapia o neurochirurgia.
- **Infezioni** – La predisposizione alle infezioni è forse la caratteristica più peculiare nei pazienti affetti da mieloma oltre alla forte tendenza alla malattia ossea. Il meccanismo responsabile della predisposizione alle infezioni non è stato ancora compreso nella sua totalità. La presenza di mieloma attivo nel midollo osseo comporta un'aberrazione della normale funzione immunitaria, compresa l'inibizione della normale produzione di anticorpi (che si rispecchia nell'ipogammaglobulinemia), una disfunzione dei linfociti T e un'aberrante attività della funzione dei monociti e dei macrofagi. Secondo alcuni studi, un fattore che scaturisce dai macrofagi attivati aumenta l'attività del mieloma e inibisce la normale produzione di immunoglobuline e la funzione dei linfociti T.

I pazienti affetti da mieloma hanno una predisposizione sia alle infezioni virali che alle infezioni da batteri "incapsulati" come lo pneumococco. Tuttavia, dinnanzi alla neutropenia e agli effetti della chemioterapia ad alte dosi e in aggiunta agli effetti locali causati dal posizionamento di cateteri (ad esempio, cateteri di Hickman e Groshong o il PICC), i pazienti affetti da mieloma e sottoposti a terapia possono essere colpiti dall'intera gamma di infezioni batteriche, fungine e opportunistiche.

In sintesi, gli aspetti chiave relativi alle infezioni nei pazienti affetti da mieloma sono:

- **Abbassamento dell'immunità a causa del mieloma**
- **Basso livello di globuli bianchi** a causa dell'accumulo di mieloma nel midollo osseo e/o a causa dell'impatto del trattamento.

Le infezioni, o qualsiasi altra problematica legata ad infezioni, non devono essere ignorate. È necessario eseguire un controllo tempestivo al fine di valutare la necessità di un'eventuale terapia antibiotica immediata e/o la somministrazione di antivirali. Molti pazienti imparano a portare con sé la propria terapia per ogni emergenza.

Tipi di mieloma

I tipi di proteine monoclonali prodotti variano da paziente a paziente. Il più comune è l'IgG e il più raro è l'IgE. La Tabella 3 mostra la percentuale dei vari tipi di mieloma. Ogni tipo è associato a modelli leggermente diversi di malattia. Per esempio, il mieloma IgA è più comunemente associato alla malattia extramidollare, mentre il mieloma IgD è più comunemente associato alla leucemia plasmacellulare e all'insufficienza renale.

Sintomi clinici

Circa il 70% dei pazienti affetti da mieloma presenta dolori di varia intensità, spesso in sede lombare o alle costole. Un forte dolore improvviso può indicare una frattura o il collasso di un corpo vertebrale. Sono frequenti malessere generale e dolori di vaga natura. Una perdita di peso significativa è rara.

Sia la neutropenia che l'ipogammaglobulinemia (immunoparesi) comportano un aumento della probabilità di infezioni. Anche se la polmonite da pneumococco è l'infezione più comune nel mieloma alla presentazione vengono spesso isolati altri batteri come gli streptococchi e gli stafilococchi. Sono comuni anche l'infezione da Haemophilus e l'infezione da herpes zoster.

L'ipercalemia, tradizionalmente presente nel 30% dei pazienti alla diagnosi, causa stanchezza, sete e nausea. La precipitazione dei sali di calcio può causare il deterioramento della funzionalità renale. Negli ultimi anni l'incidenza di ipercalcemia nei pazienti di nuova diagnosi si è ridotta fino al 10%–15%, molto probabilmente a causa della diagnosi precoce. In America Latina e in alcune zone dell'Asia, dove è diffusa una diagnosi tardiva, l'ipercalemia rimane più comune.

L'iperviscosità, dovuta agli alti livelli di proteine del mieloma, può causare problemi come ecchimosi, epistassi, visione annebbiata, emicranie, emorragie gastrointestinali, sonnolenza e una molteplicità di sintomi neurologici d'origine ischemica causati dalla riduzione del flusso sanguigno e dell'apporto di ossigeno nel tessuto nervoso. L'iperviscosità colpisce meno del 10% dei pazienti affetti da mieloma e interessa, invece, circa il 50% dei pazienti con macroglobulinemia di Waldenström (tutti con paraproteina IgM o componente M). Il rischio emorragico è spesso accentuato dalla trombocitopenia, nonché dalle proteine monoclonali che si legano a fattori di coagulazione e/o alle piastrine.

Tabella 3. Tipi di proteine monoclonali (%)*

	%	Totale
1. Siero		75%
IgG	52	
IgA	21	
IgD	2	
IgE	< 0,01	
2. Urina (Bence Jones o catene leggere solamente) tipi κ e λ		11%
3. Due o più paraproteine monoclonali	< 1	2%
Catene pesanti (G o A) solamente	< 1	
Assenza di paraproteina monoclonale	1	
4. IgM (mieloma raro associato alla macroglobulinemia di Waldenström)		12%
Totale		100%

* Comprende diversi tipi di MGUS e mieloma così come la macroglobulinemia di Waldenström.

Fonte: dati su 1.827 pazienti affetti da mieloma raccolti e analizzati da Pruzanski e Ogrzylo, 1970.

Il coinvolgimento neurologico può comportare problemi specifici a seconda della posizione dei nervi interessati. Problemi particolarmente comuni sono la compressione del midollo spinale, la meningite e la sindrome del tunnel carpale. Se, da un lato, sia la meningite che la compressione del midollo spinale sono dovute alla formazione e all'infiltrazione di cellule tumorali, dall'altro, la sindrome del tunnel carpale è solitamente dovuta al deposito di amiloide (deposito delle proteine di Bence Jones in una speciale forma "a foglietto beta ripiegato").

Stadiazione e fattori prognostici

La prognosi nel mieloma è determinata sia dal numero che dalle caratteristiche delle cellule del mieloma nel singolo paziente. Le proprietà specifiche includono il tasso di crescita delle cellule mielomatose, il tasso di produzione delle proteine monoclonali e la produzione, o meno, di varie citochine e agenti

chimici che danneggiano o alterano in modo significativo altri tessuti, organi o le loro funzioni. Nel 1975 è stato messo a punto il Sistema di stadiazione Durie/Salmon (*vedere Tabella 4*). Questo sistema include i principali parametri clinici in relazione alla massa mielomatosa (il numero totale delle cellule mielomatose in tutto il corpo). Il Sistema di stadiazione di Durie/Salmon continua ad essere utilizzato in tutto il mondo soprattutto perché fornisce la migliore correlazione diretta con le singole caratteristiche cliniche del paziente. I pazienti in Fase I sono affetti da mieloma smoldering mentre i pazienti in Fase II e III sono affetti da mieloma attivo. Nel 2005 un nuovo sistema di stadiazione è stato sviluppato dall'IMWG con il patrocinio dell'IMF. Dati clinici e di laboratorio sono stati raccolti su 10.750 pazienti con mieloma sintomatico precedentemente non trattato provenienti da 17 istituzioni nel Nord America, in Europa e in Asia. Utilizzando varie tecniche statistiche

Tabella 4. Sistema di stadiazione di Durie/Salmon

STADIO	CRITERI	MASSA DI MIELOMA MISURABILE (cellule mielomatose in miliardi/m ²)*
Stadio I (massa con poche cellule)	<i>Tutti i seguenti:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Valore di emoglobina > 10 g/dl • Valore di calcio sierico normale o < 10,5 mg/dl • Radiografia dello scheletro con normale struttura ossea (scala 0) o con un singolo plasmocitoma osseo solitario • Basso tasso di produzione della componente M valore IgG < 5 g/dl; valore IgA < 3 g/dl Componente M della catena leggera dell'urina all'elettroforesi < 4 g/24h 	600 miliardi*
Stadio II (massa intermedia)	<i>Criteri che non rientrano né nello Stadio I né nello Stadio III</i>	Da 600 a 1200 miliardi*
Stadio III (massa con molte cellule)	<i>Uno o più dei seguenti valori:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Valori di emoglobina < 8,5 g/dl • Valori di calcio sierico > 12 mg/dl • Lesioni litiche avanzate (scala 3) • Alti tassi di produzione della componente M valore IgG > 7 g/dl; valore IgA > 5 g/dl Componente M della catena leggera dell'urina all'elettroforesi > 12 g/24h 	> 1.200 miliardi*
Sottoclassificazione (A o B)	<ul style="list-style-type: none"> • A: funzione renale relativamente normale (valori di creatinina sierica) < 2,0 mg/dl • B: funzionalità renale alterata (valori di creatinina sierica) > 2,0 mg/dl <i>Esempi: Stadio IA (massa con poche cellule con funzionalità renale normale); Stadio IIIB (massa con molte cellule con funzionalità renale anomala)</i>	

*cellule mielomatose nell'intero organismo

sono stati studiati i potenziali fattori prognostici. La $\beta 2$ microglobulina sierica (S- $\beta 2$ M), l'albumina sierica, il numero di piastrine, la creatinina sierica e l'età sono emersi quali fattori prognostici di rilievo della sopravvivenza e sono stati ulteriormente analizzati.

Una combinazione dei livelli di $\beta 2$ microglobulina sierica e albumina sierica ha fornito il sistema di classificazione a tre stadi più potente, semplice e riproducibile. L'ISS è stato convalidato in toto ed è riportato nella Tabella 5. L'ISS fu ulteriormente convalidato da dimostrazioni di efficacia in pazienti in Nord America, Europa e Asia, nei pazienti di età maggiore e minore di 65 anni, sottoposti a terapia convenzionale o autotrapianto e in rapporto al Sistema di stadiazione Durie/Salmon. Il nuovo International Staging System (ISS) è semplice, basato su variabili dall'utilizzo più semplice ($\beta 2$ M sierica e albumina sierica) ed è ampiamente utilizzato.

Il mieloma può essere ulteriormente classificato sulla base del rischio genetico mediante l'ibridazione fluorescente in situ (FISH) e sulla base delle caratteristiche citogenetiche individuate nelle cellule mielomatose del midollo osseo. Tale classificazione può avere importanti implicazioni per il trattamento. Una malattia ad alto rischio è definita come la presenza di una qualsiasi delle seguenti mutazioni genetiche: t(4; 14), t(14; 16), t(14; 20), delezione 17p alla FISH, o delezione del cromosoma 13 o ipodiploipida in citogenetica convenzionale in metafase. È fondamentale essere consapevoli del fatto che il trattamento scelto è fortemente influenzato dal rischio genetico. Per esempio, la presenza di t(4;14), che nel passato è sempre stata considerata un fattore di rischio, è stata ampiamente superata con l'utilizzo di Velcade (bortezomib) in regime di associazione. Si riscontra altresì un impatto positivo dei regimi a base di lenalidomide in pazienti con t(4; 14) in numerose

sperimentazioni cliniche che prevedono l'utilizzo di Revlimid. Una recente relazione del gruppo IFM francese ha indicato che la presenza di t(14; 16) non era più un fattore prognostico predittivo nelle relative sperimentazioni, mentre i risultati dell'IFM pubblicati a febbraio 2015 indicano che, nella recidiva precoce, il Pomalyst è un trattamento efficace per coloro che presentano delezione 17p. Sono stati sviluppati e valutati nuovi e migliori sistemi di classificazione dei rischi con l'auspicio di rendere possibile la scelta del trattamento sulla base dei risultati di trattamento documentati con nuovi approcci di combinazioni.

Un nuovo sistema di classificazione del rischio di questo tipo è rappresentato dal profilo di espressione genica (GEP) basato su microarray che è stato utilizzato per valutare il rischio nei pazienti affetti da mieloma sia alla diagnosi che dinnanzi a recidiva. Circa il 15% dei pazienti di nuova diagnosi valutati mediante GEP negli studi clinici ha mostrato una firma GEP ad alto rischio. Tali pazienti presentano periodi di remissione completa, sopravvivenza libera da eventi e OS più brevi. Mentre il GEP ha il potenziale per affinare ulteriormente la prognosi di rischio al di là della citogenetica standard (cariotipo) e della FISH, il suo uso è attualmente limitato dalla mancanza di una piattaforma uniforme in molti centri in tutto il mondo e da una vasta inaccessibilità.

Definizione della risposta clinica

Al fine di classificare la risposta, sono raccomandati i criteri di risposta uniformi dell'IMWG (*vedere Tabella 6*). La riduzione dei livelli di componente monoclonale deve essere associata all'evidenza di miglioramenti dal punto di vista clinico (dolore osseo ridotto e/o numero di globuli rossi in aumento, ecc.). È importante ricordare che un'alta percentuale di regressioni non comporta necessariamente miglioramenti per quanto concerne la sopravvivenza. In caso di malattia residua, le caratteristiche delle cellule del mieloma resistenti al farmaco determineranno la prognosi. Tali cellule mielomatose rimanenti potrebbero (o non potrebbero, nella maggioranza dei casi) tendere alla ricrescita immediata (recidiva). Se non vi è ricrescita, si parla di "fase di plateau", ovvero, presenza di malattia residua ma stabile. Il numero di cellule del mieloma resistenti dipende in primo luogo dalle caratteristiche molecolari intrinseche del singolo mieloma e dal pre-trattamento della massa tumorale o dallo stadio. I pazienti che rispondono alla terapia passano da un alto rischio ad un basso rischio fino, teoricamente, alla scomparsa dei segni del mieloma, o raggiungono una fase di plateau stabile seppure

Tabella 5.

Sistema di stadiazione internazionale (ISS)

STADIO	VALORI
Stadio 1	$\beta 2$ M < 3,5 mg/l ALB \geq 3,5 g/dl
Stadio 2	$\beta 2$ M < 3,5 mg/l ALB < 3,5 g/dl o $\beta 2$ M = 3,5–5,5 mg/l
Stadio 3	$\beta 2$ M > 5,5 mg/l

$\beta 2$ M = $\beta 2$ microglobulina sierica, ALB = albumina sierica

con malattia residua misurabile. Il tempo richiesto per raggiungere fase di plateau stabile della malattia è variabile e può andare dai 3 ai 6 mesi (risposta rapida), ai 12-18 mesi risposta lenta). (vedi Figura 4).

Considerando il miglioramento dei trattamenti, è diventato più importante valutare la risposta al trattamento con la massima accuratezza possibile. Oltre alla profondità della risposta indicata dalla PR (miglioramento $\geq 50\%$), dalla VGPR ($\geq 90\%$) o dalla CR (riduzione della proteina monoclonale del 100%) (vedere Tabella 6), occorre considerare anche le risposte più profonde e la durata della risposta. Con la crescente efficacia delle nuove terapie combinate, occorre ora aggiungere i termini "malattia minima residua (MRD)" e "MRD negativo" ai criteri di risposta, concetti che in passato erano irraggiungibili e non misurabili per quanto riguarda il mieloma. Non solo è possibile ottenere livelli di malattia minimi, ma questi sono verificabili mediante il sequenziamento di nuova generazione e il flusso di nuova generazione, un nuovo tipo altamente sensibile e specifico di citometria a flusso eseguita sul midollo osseo e che è stato sviluppato presso l'Università di Salamanca in Spagna. La FDA ha approvato questo nuovo test a flusso a 8 colori quale mezzo standard per misurare la profondità della risposta negli studi clinici sul mieloma condotti negli Stati Uniti. Inoltre, un altro nuovo test sensibile, il dosaggio della catena isotopo pesante + leggera (Hevylite®), sarà inserito nei criteri di risposta quale marcatore sanguigno dell'attività della malattia di basso livello. I nuovi criteri di risposta dell'IMWG che definiscono la MRD ed i test utilizzati per eseguirne la verifica sono in corso durante la stesura della presente relazione.

A seguire, una serie di importanti termini:

- TTP – Tempo alla progressione: il tempo che intercorre dall'inizio del trattamento alla recidiva della malattia.
- PFS – Sopravvivenza libera da progressione: la durata della sopravvivenza del paziente con remissione della malattia*.
 - PFS1 – Come definito da Palumbo, il tempo che intercorre tra l'inizio della terapia e il verificarsi della prima recidiva.
 - PFS2 – Il tempo che intercorre tra l'inizio della terapia e il verificarsi della seconda recidiva, con l'inclusione della durata della prima e della seconda remissione.

**La remissione viene generalmente considerata almeno una risposta parziale (PR \geq miglioramento del 50%) quando dura almeno 6 mesi.*

Trattamento

Non riguarda l'MGUS o il mieloma asintomatico

La prima e più importante decisione consiste nel capire se si ravvisa la necessità di trattamento. I pazienti con MGUS e mieloma asintomatico o mieloma multiplo smoldering (vedere Tabella 1) dovrebbero essere sottoposti ad un'attenta osservazione anziché essere trattati. Attualmente sono in corso molte sperimentazioni cliniche tese a determinare se è possibile incrementare la regolazione della risposta immunitaria del mieloma precoce o ridurre la probabilità che la malattia divenga attiva.

Vi sono due studi completati degni di nota: la sperimentazione del gruppo spagnolo (PETHEMA) per l'SMM ad alto rischio, in cui i pazienti sono stati sottoposti ad osservazione o trattati con lenalidomide e desametasone, e lo studio del NCI di carfilzomib, lenalidomide e desametasone per i pazienti con SMM ad alto rischio. Nello studio spagnolo, la progressione della malattia era ritardata e l'OS pari a 3 anni era notevolmente migliorata tra i pazienti che erano stati trattati con lenalidomide e desametasone a basse dosi rispetto a coloro che sono stati sottoposti ad osservazione. Nello studio pilota del NCI, presentato in occasione dell'ASH 2014, la combinazione di carfilzomib, lenalidomide e desametasone nei 12 pazienti arruolati ha determinato un tasso di risposta completa al 100% nel corso dello studio. Inoltre, 11 tra i 12 pazienti che hanno risposto erano MRD negativi. Sono attualmente seguiti al fine di valutare la durata del loro stato di MRD negativo.

Nel 2010 è stata avviata, ed è tuttora in corso, un'importante sperimentazione che prevede la combinazione di ECOG/SWOG in cui i pazienti con SMM ad alto rischio sono randomizzati nel braccio lenalidomide vs placebo. Attualmente vi sono molti altri studi disponibili per i pazienti con SMM ad alto rischio, alcuni dei quali prevedono l'utilizzo di agenti sperimentali. Tuttavia, non esiste ancora alcuna definizione universalmente accettata di ciò che costituisce un SMM ad alto rischio. I criteri per la definizione di SMM ad alto rischio variano da sperimentazione a sperimentazione e ciò rende difficile ottenere una definizione standardizzata.

L'IMWG ha recentemente pubblicato Updated Criteria for the Diagnosis of Myeloma (Rajkumar SV et al., *The Lancet*) al fine di individuare con precisione "il sottogruppo di pazienti affetti da mieloma multiplo smoldering e il carattere maligno biologico che corrono il rischio imminente

Tabella 6. Criteri dell'IMWG per la definizione della risposta alla terapia

Sottocategoria di risposta	Criteri di risposta ¹
Criteri IMWG di negatività per MDR (Richiede una CR definita come segue)	
Assenza di MRD stabile	Assenza di MDR valutata mediante test effettuati su midollo (mediante tecniche di Citofluorimetria Next-Generation o Next-Generation Sequencing) e mediante tecniche di imaging (segue), confermate a distanza di un anno ² . Ulteriori valutazioni possono essere usate per specificare la durata della risposta negativa (es: negativo per MDR a distanza di 5 anni).
Assenza di MDR valutata mediante citofluorimetria	Assenza di cloni plasmacellulari aberranti rilevabili mediante tecnica di Citofluorimetria Next-Generation su aspirati midollari utilizzando gli standard operativi dettati dalle direttive EuroFlow per la determinazione della MDR nel MM (o validati mediante metodo equivalente) con un limite di sensibilità superiore o pari ad 1 su 10 ⁵ cellule nucleate.
Assenza di MDR valutata mediante sequenziamento	Assenza di cloni plasmacellulari aberranti rilevabili mediante tecnica di Next-Generation Sequencing in cui la presenza di un clone viene confermata da un minimo di 2 letture di sequenziamento equivalenti eseguite su DNA estratto da aspirati midollari utilizzando la piattaforma Lymphosight® (oppure una equivalente metodica validata) con un limite di sensibilità superiore o pari ad 1 su 10 ⁵ cellule nucleate
Assenza di MDR	<ul style="list-style-type: none"> • Assenza di MDR definita mediante tecniche di Citofluorimetria Next-Generation oppure mediante Next-Generation Sequencing PIÙ • Assenza di aumentato uptake del tracciante riscontrato al momento della diagnosi o in una indagine PET/TAC³ precedentemente eseguita
Criteri standard dell'IMWG per la definizione della risposta⁶	
sCR (risposta completa stringente)	<ul style="list-style-type: none"> • CR in base alla definizione fornita in seguito PIÙ • Rapporto¹⁰ FLC normale E • Assenza di cloni plasmacellulari in biopsie midollari rilevabili mediante tecniche di immunocistochimica (rapporto $\kappa/\lambda \leq 4:1$ oppure $\geq 1:2$ rispettivamente per pazienti con componente monoclonale κ o λ, se questi presentano ≥ 100 cloni plasmacellulari)⁷ oppure mediante citofluorimetria a 2- o 4-colori effettuata su aspirati midollari.
CR (risposta completa)	<ul style="list-style-type: none"> • Immunofissazione sierica e urinaria negativa E • Scomparsa di qualsiasi plasmocitoma dei tessuti molli E • presenza di < 5% plasmacellule negli aspirati midollari (per la stima della MRD a livello cellulare, occorre sottoporre il primo aspirato midollare ad indagine per la determinazione della MRD, mentre non si rende necessaria la valutazione morfologica)
VGPR (risposta parziale molto buona)	<ul style="list-style-type: none"> • Componente monoclonale sierica e urinaria rilevabile mediante immunofissazione ma non mediante elettroforesi OPPURE • Riduzione $\geq 90\%$ della componente monoclonale sierica PIÙ • Concentrazione della componente monoclonale urinaria < 100 mg/24 ore.
PR (risposta parziale)	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione $\geq 50\%$ della componente monoclonale sierica e riduzione $\geq 90\%$ o fino ad una concentrazione < 200 mg/24 ore della componente monoclonale urinaria su urine delle 24 ore. <ul style="list-style-type: none"> • Se le componenti monoclonali sieriche e urinarie non sono quantificabili, è necessaria una riduzione $\geq 50\%$ della differenza tra i livelli delle FLC coinvolte e i livelli delle FLC non coinvolte al posto dei criteri di misurazione della componente monoclonale. • Se non è possibile quantificare le componenti monoclonali sieriche e urinarie, né tantomeno effettuare il dosaggio delle catene leggere libere sieriche, è necessaria una riduzione $\geq 50\%$ delle plasmacellule in luogo della valutazione della componente monoclonale, a condizione che la percentuale iniziale di plasmacellule midollari sia $\geq 30\%$. • Oltre ai criteri menzionati, si rivela altresì necessaria una riduzione $\geq 50\%$ delle dimensioni dei plasmocitomi dei tessuti molli, qualora essi siano presenti in fase iniziale.
MR (risposta minima)	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione della componente monoclonale sierica $\geq 25\%$ ma $\leq 49\%$ ed una riduzione della componente proteica urinaria pari a circa 50%–89% • Oltre ai criteri, qualora siano presenti in fase iniziale si rivela altresì necessaria una riduzione $\geq 50\%$ delle dimensioni dei plasmocitomi dei tessuti molli

(Tabella 6 continua alla pagina seguente)

<i>Sottocategoria di risposta</i>	<i>Criteri di risposta¹</i>
<i>Criteri standard dell'IMWG per la definizione della risposta⁶</i>	
SD (malattia stabile)	<ul style="list-style-type: none"> • (se ne consiglia l'utilizzo come indicatore di risposta; la descrizione ideale della stabilità della patologia viene fornita dalla stima del tempo alla progressione). • Non conforme ai criteri relativi a CR, VGPR, PR, MR o progressione della malattia (PD)
PD (progressione di malattia) ^{8,9}	<p>Valgono una o più delle seguenti considerazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento del 25% (rispetto a valori ottenuti in occasione del raggiungimento della risposta più bassa) in uno o più dei seguenti parametri: <ul style="list-style-type: none"> • Concentrazione della componente monoclonale sierica (incremento assoluto ≥ 0.5 g/dl) • Aumento della concentrazione della componente monoclonale sierica ≥ 1 g/dl, qualora il valore più basso della sua concentrazione era ≥ 5 g/dl • Aumento della concentrazione della componente monoclonale nelle urine ≥ 200 mg/24 h • Aumento assoluto del valore ottenuto mediante calcolo delle FLC coinvolte meno le FLC non coinvolte > 10 mg/dl nei casi in cui la componente sierica o urinaria non è quantificabile. • Aumento assoluto % di plasmacellule midollari $\geq 10\%$ (a prescindere dal valore iniziale) in casi in cui la concentrazione della componente monoclonale sierica o urinaria non è quantificabile, o qualora non sia possibile quantificarla mediante FLC coinvolte. • Comparsa di nuove lesioni, aumento $\geq 50\%$ della SPD (sum of perpendicular diameters: somma dei diametri perpendicolari) misurata a partire dal nadir di più di una lesione, oppure aumento $\geq 50\%$ nel diametro maggiore di una lesione precedentemente osservata con asse minore avente dimensione > 1 cm • Aumento di plasmacellule circolanti $\geq 50\%$ (da un minimo di 200/mcl)
Relapse Clinico (recidiva)	<p>Il relapse clinico (recidiva) richiede uno o più dei seguenti fattori: Indicatori diretti dell'avanzamento della patologia e/o malfunzionamento di organi (sintomatologia CRAB) in relazione al disordine linfoproliferativo. Non viene impiegato nel calcolo per quanto concerne la stima del tempo di sopravvivenza senza progressione. Tuttavia, viene elencato nella lista di caratteristiche da riportare in più o da impiegare nella pratica clinica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sviluppo di nuovi plasmocitomi dei tessuti molli o di nuove lesioni osteolitiche • Aumento definito nella dimensione di preesistenti plasmocitomi o lesioni osteolitiche. Un aumento definito è determinato da un aumento pari al 50% (e di almeno 1 cm) nelle misure seriali delle somme dei prodotti dei diametri delle lesioni misurabili • Ipercalcemia (≥ 11.5 mg/dl) • Diminuzione dei livelli di emoglobina pari a valori ≥ 2 g/dl non rapportabili a schemi terapeutici • Aumento della creatinina pari o oltre i 2 mg/dl • Iperviscosità relativa alla presenza di paraproteine sieriche
Recidiva da CR (da utilizzare solo in caso in cui l'end-point stabilito è sopravvivenza libera da malattia [DFS, disease-free survival])	<p>Qualunque delle seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ricomparsa della componente monoclonale sierica o urinaria rilevabile mediante immunofissazione o elettroforesi • Sviluppo di plasmacellule midollari di entità $\geq 5\%$ • Comparsa di qualunque altro segnale di progressione (ad es. nuovi plasmocitomi, nuove lesioni osteolitiche o ipercalcemia, come descritto in seguito)
Recidiva da MRD (da utilizzare solo nel caso in cui l'end-point è la DFS)	<p>Qualunque delle seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perdita dello stato di assenza di MRD (dato dalla presenza di cloni plasmacellulari rilevabili mediante Citofluorimetria Next-Generation o mediante diagnostica per immagini effettuate per determinare la ricorrenza del mieloma. • Ricomparsa della componente monoclonale sierica o urinaria rilevabile mediante immunofissazione o elettroforesi • Sviluppo di $\geq 5\%$ cloni plasmacellulari nel midollo • Comparsa di qualsiasi altro segno di progressione (ad es, nuovi plasmocitomi, nuove lesioni osteolitiche o ipercalcemia)

Abbreviazioni: MRD: malattia minima residua; CR: risposta completa; FLC: catena leggera libera; PR: risposta parziale;
SD: malattia stabile; sCR: risposta stringente completa; VGPR: risposta parziale molto buona

Le note alla Tabella 6.

1. Tutte le categorie di risposta richiedono due valutazioni consecutive eseguite in qualsiasi momento antecedente l'istituzione di un nuovo regime terapeutico; per quanto concerne la MRD, non occorre effettuare due accertamenti consecutivi, sebbene l'informazione riguardo la MRD ad ogni livello di trattamento è consigliata (ad es, in seguito all'induzione, dopo HDT/ASCT, dopo terapia di consolidamento o di mantenimento). I test per la determinazione della MRD vanno eseguiti solo in caso di sospetta CR. Secondo recenti indicazioni pervenute da studi, si suggerisce di eseguire indagini citofluorimetriche su aspirati midollari per la definizione della MRD solo in concomitanza di una normalizzazione dei valori dei parametri ottenuti con test Freelite ed Hevlylite. Il campione di midollo deve essere prelevato solo a distanza di due mesi dalla determinazione della CR per assicurarsi che quest'ultimo abbia avuto il tempo necessario per il raggiungimento dello status di negatività. Tutte le categorie di risposta e di MRD richiedono altresì l'assenza di segni di progressione o di nuove lesioni osteolitiche rilevabili mediante diagnostica per immagini. Questi ultimi non sono necessari ai fini della conformità ai requisiti di risposta summenzionati, fatta eccezione per il requisito della PET con FDG per la MRD.
2. Una MRD stabile, se riportata, deve specificare la metodica impiegata per la sua valutazione (ad es, sostenuta MDR-negativa valutata mediante tecnica citofluorimetrica, sostenuta MRD-negativa valutata mediante tecnica di sequenziamento).
3. I criteri utilizzati da Zamagni et al., ad oggi sono gli unici che mostrano il valore prognostico della PET/TAC nel setting della MRD.¹⁰⁶ La diagnostica per immagini deve essere impiegata solo al momento della determinazione della assenza di MRD mediante MFC o NGS.
4. La citofluorimetria a flusso del midollo osseo deve essere eseguita conformemente alle linee guida.²⁹ La metodica di riferimento, per quanto concerne la citofluorimetria, prevede l'impiego (secondo un approccio ben validato) di 8 colori e due provette. La doppia provetta aumenta l'affidabilità, la consistenza e la sensibilità del dato grazie all'acquisizione di un maggior numero di cellule. Questa tecnologia ad 8 colori è disponibile globalmente ed il sistema NGF è già stato adottato da un elevato numero di laboratori nel mondo. La metodica ad 8 colori più completa, che prevede l'impiego di provette precostituite con liofilizzati di anticorpi, è ritenuta la più efficiente, assicurando al contempo un abbattimento degli errori, dei costi e dei tempi. Si raccomanda la valutazione di almeno 5 milioni di cellule. La tecnica citofluorimetrica impiegata deve presentare un valore minimo di sensibilità pari a $1 \text{ su } 10^5$.
5. Il sequenziamento del DNA derivato da aspirato midollare prevede l'uso di test quali Lymphosight® (Sequentia), l'unico metodo validato ad oggi.
6. Estratto dall' "International uniform response criteria for multiple myeloma." Durie BG, et al. *Leukemia*. 2006 Sep;20(9):1467-73. Definizione di risposta minore e chiarimenti estratti dal seguente lavoro di Rajkumar SV et al. "Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*". 2011 May 5;117(18):4691-5. La definizione della CR e della VGPR nei pazienti in cui la malattia è misurabile solo mediante test FLC viene definita dai seguenti parametri: CR definita dal raggiungimento di un normale rapporto FLC (incluso tra 0.26 e 1.65) oltre ai succitati criteri per il raggiungimento della CR. La definizione di VGPR in questa categoria di pazienti richiede che vengano soddisfatti i seguenti criteri: una diminuzione $\geq 90\%$ nella differenza tra i valori di FLC coinvolte ed FLC non-coinvolte. Tutte le categorie di risposta richiedono l'esecuzione di due determinazioni consecutive, effettuate in qualunque momento prima dell'istituzione di un nuovo regime terapeutico. Inoltre, tutte le categorie richiedono, altresì, l'assenza di lesioni ossee progressive o rilevabili ex-novo, così come l'assenza di nuovi plasmocitomi extramidollari, rilevabili mediante tecniche radiografiche. Le indagini di radiodiagnostica non devono necessariamente soddisfare questi criteri di risposta. Valutazioni eseguite su campioni di midollo osseo non richiedono alcuna successiva riprova per la conferma del risultato. Ogni categoria, ad eccezione fatta per la malattia stabile, è da considerarsi non confermata fino all'esecuzione del test di conferma. La data dell'esecuzione del primo test è da considerare come data di riferimento per la valutazione dei risultati dipendenti dal tempo, come avviene nel caso della durata della risposta.
7. La presenza/assenza di cellule clonali rilevabili mediante tecnica immunoistochimica è basata sul risultato del rapporto κ/λ . Un rapporto κ/λ anomalo rilevabile mediante immunoistochimica richiede un minimo di 100 plasmacellule al fine di stabilire una corretta indagine. Un rapporto anomalo che indica la presenza di un clone anomalo corrisponde a un $\kappa/\lambda > 4:1$ o $< 1:2$.
8. Una immunofissazione positiva in un paziente precedentemente classificato in CR non verrà considerata come una progressione della malattia. Ai fini del calcolo del tempo di progressione e di progression-free survival, i pazienti con CR e pazienti con negatività alla MRD devono essere valutati secondo i criteri sopracitati per quanto concerne la malattia progressiva (PD). I criteri per la valutazione del relapse dalla CR o dalla MRD devono essere impiegati per la valutazione della DFS.
9. Nel caso in cui il valore è da considerarsi come un risultato spurio a discrezione del clinico (ad esempio, a causa di un possibile errore di laboratorio) quel dato valore non verrà considerato per la determinazione del valore più basso.
10. Tutte le raccomandazioni riguardanti l'utilità clinica relativa ai livelli di catene leggere libere sieriche o del rapporto FLC si basa sui risultati ottenuti mediante il test Freelite. Una maggiore sensibilità del test Freelite rispetto all'UPEP nel monitoraggio della risposta al trattamento è stata dimostrata dal recente lavoro pubblicato da Dejoie et al. (*Haematologica*, published ahead of print December 3, 2015) in cui hanno confrontato i risultati ottenuti mediante test Freelite con UPEP per la rilevazione delle componenti monoclonali in pazienti affetti da mieloma ad immunoglobuline intatte e mieloma micromolecolare.

di sviluppare le caratteristiche CRAB". I criteri convalidati per l'SMM ad "altissimo rischio", ora definito come mieloma attivo, sono:

- il midollo osseo presenta almeno il 60% di quota plasmacellulare;
- un rapporto tra le catene leggere libere coinvolte/ non coinvolte di almeno 100;
- 1 o più lesioni focali rilevate mediante risonanza magnetica (MRI).

Poiché tali criteri hanno singolarmente dimostrato di comportare un rischio dell'80%, o maggiore, di progressione a malattia attiva entro 18–24 mesi, ciascuno di essi è considerato un "evento che può definire il mieloma". *Pertanto, i pazienti asintomatici che presentano uno di tali criteri dovrebbero essere considerati affetti da mieloma attivo in fase iniziale e dovrebbero essere trattati, non solo osservati.* Si tratta di un importante cambiamento quanto ai paradigmi nel mieloma, poiché in base alle conoscenze precedenti, tutti i pazienti asintomatici venivano sottoposti ad osservazione fino a quando manifestavano uno o più dei criteri CRAB. Dal momento che oggi disponiamo di strumenti per il trattamento atti a prevenire la progressione della malattia e, potenzialmente, alla cura del mieloma prima che quest'ultimo danneggi fatalmente un organo, è ormai indispensabile intervenire nei casi di malattia attiva precoce.

Un trattamento specifico anti-mieloma è raccomandato quando il mieloma diventa attivo con un aumento della componente monoclonale e/o con la comparsa di problemi clinici imminenti o "CRAB" (vedere Tabella 1). I problemi che possono richiedere l'inizio di un trattamento specifico includono la distruzione dell'osso (lesioni litiche e/o osteoporosi), insufficienza renale, progressiva riduzione della conta ematiche (es. anemia, neutropenia), livelli elevati di calcio nel sangue, danni al sistema nervoso o altri importanti danni a livello di organi e tessuti causati dal mieloma o dalle proteine del mieloma. Questi elementi che indicano la necessità di intraprendere un trattamento possono essere riassunti nella parola CRAB: IperCalcemia, insufficienza Renale, Anemia e lesioni dell'osso (**B**) (*Calcium elevation; Renal problems; Anemia; or Bone issues*). L'obiettivo principale del trattamento è risolvere gli specifici problemi e raggiungere un controllo generale della malattia. La Tabella 7 fornisce una sintesi dei tipi di trattamento.

Descrizione trattamenti

Si legga la sezione Note storiche per una descrizione dell'evoluzione dei trattamenti attualmente utilizzati. Da quando il melfalan fu introdotto

per la prima volta nel 1962, sono state utilizzate varie combinazioni di schemi terapeutici e sono stati compiuti tentativi atti a migliorare i risultati usando alte dosi di regimi chemioterapici con il supporto del trapianto di midollo osseo (BMT) o del trapianto di cellule staminali periferiche (PBSCT). Nel tipo standard di BMT o PBSCT, il "trapianto" rappresenta un "salvataggio" con cellule staminali del midollo osseo normale dopo la distruzione delle cellule staminali dell'organismo da parte di chemioterapia ad alte dosi (solitamente melfalan).

Tabella 7. Opzioni per il trattamento del mieloma

1. Terapia di induzione
2. Chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali ematopoietiche
3. Uso conservativo della radioterapia al fine di preservare il midollo osseo
4. Terapia di mantenimento
5. Terapia di supporto: <ul style="list-style-type: none"> • Farmaci per il dolore • Bifosfonati • Fattori di crescita • Antibiotici • Cure di emergenza (es. dialisi, plasmaferesi, chirurgia e radioterapia) • Terapia antivirale • Tutore/busto • Cifoplastica/vertebroplastica • Esercizio
6. Gestione della malattia resistente ai farmaci o refrattaria.
7. Trattamenti nuovi ed emergenti: <ul style="list-style-type: none"> • Farmaci immunomodulatori (IMiD) Thalomid® (talidomide), Revlimid® (lenalidomide), Pomalyst® (pomalidomide) • Inibitori del proteasoma IV approvati quali Velcade® (bortezomib) e Kyprolis® (carfilzomib) e inibitore orale del proteasoma Ninlaro (ixazomib); inibitori orali del proteasoma oprozomib e marizomib in sperimentazioni cliniche • Inibitore degli istoni deacetilasi (HDAC) Farydak® (panobinostat); inibitore dell'HDAC ACY-241 in sperimentazioni cliniche • Immunoterapie pembrolizumab, pidilizumab, lambrolizumab, cellule T CAR in sperimentazioni cliniche • Anticorpi monoclonali daratumumab e elotuzumab; y isatuximab (SAR650984) e siltuximab in sperimentazioni cliniche • Selinexor, promotore del gene oncosoppressore in sperimentazioni cliniche

Negli anni 80 e 90, il melfalan ad alte dosi con raccolta di cellule staminali è stata una delle poche tecniche disponibili per ridurre la massa tumorale mielomatosa ed ottenere risultati significativi. Con l'introduzione della talidomide per il trattamento del mieloma nel 1997, sono aumentate le opzioni terapeutiche. Risposte complete possono essere così raggiunte anche con un semplice agente per via orale. Ulteriori nuovi agenti sono seguiti in rapida successione: prima Velcade (bortezomib, 2003), poi Revlimid (lenalidomide, 2005), Kyprolis (carfilzomib, 2012), Pomalyst (pomalidomide, 2013), Farydak (panobinostat, 2015) e in rapida successione, nel novembre 2015, Darzalex (daratumumab), Ninlaro (ixazumib) e Empliciti (elotuzumab). L'aggiunta di tre nuovi agenti per il mieloma ha lasciato in qualche modo i medici di fronte all'imbarazzo della scelta circa le migliori combinazioni di tali farmaci e la sequenza in cui possono essere utilizzati. Ciò che è divenuto sempre più evidente, tuttavia, è che nessuna singola terapia è in grado di garantire la stessa efficacia per ogni paziente affetto da mieloma e né il singolo agente è in grado di consentire una cura da solo. Piuttosto, ad aver dimostrato, finora, un'efficacia superiore è l'approccio che prevede la combinazione di più farmaci che attaccano le cellule del mieloma attraverso diversi meccanismi. Questo concetto è stato ampiamente dimostrato dai risultati a lungo attesi della sperimentazione trasversale a più centri SWOG S0777 che sono stati presentati in occasione del meeting ASH 2015. Questa sperimentazione ha confrontato Velcade/Revlimid/desametasona (VRD) con Revlimid/desametasona in pazienti di nuova diagnosi. I dati dimostrano che la PFS e la OS sono risultate maggiori di un anno con la combinazione di VRD rispetto alla somministrazione di Rd. Questi dati stabiliscono in modo assoluto la superiorità della triplice terapia di prima linea e confermano l'efficacia della combinazione di un inibitore del proteasoma con un agente immunomodulante (IMiD).

Non esiste una semplice risposta alla domanda quale sia la "migliore" opzione di trattamento disponibile nel 2016. Fortunatamente, vi sono numerosi regimi che producono risposte molto profonde e durature (durata della remissione ≥ 2 anni) e una migliore sopravvivenza globale. La scelta migliore per ogni paziente dipende da fattori individuali quali l'età, lo stadio, le caratteristiche genetiche, la funzionalità renale, le comorbidità, costo e, naturalmente, la preferenza personale.

I pazienti affetti da mieloma devono essere consapevoli della necessità di

approfondire attentamente assieme ai propri medici le scelte di trattamento.

Opzioni per pazienti non candidabili al trapianto di cellule staminali

L'approccio terapeutico di prima linea ha subito cambiamenti sostanziali in seguito all'introduzione di nuovi agenti quali la talidomide, il bortezomib, la lenalidomide e il carfilzomib. La selezione della terapia di prima linea deve essere adattata alla condizione fisica del paziente e alla presenza o assenza di malattia renale, alla neuropatia periferica, nonché alle mutazioni genetiche ad alto rischio. Al momento, quasi tutti i pazienti negli Stati Uniti ricevono terapia di induzione che include almeno uno dei nuovi agenti. Un recente sondaggio ha mostrato che le combinazioni di Revlimid/desametasona e le combinazioni a base di Velcade sono utilizzate in un numero approssimativamente uguale nella terapia di prima linea, con la combinazione talidomide/desametasona attualmente meno utilizzata, soprattutto a causa della disponibilità di IMiD di nuova generazione e dei loro effetti collaterali relativamente minori rispetto agli effetti indesiderati correlati alla talidomide quali trombosi, affaticamento, citopenia e neuropatia periferica.

Le linee guida NCCN 2.2016 relative a pazienti non candidabili alla terapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali comprendono Velcade/desametasona (VD) nella categoria 2A e, nella categoria 1, Revlimid/desametasona a basse dosi (Rd), melfalan/prednisone/Velcade (MPV), melfalan/prednisone/Revlimid (MPR) e melfalan/prednisone/talidomide (MPT). La pubblicazione nel 2013 della sperimentazione a tre bracci FIRST dell'IFM che metteva a confronto la terapia continua con Revlimid/desametasona con Revlimid/desametasona a dosaggio fisso e con melfalan/prednisone/talidomide, non solo ha portato la FDA e la EMA ad approvare il trattamento di prima linea Revlimid/desametasona, ma ha anche dimostrato la superiorità della terapia continua con lenalidomide rispetto alla somministrazione fissa di Revlimid o MPT e ha posto in discussione l'utilizzo di combinazioni con melfalan nel trattamento in prima linea dei pazienti di nuova diagnosi che non sono eleggibili per il trapianto di cellule staminali.

La dichiarazione *International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem*

Tabella 8. Opzioni di trattamento di prima linea per pazienti non eleggibili per il trapianto

<p>Pazienti fragili: Regime a base di due farmaci</p> <ul style="list-style-type: none">• Revlimid + desametasone a basse dosi (Rd)• Velcade + desametasone a basse dosi (Vd)
<p>Pazienti fit: Regime a base di tre farmaci</p> <ul style="list-style-type: none">• Velcade/Revlimid/desametasone (VRD o RVD)• VRD a dosaggio ridotto (VRD-lite)• Velcade/Cytoxan/desametasone (VCD o CyBorD)• Velcade/talidomide/desametasone (VTD)• Cytoxan/talidomide/desametasone (CTD)• Velcade/melfalan/prednisone (VMP)• VMP ± Rd (in sequenza o alternati)• Altri

cell transplantation (Palumbo A. et al. *JCO* 13 gennaio 2014) raccomanda che i pazienti più anziani e, talvolta, più fragili vengano trattati in base al livello della loro condizione fisica. A tale scopo, il Dott. Antonio Palumbo e la sua équipe a Torino, Italia, hanno sviluppato uno strumento di valutazione geriatrica (Palumbo A. et al. *Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma: an International Myeloma Working Group report. Blood* 27 gennaio 2015) al fine di valutare le comorbidità e lo stato fisico e cognitivo. Tale strumento pronostica la mortalità e il rischio di tossicità nei pazienti di età avanzata affetti da mieloma, nonché la migliore e più idonea terapia a seconda dei casi. Secondo le linee guida, mentre è solitamente preferibile trattare il paziente di età avanzata e fragile con un regime a base di due farmaci (Velcade/desametasone o Revlimid/desametasone), i pazienti più forti e di nuova diagnosi che non sono eleggibili per il trapianto devono essere trattati con regimi a base di tre farmaci quali RVD o la relativa variante, "VRD lite" a dosaggio ridotto, CyBorD (ciclofosfamide/bortezomib/desametasone) e, più comunemente fuori degli Stati Uniti, CTD (ciclofosfamide/talidomide/desametasone) o VMP (Velcade/melfalan/prednisone). (vedi Tabella 8).

In occasione dei meeting annuali 2014 e 2015 dell'ASH, la Dott.ssa María-Victoria Mateos del gruppo di Salamanca ha presentato dei dati in base ai quali viene dimostrato che, per i pazienti non eleggibili per il trapianto, VMP e Rd possono essere somministrati sia in maniera sequenziale che alternata con esiti equivalenti per entrambe le strategie.

Se si programma una raccolta di cellule staminali

Un avvertimento fondamentale per i pazienti eleggibili per il trapianto consiste nell'evitare i regimi di induzione contenenti il melfalan, poiché il melfalan può danneggiare il midollo osseo. L'età avanzata (> 70 anni) non rappresenta un deterrente in termini assoluti quanto a trapianto di cellule staminali. Se il trapianto autologo rappresenti o meno l'opzione idonea deve essere discusso con ogni singolo paziente, tenendo conto della condizione fisica, dei fattori di rischio genetici, considerazioni familiari e lavorative e scelta personale.

Capire se l'autotrapianto sia necessario come parte del trattamento di prima linea o se possa essere utilizzato come scelta terapeutica in prima recidiva, o successivamente, resta tuttora una questione aperta. Siamo in attesa dei risultati finali di tre sperimentazioni cliniche di Fase III definitive che risponderanno a tale quesito. I dati di uno studio di Fase II dell'IFM, che prevedeva quale protocollo terapeutico un'induzione con VRD, seguita dalla terapia di prima linea ad alte dosi con trapianto autologo di cellule staminali, consolidamento con VRD e un anno di mantenimento con Revlimid, hanno dimostrato un aumento del 20% quanto a profondità di risposta dopo il trapianto oltre a quanto conseguito con la terapia di induzione con VRD (Roussel M. et al. *JCO* luglio 2014). Alla luce di questi e di altri dati sul trapianto di prima linea, in attesa dei risultati della sperimentazione definitiva di Fase III è ragionevole procedere con il trapianto come parte della terapia di prima linea per i pazienti eleggibili per il trapianto.

Negli ultimi venti anni, l'approccio alla terapia di prima linea o di induzione prima della raccolta di cellule staminali e la terapia ad alte dosi con salvataggio delle cellule staminali ha subito un'evoluzione ed è cambiato notevolmente. Il regime di induzione standard precedente è stato soppiantato da regimi caratterizzati da combinazioni più efficaci e da livelli di tossicità inferiori. La versione 2.2016 delle raccomandazioni di categoria 1 dell'NCCN relativamente alla terapia primaria di pazienti candidabili al trapianto comprende Velcade/desametasone (VD), Velcade/doxorubicina/desametasone (PAD), Velcade/talidomide/desametasone (VTD) e Revlimid/desametasone (Rd). La raccolta di cellule staminali in seguito a Revlimid/desametasone può richiedere l'assunzione di fattori di crescita più ciclofosfamide o Plerixafor (Mozobil) rispetto a fattori di crescita da soli (es. Neupogen®).

Ciclofosfamide/bortezomib/desametasone (CyBorD), Velcade/Revlimid/desametasone e carfilzomib/Revlimid/desametasone (CRD) sono tutte classificate come categoria 2A e diverse altre terapie di combinazione sono indicate come di categoria 2B, ovvero, desametasone in monoterapia, Doxil/vincristina/desametasone (DVD) e talidomide/desametasone (TD). Il consensus attuale è che la combinazione di tre farmaci è raccomandata quale terapia di induzione prima dell'ASCT.

Avvertimenti relativi a varie opzioni di induzioni

I regimi a base di tre farmaci sono in grado di offrire risposte rapide e presentano tassi di risposta elevati. I regimi contenenti Revlimid e desametasone possono aumentare il rischio di coaguli (trombosi venosa profonda, o TVP) e richiedere un trattamento specifico di profilassi con aspirina o anticoagulanti. La neuropatia è un effetto collaterale che si manifesta con l'assunzione di regimi contenenti talidomide e Velcade. Integratori quali aminoacidi (L-carnitina e L-glutamina) e vitamine (B6 e B12) possono rappresentare una strategia neuroprotettiva. Un nuovo test dell'mRNA è in fase di sviluppo e potrebbe identificare i pazienti affetti da mieloma a rischio di neuropatia periferica indotta da bortezomib, in modo da indicare anticipatamente la scelta del trattamento. È stato dimostrato che l'incidenza della neuropatia periferica è significativamente più bassa nel caso di somministrazione sottocutanea di Velcade rispetto alla somministrazione EV. Il Velcade aumenta la predisposizione alle infezioni da herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio). Pertanto, ai pazienti che assumono Velcade dovrebbe essere somministrata una terapia profilattica antivirale.

Tabella 9. Opzioni di terapia di induzione per i pazienti eleggibili per i trapianto

Terapia tripla a base di Velcade

- VCD (CyBorD) (Velcade, Cytoxan, desametasone)
- VRD (RVD) (Velcade, Revlimid, desametasone)
- VTD (Velcade, talidomide, desametasone)
- PAD (Velcade, adriamicina, desametasone)

Terapia tripla a base di Kyprolis

- KCD (Kyprolis, Cytoxan, desametasone)
- KRD (Kyprolis, Revlimid, desametasone)
- KTD (Kyprolis, talidomide, desametasone)
- Altri

Selezionare il trattamento migliore per ogni paziente diventa, quindi, una sfida. Occorre, infatti, prendere in considerazione i rischi precoci legati al trattamento, le risposte, la durata della remissione, le eventuali TVP e il rischio di eventuali neuropatie, la convenienza e il costo. La presenza di fattori genetici negativi e/o di insufficienza renale possono influenzare l'orientamento della scelta terapeutica verso le associazioni che prevedono la somministrazione di Velcade. È, dunque, di rilevante importanza dialogare per capire quali sono "i pro e i contro".

Trapianto

Terapia ad alte dosi (HDT) con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT)

- Il ruolo del trapianto autologo è stato ampiamente rivisto e rimane un argomento in analisi sia per quanto riguarda le terapie iniziali che quelle relative alle recidive o di salvataggio.
- L'HDT con trapianto autologo di cellule staminali ha dimostrato di poter migliorare sia il tasso di risposta sia la sopravvivenza in pazienti con mieloma. Tuttavia, questo approccio non è curativo. Con l'introduzione delle nuove terapie di combinazione, oltre all'ASCT, alcuni ricercatori stanno introducendo il concetto secondo il quale un sottogruppo di pazienti considerati "good risk" può ottenere una sopravvivenza prolungata e conseguire una "cura funzionale" (definita come remissione completa per ≥ 4 anni).
- I tassi di remissione completa con HDT come parte programmata della terapia di prima linea possono ora essere $\geq 90\%$ grazie a nuove strategie attuate prima e dopo il trapianto, con tassi di PFS che raggiungono i quattro anni.
- È in corso di valutazione l'ulteriore vantaggio di incorporare, o meno, l'autotrapianto e se è meglio che venga eseguito in prima linea o differito fino alla recidiva. Lo studio di Fase II dell'IFM summenzionato (Roussel et al.) in cui i pazienti sono stati sottoposti a terapia di induzione con VRD, ASCT, VRD di consolidamento e a un anno di mantenimento con Revlimid, potrebbe fungere da faro verso un nuovo standard di cura futuro tra i pazienti eleggibili per il trapianto. Al termine dello studio, il 68% dei pazienti era MRD negativo alla citometria. Con 39 mesi di follow-up, alla pubblicazione dello studio, la sopravvivenza globale era del 100%, e nessuno di coloro che erano MRD negativi aveva subito recidive. Questo studio ha fornito un'anteprima dei risultati a

lungo attesi dello studio di Fase III IFM2009/ Dana-Farberong presentato in occasione di ASH 2015 (Michel Attal, University of Toulouse, abstract #391), per la valutazione dell'uso di Velcade/ Revlimid/desametasone (VRD) con trapianto autologo di cellule staminali di prima linea (ASCT) rispetto a VRD senza ASCT o con ASCT ritardata in pazienti con nuova diagnosi e non idonei al trapianto. (La parte DFCl dello studio è ancora in corso). I dati francesi dimostrano che i pazienti sottoposti al trattamento con VRD combinato con il trapianto di prima linea godono di livelli più alti di remissione completa e PFS più lunga rispetto a coloro che ricevono trattamento con VRD senza trapianto. I dati non sono sufficientemente maturi per valutare la sopravvivenza globale. Uno studio ancillare sullo status della malattia residua minima (MRD) di tutti i pazienti esaminati ha rivelato che il trapianto aumenta il livello di MRD-negativi. Quando saranno disponibili anche i dati del DFCl sarà possibile valutare in maniera definitiva se la VRD affiancata da ASCT consente un miglioramento della sopravvivenza globale. Due altri studi sono stati presentati al meeting ASH che corroborano i risultati IFM/ DFCl. Il primo è uno studio italiano che ha messo a confronto pazienti sottoposti a induzione di Rd e poi randomizzati al fine di ricevere o il trapianto autologo di cellule staminali o la terapia combinata di Cytoxan/Revlimid/desametasone, seguita da una terapia di mantenimento con Rev/prednisone o Rev soltanto, (Francesca Gay, University of Torino, abstract #392). Questo studio ha dimostrato che OS e PFS sono nettamente migliori nel gruppo sottoposto a trapianto. Il secondo studio era una valutazione retrospettiva sui dati raccolti tra il 2000 e il 2012 in California, lo stato più popoloso degli Stati Uniti, che ha dimostrato che il trapianto autologo di cellule staminali, sia entro un anno dalla diagnosi che successivamente durante il decorso della malattia, è associato a una OS migliore (Aaron Rosenberg, University of California, Davis, abstract #1991). I ricercatori hanno concluso che questo effetto potrebbe essere persino PIÙ pronunciato nell'era dei nuovi agenti.

- Morbilità e Mortalità – Con l'uso dei fattori di crescita, degli antibiotici, e delle altre terapie di supporto, la mortalità con HDT è molto bassa: < 5%. La maggior parte dei centri somministra il melfalan ad alte dosi per via endovenosa da solo, alla dose di 200mg/m² come regime preparativo.

Raccomandazioni attuali

HDT con trapianto autologo di cellule staminali dovrebbe essere raccomandata quale parte della terapia di prima linea per i pazienti con nuova diagnosi eleggibili che presentano mieloma sintomatico.

- a. Il regime di condizionamento standard consiste nella somministrazione di melfalan alla dose di 200 mg/m². L'irradiazione corporea totale non è raccomandata.
- b. Il purging (purificazione) delle cellule staminali non è raccomandato a causa delle spese aggiuntive senza ulteriori benefici clinici.
- c. Le cellule staminali periferiche sono preferite al midollo osseo perché di più facile raccolta e per il loro attecchimento più rapido.
- d. I regimi di pre-trapianto sono stati affrontati sopra.

Ruolo dell'autotrapianto al momento della prima recidiva

Nel processo decisionale relativo all'autotrapianto è importante valutare il ruolo del periodo di attesa, nell'ottica del trapianto alla recidiva. Fino a quando non saranno disponibili dati di sopravvivenza globale definitivi nella sperimentazione IFM/DFCl per pazienti che hanno avuto trapianto di prima linea o ritardato o non hanno avuto trapianto, ciascun paziente e il proprio medico dovranno valutare i rischi e i benefici derivanti dal procedere, ritardare o rinunciare al trapianto. La qualità di vita diventa una considerazione importante. Da un lato, se il trapianto non viene eseguito come una strategia primaria pianificata, allora una terapia aggiuntiva, compreso il mantenimento, è necessaria, con le corrispettive tossicità e i relativi effetti collaterali. Dall'altra parte, l'impatto maggiore del trapianto è differito, e per alcuni pazienti si tratta di una migliore scelta personale.

Raccolta e stoccaggio delle cellule staminali per uso futuro

Vi è una forte riluttanza in molti centri nel raccogliere le cellule staminali senza un chiaro piano per l'utilizzo, generalmente per utilizzo immediato. Questa riluttanza risulta dalle priorità del protocollo, dai limiti di costo/utilizzo per raccolta e lo stoccaggio, così come da numerosi altri fattori. Tuttavia, molti pazienti vogliono raccogliere le cellule staminali anche se non sono favorevoli ad un'immediata terapia ad alte dosi.

Raccomandazioni attuali

- La raccolta e lo stoccaggio delle cellule staminali per l'uso futuro sono raccomandati valutando ogni singolo caso.
- Vi è una logica medico-scientifica nello stoccare cellule staminali per un uso successivo.
- Il posticipo del trapianto è un'opzione possibile di trattamento.
- Un secondo trapianto in un paziente è un'opzione realizzabile, specialmente se si è verificata una prima remissione superiore a 2 anni. (*vedere la sezione relativa al "doppio" trapianto*).

Il ruolo del doppio trapianto o trapianto in tandem

- Attualmente non è chiaro il beneficio aggiunto del doppio trapianto (o trapianto in tandem) rispetto al singolo trapianto autologo.
- I risultati relativi a trapianti in tandem pianificati (Terapia Totale 1, 2, 3, 4, e 5 presso l'Università dell'Arkansas) sono stati buoni. La sopravvivenza generale mediana è stata pari a 68 mesi, con alcuni sottogruppi che hanno dimostrato avere una sopravvivenza addirittura maggiore. La Terapia Totale 3 che prevede l'uso di Velcade sembra offrire risposte più rapide e tassi di risposta maggiori, sebbene pazienti con fattori

Tabella 10. Farmaci chemioterapici utilizzati più frequentemente

NOME DEL FARMACO	ALTRO NOME DI TRATTAMENTO	COMMENTI
Agenti tradizionali		
melfalan* (M)**	Alkeran® (per via orale o EV)	Migliore agente singolo per il trattamento
ciclofosfamide* (C o CY)**	Cytoxan® (per via orale o EV) Bis-chloro-Nitrosourea®	Efficacia analoga a M ma con maggiore tossicità GI e GU e minori lesioni alle cellule staminali del midollo osseo
prednisone (P)**	Prednisolone® (analogo) (solitamente per via orale)	Attivo direttamente, lavora bene con M, C, e B. Non implica la soppressione del midollo osseo
desametasone (D)**	Decadron® (per via orale o EV)	Analogo al prednisone ma più potente; effetti indesiderati maggiori
Nuovi agenti		
Doxorubicina liposomiale pegilata*	Doxil® (EV)	In combinazione, attività promettente, meno tossicità rispetto ad A
bortezomib (B, V, o P)**	VELCADE® (sottocutaneo, EV)	Attivo direttamente, utilizzato da solo o in combinazione
daratumumab	Darzalex® (EV)	Approvato l'uso come agente singolo in pazienti che hanno già ricevuto almeno 3 linee terapeutiche
elotuzumab	Empliciti® (EV)	Approvato l'uso in combinazione con lenalidomide/desametasone in pazienti che hanno già ricevuto 1-3 linee terapeutiche
ixazomib	Ninlaro® (per via orale)	Approvato l'uso in combinazione con lenalidomide/desametasone in pazienti che hanno già ricevuto almeno 1 precedente linea terapeutica
talidomide (T)**	Thalomid® (per via orale)	Attiva direttamente, approvato l'uso in combinazione con desametasone, utilizzata in altre combinazioni
lenalidomide (R o L)**	Revlimid® (per via orale)	Attiva direttamente, approvato l'uso in combinazione con desametasone, utilizzata in altre combinazioni
carfilzomib	Kyprolis® (EV)	Attivo direttamente, utilizzato da solo o in combinazione
pomalidomide	Pomalyst® (per via orale)	Attivo direttamente, utilizzato da solo o in combinazione
panobinostat	Farydak® (per via orale)	Approvato l'uso in combinazione con bortezomib e desametasone

*Agenti alchilanti **Comune abbreviazione

di alto rischio, quali età avanzata, livelli di LDH elevati, anomalie citogenetiche o malattia avanzata non ottengono un beneficio prolungato.

- Studi comparativi, che comprendono gli studi randomizzati francesi, hanno mostrato benefici soprattutto per un sottogruppo di pazienti (coloro che non hanno raggiunto una VGPR o una CR).

Raccomandazioni attuali

- a. Ad oggi, il doppio trapianto pianificato continua ad essere un'opzione nell'ambito di sperimentazioni cliniche e dovrebbe essere condotto presso centri specializzati in questo tipo di approccio. Un secondo trapianto pianificato può essere preso in considerazione

nei pazienti che hanno raggiunto meno di una VGPR con un primo autotrapianto.

- b. Un secondo trapianto in un paziente che ha risposto bene con un primo trapianto con recidiva > 2 anni rappresenta un'opzione utile e realizzabile.
- c. È fortemente raccomandato raccogliere e stoccare cellule staminali in un numero sufficiente per un secondo trapianto, oppure per un trapianto aggiuntivo, se necessario.

Il ruolo del trapianto allogenico

- Malgrado i miglioramenti in campo medico negli ultimi 20 anni, il trapianto allogenico,

Tabella 11. Terapia ad alte dosi (HDT)

TIPO DI TRAPIANTO	VANTAGGI	SVANTAGGI
Singolo autologo	<ul style="list-style-type: none"> • 50% di remissioni eccellenti • Efficace almeno quanto la terapia standard riguardante la sopravvivenza globale e probabilmente migliore per i pazienti con un'alta Sβ2M • È la base della strategia per produrre una reale remissione o cura a lungo termine • Nuovi regimi preparativi possono produrre una vera remissione completa 	<ul style="list-style-type: none"> • Recidiva simile alla chemioterapia standard • Più tossico e costoso • I pazienti che traggono beneficio in maniera decisiva dal trapianto non sono identificati chiaramente • Potrebbe essere ancora richiesta/ raccomandata la terapia di mantenimento
Doppio autologo	<ul style="list-style-type: none"> • L'aggiornamento del 2002 dei dati dei francesi indica il beneficio di sopravvivenza per un sottoinsieme di pazienti che non erano né CR né in VGPR • Risultati eccellenti con il doppio trapianto (<i>vedere testo</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Il ruolo del doppio trapianto vs il singolo non è ancora chiaro • Molto più tossico e costoso rispetto al singolo • Nessun beneficio di sopravvivenza in caso di CR o VGPR dopo il primo trapianto
Tradizionale allogenico	<ul style="list-style-type: none"> • Non vi è rischio di contaminazione di midollo/cellule staminali con mieloma • Possibile effetto trapianto contro il mieloma per prolungare la remissione 	<ul style="list-style-type: none"> • Anche nei fratelli HLA identici, importante rischio di complicanze precoci, addirittura la morte (25%–30%) • Rischio di complicanze non prevedibile • Limite di età: < 55 • Più tossico e costoso rispetto all'autologo
Mini-Allo	<ul style="list-style-type: none"> • Meno tossico rispetto all'allo • Chemioterapia preparativa di solito ben tollerata • Risultati nel trapianto anti-mieloma 	<ul style="list-style-type: none"> • Non sono somministrate chemioterapie anti-mieloma • Rischio di malattia del trapianto contro l'ospite • Pieni benefici ancora non chiari • Rischio di mortalità iniziale approssimativamente del 17% • Non raccomandato ai pazienti affetti da mieloma fuori dal contesto di una sperimentazione clinica
Gemelli omozigoti	<ul style="list-style-type: none"> • Non vi è il rischio di contaminazione del mieloma nel trapianto di cellule • Molto meno rischioso rispetto al trapianto allogenico 	<ul style="list-style-type: none"> • Nessun effetto trapianto contro il mieloma • È necessario un gemello omozigote con età < 55

anche con un donatore familiare perfettamente compatibile, è una procedura ad alto rischio nella gestione del mieloma. La morbilità e la mortalità correlate al trattamento iniziale sono alte. Anche nei centri con un'esperienza maggiore, e senza fattori di rischio aggiuntivo, la mortalità iniziale è di almeno 15–20%. In altri centri è riportata una mortalità più alta del 20–30%. Le complicazioni polmonari sono spesso le più critiche per i pazienti affetti da mieloma.

- I vantaggi potenziali del trapianto allogenico sono la reinfusione di cellule midollari sane e l'effetto del trapianto contro il mieloma. Tuttavia, malgrado questi fattori, una cura di lunga durata risulta essere rara. La recidiva continua approssimativamente al tasso del 7% l'anno con un follow-up di lunga durata. La malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) può essere un problema costante che richiede una terapia e che riduce la qualità di vita.
- L'effetto del trapianto contro il mieloma può essere aumentato usando infusioni di linfociti del donatore ed è risultato clinicamente positivo in alcuni casi.
- Un gruppo cooperativo ha presentato all'ASH 2010 uno studio randomizzato con 710 pazienti che valutava il trapianto non-mieloablativo o "mini" trapianto allogenico rispetto al trapianto autologo (Krishnan et al.). Purtroppo, questa sperimentazione ha dimostrato che l'aggiunta del mini-allotrapianto come parte di un approccio di prima linea riguardante il doppio trapianto, ha introdotto un rischio aggiuntivo senza alcun beneficio sulla sopravvivenza rispetto ad un trapianto autologo in tandem. Pertanto, non è più raccomandata l'analisi di routine di tale approccio.

Raccomandazioni attuali

- a. Il trapianto allogenico convenzionale full-match è raccomandato raramente come strategia primaria in quanto i rischi sono troppo elevati.
- b. Il "Mini" trapianto allogenico è raccomandato solo in sede di sperimentazioni cliniche. Si è assistito ad un crescente interesse quanto all'utilizzo di prima linea del trapianto allogenico per pazienti ad alto rischio.
- c. Il trapianto "singenico", o tra gemelli identici, è un'opzione rara, la cui procedura è sicura e offre buoni risultati ed è raccomandata nei casi in cui è disponibile un gemello omozigote.

Radioterapia

La radioterapia è un'importante modalità per il trattamento del mieloma.

Per i pazienti con problemi localizzati gravi come distruzione dell'osso, forte dolore, e/o compressione dei nervi o del midollo spinale, la radioterapia localizzata può offrire un ottimo beneficio. Il principale svantaggio della radioterapia consiste nel danneggiamento in modo permanente delle cellule staminali del midollo osseo nell'area trattata. È utile evitare l'irradiazione di ampie zone di midollo osseo sano. La strategia generale consiste nell'affidarsi alla chemioterapia sistemica per ottenere un controllo generale della malattia, limitando l'uso della radioterapia alle aree con particolari problemi.

Terapia di mantenimento

Farmaci immunomodulatori (IMiD) – Nel 2012, tre studi randomizzati controllati con placebo hanno riportato un prolungamento significativo della sopravvivenza libera da progressione con Revlimid come terapia di mantenimento per il mieloma. Due di queste sperimentazioni hanno osservato il mantenimento dopo il trapianto mentre la terza sperimentazione ha valutato il Revlimid quale mantenimento in seguito alla terapia standard a base di melfalan. In base allo studio statunitense CALGB (McCarthy et al.), il Revlimid ad una dose di 10 mg al giorno per 21 giorni su un totale di 28, raddoppia il tempo alla progressione rispetto al placebo se somministrato a pazienti che presentano malattia stabile o, meglio, dopo alte dosi di melfalan/ASCT. I dati di follow-up derivanti da tale sperimentazione hanno dimostrato che il mantenimento con Revlimid comporta un aumento anche della sopravvivenza globale. Lo studio dell'IFM ha dimostrato che il mantenimento con Revlimid prolunga significativamente la sopravvivenza libera da progressione se somministrato a pazienti a seguito di un ASCT come terapia di consolidamento seguita da una dose più bassa di Revlimid come terapia di mantenimento, ma non ha alcun effetto sulla sopravvivenza globale (Attal et al.).

A bilanciare i dati positivi sul mantenimento con Revlimid, vi è un aumento, seppur basso, del rischio di un secondo tumore maligno. In base ad uno studio di follow-up del gruppo italiano guidato da Palumbo, il Revlimid da solo non aumenta il rischio di un secondo tumore maligno, ma la combinazione di melfalan e Revlimid, due agenti che possono danneggiare il midollo osseo, può

farlo. Attendiamo i risultati di follow-up a lungo termine con le sperimentazioni sul mantenimento con Revlimid, nonché i risultati di diversi studi sul mantenimento con gli agenti approvati e sperimentali.

Velcade – Nel mese di agosto 2012 è stato pubblicato uno studio di Fase III del gruppo HOVON/GMMG che confronta Velcade, Adriamicina e desametasone (PAD) + mantenimento con Velcade, versus vincristina, Adriamicina e desametasone (VAD) + mantenimento con talidomide. Il Velcade non ha solamente dimostrato risultati migliori in termini di PFS e OS, ma ha dimostrato come il suo uso ogni due settimane nella terapia di mantenimento sia ben tollerato, portando così ad ottenere migliori risposte. Risultati iniziali indicano anche benefici in pazienti con delezione 17p e caratteristiche genetiche a basso rischio alla FISH.

Terapia di supporto

Bifosfonati – I Bifosfonati sono una classe di farmaci che si lega alla superficie ossea danneggiata nei pazienti affetti da mieloma. Questo legame inibisce il progredire della distruzione dell'osso e migliora la possibilità di rigenerazione dell'osso e della densità e solidità ossea. Uno studio randomizzato che utilizza bifosfonato pamidronato (Aredia) ha dimostrato particolari benefici in pazienti rispondenti alla chemioterapia in corso (vedere Figura 5). In base alle raccomandazioni dell'IMWG del 2013 relative al trattamento di malattie dell'osso correlate al mieloma, la terapia con bifosfonati dovrebbe essere considerata per tutti i pazienti trattati con terapia anti-mieloma di prima linea, indipendentemente dalla presenza di lesioni osteolitiche rilevate con radiografia convenzionale. Altri bifosfonati attualmente disponibili includono il clodronato (Bonefos®), una soluzione orale utilizzata in Europa per il trattamento del mieloma e l'acido zoledronico (Zometa), approvato negli USA e in Europa come trattamento per l'ipercalcemia e per

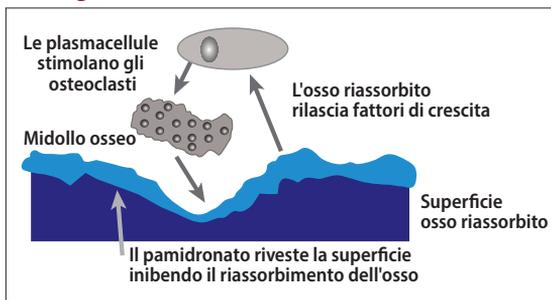
la malattia dell'osso. Diverse nuove terapie tese a prevenire la perdita di massa ossea correlata al mieloma sono oggetto di sperimentazioni cliniche, tra cui il denosumab, un anticorpo monoclonale contro RANK ligando, BHQ880, un anticorpo monoclonale anti-DKK1, e sotatercept, una proteina di fusione che stimola la crescita delle ossa.

In occasione del meeting dell'American Society of Hematology del 2010, un confronto randomizzato tra acido zoledronico e clodronato come parte del processo MRC mieloma IX (Morgan et al.) ha dimostrato che l'acido zoledronico non solo era migliore del clodronato nella prevenzione di eventi scheletrici correlati (SRE), ma ha anche fornito un beneficio in termini di sopravvivenza autonoma indipendentemente dalla riduzione di SRE, supportando l'attività anti-mieloma dell'acido zoledronico.

Sono emerse diverse preoccupazioni in relazione all'uso abituale di bifosfonati. Due di queste, ossia il danno renale e l'osteonecrosi della mascella (ONJ) sono affrontate in dettaglio all'interno di altri materiali formativi dell'IMF (*Myeloma Minute*, *Myeloma Today*, e *Understanding Bisphosphonate Therapy*). Entrambe le condizioni sono per fortuna relativamente rare, ma la consapevolezza di questi potenziali problemi è la chiave per la prevenzione. La funzione renale deve essere monitorata costantemente (in particolare i livelli di creatinina sierica prima di qualsiasi trattamento), in particolare con l'utilizzo dello Zometa. Se la creatinina sierica aumenta da 0,5 a 1,0 mg/dl sono necessarie delle variazioni alle dosi e al piano di somministrazione di Aredia o Zometa. Per lo Zometa, una delle più semplici variazioni è quella di estendere il tempo di infusione da 15 minuti a 30–45 minuti, il che riduce il rischio di insufficienza renale.

Un articolo dell'American Academy of Oral Medicine sulla gestione dell'ONJ correlata all'utilizzo di bifosfonati (BONJ) è stato inizialmente pubblicato nel *Journal of the American Dental Association* nel dicembre 2005 ed è stato aggiornato più volte, l'ultima nel 2014, con un articolo intitolato *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update*. La prima raccomandazione è la prevenzione della ONJ legata al farmaco attraverso regolari controlli dentistici. Se viene rilevato un problema, è fortemente raccomandato rivolgersi ad un esperto (ad esempio, chirurgo orale). Qualsiasi intervento chirurgico della mascella deve essere evitato fino a quando non avrà avuto luogo il consulto. Le estrazioni dentali dovrebbero essere evitate

Figura 5. Funzionamento del Pamidronato



fino a quando non abbia avuto luogo il consulto completo. Le infezioni possono richiedere una terapia antibiotica. Negli ultimi anni, l'incidenza della ONJ sembra essere diminuita drasticamente a seguito di una maggiore consapevolezza del problema e all'attenzione per l'igiene dentale, prima e dopo l'inizio della terapia con bifosfonati.

Tuttavia, sono emerse nuove preoccupazioni con l'utilizzo di bifosfonati a lungo termine. Benché le fratture atipiche (sottotrocanterica) del femore siano rare, vi sono dati che stabiliscono un'associazione con il trattamento con bifosfonati superiore a cinque anni. Nel mese di ottobre 2010, la FDA ha aggiunto la frattura sottotrocanterica del femore alle sezioni "Precauzioni e avvertenze" del foglietto illustrativo di tutti i bifosfonati. Due recenti pubblicazioni affrontano la possibile correlazione tra bifosfonati orali e il cancro dell'esofago. Avvalendosi dello stesso database, un gruppo non ha riscontrato tale correlazione (Cardwell et al.), mentre l'altro gruppo ha riportato un aumento del rischio (Green et al.). Questi risultati richiedono un'ulteriore valutazione.

Le raccomandazioni dell'IMWG del 2013 affermano che, per i pazienti in CR o VGPR, non è chiara la durata ottimale della terapia con i bifosfonati; questi ultimi dovrebbero essere somministrati per almeno 12 mesi e fino a un massimo di 24 mesi e, successivamente, a discrezione del medico. Per i pazienti in cui la malattia è attiva e che non hanno conseguito una risposta o che sono a rischio di malattia ossea dopo due anni, la terapia con bifosfonati può essere ridotta a ogni tre mesi. Le linee guida più attuali sul ruolo dei bifosfonati nel mieloma dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Kyle et al. *JCO* 2007) raccomandano il trattamento per due anni per poi considerare la sospensione dei bifosfonati nei pazienti la cui malattia è responsiva e stabile. L'uso continuato di bifosfonati dovrebbe essere a discrezione del medico.

Antibiotici – Le infezioni sono un problema comune e ricorrente nei pazienti affetti da mieloma. È richiesta un'attenta strategia per la gestione dell'infezione. La terapia antibiotica deve essere iniziata immediatamente se si ha il sospetto di un'infezione attiva. L'uso di antibiotici a scopo

Tabella 12. Test richiesti al fine di monitorare la risposta alla terapia

Esami del sangue	<ul style="list-style-type: none"> • Emocromo • Ematochimici • Prove di funzionalità epatica • Misurazione della proteina del mieloma (<i>elettroforesi delle sieroproteine più immunoglobuline quantitative</i>) • Dosaggi delle catene leggere libere sieriche (Freelite®) • Dosaggio catena pesante/leggera (Hevylite®) • β2 microglobulina sierica • Proteina C-reattiva • Labeling index (LI) su sangue periferico • Livello di eritropoietina nel siero
Urine	<ul style="list-style-type: none"> • Analisi sistematica delle urine • Urine 24-ore per la misurazione della proteina totale, elettroforesi, e immunoelettroforesi • Urine 24-ore per la clearance della creatinina se la creatinina nel siero è elevata
Valutazione ossea	<ul style="list-style-type: none"> • Indagine scheletrica con raggi-X • MRI/CT per problemi specifici • FDG/PET su tutto il corpo se lo stato della malattia non è chiaro • Densitometria ossea (DEXA) nella fase iniziale per determinare il beneficio dei bifosfonati
Midollo osseo	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirato e biopsia per il monitoraggio diagnostico e periodico • Speciali test per determinare la prognosi per investigare le molteplici potenziali anomalie del cariotipo e alla FISH (il numero dei cromosomi, le traslocazioni, le delezioni – es. FISH 13q-, t[4:14], 1q21, ecc.)
Altri Test (speciali circostanze)	<ul style="list-style-type: none"> • Amiloidosi • Neuropatia • Complicanze a livello renale o infettive

preventivo o per profilassi in fase di infezione ricorrente è controindicato. Uno studio comparativo (URCC/ECOG, Vesole et al.) presentato all'ASH 2010 ha concluso che "l'uso di antibiotici per profilassi non diminuisce l'incidenza di infezioni gravi (> di grado 3 e/o ospedalizzazione), né di qualsiasi infezione entro i primi 2 mesi del trattamento". Sulla base di questo studio, gli autori raccomandano che gli antibiotici non devono essere prescritti nei primi due mesi di trattamento, ma tale decisione deve essere considerata caso per caso. La prosecuzione della profilassi antibiotica può aumentare il rischio di resistenza agli antibiotici, ma può altresì ridurre il rischio di complicanze infettive ricorrenti. L'utilizzo di gammaglobulina ad alte dosi può essere richiesto in pazienti con infezioni ricorrenti acute e gravi. Il GM-CSF può essere utile per migliorare il livello dei globuli bianchi nel tentativo di superare le complicanze infettive. L'utilizzo di G-CSF o GM-CSF è utile nella fase di recupero dopo il trapianto di midollo osseo o di cellule staminali. G-CSF e GM-CSF sono altresì utilizzati nella raccolta di cellule staminali.

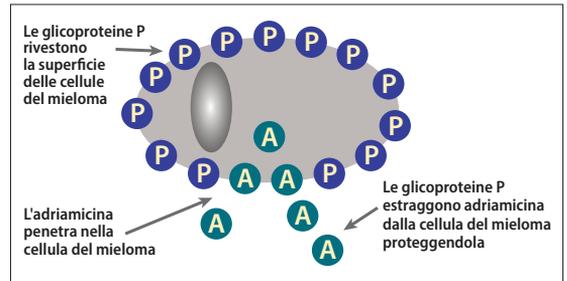
Antivirali – Un aumento dell'incidenza di herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio) è stato osservato in alcune popolazioni di pazienti affetti da mieloma (ma non da altri tumori maligni) che sono trattati con Velcade. **Pertanto, è necessario considerare una terapia profilattica antivirale nella terapia con Velcade. Ciò ha portato alla necessità, per i pazienti trattati con carfilzomib, un inibitore del proteasoma di seconda generazione, di ricevere altresì una profilassi antivirale. I pazienti affetti da mieloma sono invitati a non sottoporsi al vaccino per l'herpes zoster (Zostavax®), in quanto si tratta di un virus vivo che presenta un rischio significativo per il sistema immunitario già compromesso.**

Gestione della malattia recidivante o refrattaria

Come illustrato nella sezione fisiopatologia, un problema frequente nei pazienti affetti da mieloma è la recidiva che può avvenire dopo 1–3 anni di remissione. Sebbene la terapia di mantenimento possa contribuire al prolungamento del periodo di remissione iniziale, la recidiva è inevitabile e richiede una nuova terapia. Di seguito vengono esposte le strategie per la gestione della malattia recidivante.

Se la prima recidiva avviene dopo un periodo di remissione di almeno 6 mesi-1 anno, la prima strategia consiste nel riutilizzare la terapia che ha indotto la remissione la prima volta. Le linee guida del NCCN

Figura 6. Cellule del mieloma MDR (multi-resistenti a farmaci)



affermano che "se la recidiva si verifica dopo un periodo superiore a 6 mesi dal completamento della terapia primaria iniziale, i pazienti possono essere trattati nuovamente con lo stesso regime primario". Circa il 50% dei pazienti raggiunge la seconda remissione con la medesima terapia che ha indotto la prima. Questo è riscontrabile soprattutto in pazienti in remissione per più di un anno dopo la terapia di induzione iniziale. Per esempio, un paziente che ha ricevuto un trattamento con Revlimid/desametasone a basse dosi ottenendo la remissione del mieloma per due anni, può ricevere nuovamente la terapia Rd. Se la remissione è durata meno di sei mesi, è solitamente richiesta una terapia alternativa. Una nuova terapia è richiesta anche nel caso in cui la recidiva si è verificata dopo il secondo o terzo utilizzo del farmaco somministrato in origine per la terapia di induzione. L'aggiunta di un terzo farmaco al regime è un aspetto importante da considerare in questo contesto (vedere Figura 6).

Velcade (bortezomib) per mieloma recidivante – Il Velcade gioca un ruolo fondamentale quale piattaforma su cui basare le terapie di combinazione nei casi di recidiva (VR, VRD, VCD, ecc.). Nel mese di agosto 2014, sulla base della sperimentazione internazionale RETRIEVE di Fase II, il Velcade è stato approvato negli Stati Uniti per l'ulteriore trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma che avevano precedentemente risposto alla terapia con Velcade e presentato una recidiva almeno sei mesi dopo il completamento di tale terapia.

Kyprolis (carfilzomib) per mieloma recidivante – Il Kyprolis è stato valutato da solo e come farmaco di base nelle sperimentazioni di terapie di combinazione nella terapia per le recidive. Ha dimostrato di essere sicuro ed efficace in terapie di combinazione quali KCyD, KRd, KTD e KCyTD, tutte presentate in occasione dell'ASH 2012. I risultati finali della sperimentazione ASPIRE che mette a confronto Kyprolis/Revlimid/desametasone e

Revlimid/desametasone in pazienti con mieloma in recidiva sono stati presentati in occasione del meeting annuale dell'ASH 2014, dimostrando la superiorità del KRd sull'RD. I primi risultati della sperimentazione ENDEAVOR che mette a confronto Kyprolis/desametasone e Velcade/desametasone in pazienti affetti da mieloma che avevano ricevuto da una a tre linee terapeutiche sono stati presentati nel mese di marzo 2015 e hanno dimostrato che, nei pazienti del braccio Kyprolis/desametasone, la sopravvivenza libera da progressione era doppia rispetto ai pazienti nel braccio Velcade/desametasone (18,7 rispetto a 9,4 mesi). L'analisi finale di questa sperimentazione, così come di altri studi che proseguono con il Kyprolis, dovrà stabilire se una dose maggiore di Kyprolis rispetto a quella approvata nella sperimentazione ENDEAVOR e il numero di pazienti nella sperimentazione che erano stati trattati in precedenza con Velcade hanno influenzato in modo significativo i risultati. I risultati della sperimentazione Kyprolis/Pomalyst/desametasone nel mieloma in recidiva/refrattario ad oggi non sono ancora pubblicati ma i dati preliminari hanno mostrato un tasso di risposta globale del 75%, con oltre 17 mesi di sopravvivenza libera da progressione nei pazienti altamente pretrattati.

Il Pomalyst ha altresì dimostrato la propria valenza nei casi di recidive in molteplici sperimentazioni di terapie di combinazione (PD, PVD, PCyPred, BiaxinPD, PCyD e KPD). Sono state pubblicate recenti incoraggianti notizie da parte dell'IFM su *Blood* del mese di febbraio 2015, in base a cui i pazienti affetti da mieloma precoce recidivo/refrattario e che presentano delezioni 17p e/o t (4; 14) ad alto rischio mostrano un miglioramento della PFS e dell'OS con Pomalyst/desametasone a basse dosi.

L'approvazione nel 2015 di Farydak, Darzalex, Ninlaro ed Emlen offre nuove possibilità di scelta per il trattamento di pazienti affetti da recidiva. La combinazione e il sequenziamento ottimali delle terapie rimangono da determinare. Tra le terapie di nuova approvazione, solo Darzalex ha dimostrato attività antitumorale come agente singolo e può essere somministrato come monoterapia a pazienti che hanno ricevuto almeno tre linee di trattamento, inclusi un inibitore del proteasoma e un agente immunomodulante, oppure sono doppio-refrattari. Farydak è stato approvato per l'uso in combinazione con Velcade e desametasone per pazienti che hanno ricevuto almeno due linee di regimi, compresi Velcade e un agente immunomodulatore; Ninlaro e Emlen sono stati approvati per l'uso in combinazione con Revlimid e desametasone,

il primo per pazienti che hanno ricevuto almeno una linea terapeutica, il secondo per pazienti che hanno già ricevuto da una a tre linee terapeutiche.

Altre opzioni – È importante tenere a mente che è disponibile una serie di protocolli di chemioterapia singola e in associazione per il trattamento delle recidive e delle malattie refrattarie. A seconda del problema, possono essere disponibili una serie di interventi. Ad esempio, se la recidiva è associata allo sviluppo di uno o due lesioni ossee, le radiazioni dirette sulla/e parte/i interessata/e può/possono essere un modo soddisfacente per gestire la recidiva. Se si verifica una recidiva sistemica, il desametasone come singolo agente può essere molto utile per ottenere il controllo globale della malattia. L'uso di desametasone è interessante perché può essere somministrato per via orale e non causa effetti collaterali significativi come la perdita di capelli o la riduzione dei valori del sangue periferico.

Un altro punto importante è che la recidiva dopo la terapia ad alte dosi con il trapianto presenta, in molti casi, un modello simile alla recidiva in seguito ad approcci standard. Le seconde e, a volte, le terze remissioni, possono essere ottenute in seguito ad una recidiva successiva al trapianto di midollo osseo. Attualmente, è poco chiaro se una seconda terapia ad alte dosi con trapianto rispecchi la strategia più adeguata rispetto ad alcuni altri approcci e deve essere basata su considerazioni specifiche per ogni singolo paziente.

Dato il continuo e rapido sviluppo di nuove terapie per il mieloma, nonché la ricerca di nuove combinazioni di agenti esistenti e nuovi, il trattamento nel contesto della sperimentazione clinica può essere un'opzione per i pazienti con mieloma in recidiva.

Una gamma completa di terapie di supporto risulta fondamentale per la gestione del mieloma. Alla prima diagnosi, è possibile che venga richiesto un certo numero di procedure di emergenza, compresa la dialisi, la plasmaferesi, l'intervento chirurgico e la radioterapia per ridurre la pressione su un nervo, sul midollo spinale o su un altro organo importante. La gestione del dolore è essenziale per la cura iniziale dei pazienti affetti da mieloma. Ciò può risultare difficoltoso fino al conseguimento del controllo della malattia iniziale. Data la gamma di nuovi farmaci e strategie disponibili, non vi è alcun motivo per cui i pazienti affetti da mieloma debbano provare forte dolore. Può esservi una reticenza da parte del paziente e/o del medico quanto alla messa in atto di una procedura completa di controllo del dolore legata ad una preoccupazione

per lo sviluppo di una dipendenza. Il controllo del dolore dovrebbe rappresentare sempre la priorità. Un tutore o un busto possono contribuire alla stabilizzazione della colonna vertebrale o di altre zone, riducendo il movimento e dolore. Un moderato esercizio fisico è altresì importante al fine di recuperare la forza e la mobilità delle ossa e può contribuire alla riduzione complessiva del dolore.

Trattamenti nuovi ed emergenti

Molti nuovi trattamenti e terapie di combinazione sono disponibili nel contesto di sperimentazioni cliniche in fase iniziale. Le fasi delle sperimentazioni cliniche sono elencate nella Tabella 13. L'emergenza dell'immunoterapia ha creato un nuovo paradigma nel trattamento oncologico; gli agenti immuno-oncologici attualmente in sperimentazione clinica per il mieloma includono anticorpi monoclonali, stimolatori di geni soppressori del tumore, terapia relativa alle cellule T CAR, cellule dendritiche ingegnerizzate, viroterapia oncolitica e inibitori del checkpoint. I pazienti sono invitati a controllare, assieme ai propri medici, la disponibilità di nuove sperimentazioni cliniche. Per domande o dubbi, l'IMF è disponibile via e-mail all'indirizzo TheIFM@myeloma.org o telefonicamente al numero verde +1-800-452-2873 da Stati Uniti e Canada, o al +1-818-487-7455 dagli altri paesi del mondo. Il *Myeloma Matrix*, una pubblicazione dell'IMF che elenca tutti i farmaci attualmente in sperimentazione clinica per il mieloma, è disponibile con aggiornamenti periodici in formato cartaceo e con aggiornamenti costanti sul sito web dell'IMF www.myeloma.org. Le relazioni dell'IMF contengono buone sintesi di nuove terapie derivanti da ASH, ASCO, EHA e IMWG. Tali sintesi sono disponibili online all'indirizzo www.myeloma.org o chiamando l'IMF.

Tabella 13. Fasi della sperimentazione clinica

I	Test iniziali per valutare il dosaggio, la tolleranza e la tossicità nei pazienti
II	Ulteriori test per valutare l'efficacia del trattamento secondo la dose e il programma selezionati
III	Confronto tra nuovo trattamento e precedente/i trattamento/i per determinare l'eventuale superiorità del nuovo trattamento
IV	Solitamente condotta in seguito all'approvazione della FDA per valutare la convenienza economica, la qualità dell'impatto sulla vita e altre questioni comparative

Bibliografia

I riferimenti vengono forniti, più che le note accademiche, come materiale di partenza per ogni sezione principale del libretto. In ogni sezione, gli articoli sono elencati in ordine alfabetico per autore.

Generali

- Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336:1657-1664.
- Berenson James R. *Biology and Management of Multiple Myeloma*. Humana Press. 2004 ISBN 0-89603-706-1.
- Gahrton G, Durie BGM, Samsom DM. *Multiple Myeloma and Related Disorders*. Oxford University Press 2004 ISBN: 0-89603-706-1.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6):2962-2972.
- Mehta J, Singhal S, eds. *Myeloma*, Dunitz M. Taylor and Francis Group, 2002: ISBN 1-901865-50-9.
- Palumbo A, Anderson L. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364:1046-1060.

Annotazioni storiche

- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 3rd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1996.
- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 2nd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1991; 325-32.

Epidemiologia

- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2010*. Atlanta: American Cancer Society; 2010.
- Birman BM, Giovannucci E, Rosner B, Anderson KC, Colditz GA. Body mass index, physical activity, and risk of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(7):1474-1478.
- Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111:2521-2526.
- Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood* 2008; 111(7):3388-3394.
- Herrington LJ, Weiss NS, Olshan AF. The epidemiology of myeloma. In: *Myeloma Biology and Management* (Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds.). Oxford, England, Oxford University Press: 1995: 127-168.
- Infante PF. Benzene exposure and multiple diagnosis: A detailed meta-analysis of Benzene cohort studies. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1076:90-109.
- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5):277-300
- Kirkeleit J, Riise T, Bratveit M, Moen BE. Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes Control* 2008; 19:13-23.

- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111:2516-2520.
- LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P, et al. Cancer risk among firefighters: A review and meta-analysis of 32 studies. *J Occup Environ Med* 2006; 48(11):1189-1202.
- Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B, et al. Familial Myeloma. *N Engl J Med* 2008; 259(2):152-157.
- Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996:946-970.
- Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6:49-56.

Malattia ossea

- Bataille R, et al. Mechanism of bone destruction in multiple myeloma. The importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *J Clin Oncol* 1989; 7:1909.
- Berenson J, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998; 16:593-602.
- Berenson J, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334:488-493.
- Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1199-1204.
- Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:1545-1559.
- Durie BGM, Salmon SE, Mundy GR. Relation to osteoclast activating factor production to extent of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1981; 47:21-26.
- Durie BGM, Waxman AD, D'Agnolo A, Williams CM. Whole-body (18) F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002; 43:1457-1463.
- Jadvar H, Conti PS. Diagnostic utility of FDG PET in multiple myeloma. *Skeletal Radiol* 2002; 31:690-694.
- Kato T, Tsukamoto E, Nishioka T, et al. Early detection of bone marrow involvement in extramedullary plasmacytoma by whole-body F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000; 25:870-873.
- Major P, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomised, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19, 558-67.
- Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fennes AZ, Loon NR, Jagannath S et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1164-1172.
- McCloskey EV, et al. A randomised trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 100:317-25.
- Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993; 11:1311-1315.
- Mundy GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998; 339:398-400.

- Orchard K, Barrington S, Buscombe J, et al. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography imaging for the detection of occult disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002; 117:133-135.
- Roodman, GD. Bone building with bortezomib. *J Clin Invest* 2008; 118(2):462-464.
- Rosen LS, Gordon D, Antonio BS, 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 II, double blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7:377-387.
- Schirrmeister H, Bommer M, Buck AK, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002.29:361-366.
- Terpos E, Sezer O, Croucher P, Dimopoulos M-A. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies. *Blood* 2007; 110(4):1098-1104.
- Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: Diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007; 25(9); 1121-1128.

Anemia

- Becker, PS, Miller CP, Wood BL, et al. Expression of erythropoietin receptors by plasma cells from patients with multiple myeloma: Potential relevance to pharmacological use of erythropoietin. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 8124).
- Maes K et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood* Nov 4, 2010; 116(18):3635-3644.

Sintomi clinici

- Pruzanski W, Ogryzlo MA. Abnormal proteinuria in malignant diseases. *Adv Clin Chem* 1970; 13:335-382.

Cromosomi

- Arzumian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
- Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010; 28(30):4630-4634.
- Dewald GW, Therneau T, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood* 2005; 106(10):3553-8.
- Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): Consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(3):323-341.
- Durie BGM, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Epidemiology and Biology of Multiple Myeloma*. New York: Springer-Verlag, 1991; 137-41.
- Fonseca R, Avet-Loiseau H, et al. International myeloma working group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23:2210-2222.
- Jaksic W, Trudel S, Chang H, et al. Clinical outcomes in t(4,14) multiple myeloma: a chemotherapy sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):7069-73.
- Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18:804-812.

- Stewart AK: A risk-adapted approach to myeloma therapy. ASCO Educational Book. 2008;380-84 (ISSN:1548-8748).

MGUS e mieloma asintomatico

- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR. A long-term study of prognosis in mono-clonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346:564-569.
- Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980; 302:1347-49.
- Weber DM, et al. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 97:810-4.

Stadiazione e fattori prognostici

- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C-reactive protein and β 2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80:733-7.
- Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pre-treatment serum β 2-microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1990; 75:823-30.
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36:842-54.
- Facon T, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β 2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97:1566-71.
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM, editors. *Multiple Myeloma and Related Disorders, The role of imaging in myeloma*. A Hodder Arnold Publication, Oxford University Press, 2004; pp 155-63.
- Greipp PR, Durie, BGM, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412-20.
- Greipp RR, San Miguel JF, Fonesca R, Avet-Loiseau H, Jacobson JL, Durie BGM. Development of an International Prognostic Index (IPI) for myeloma: report of the International Myeloma Working Group. *Haematol J* 2003; 4 (suppl.1): p 7.1, S43-S44.
- Greipp PR, et al. Value of β 2-microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 1988; 72:219-23.
- Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93:791-792.
- Jacobson J, Hussein M, Barlogie B, Durie BGM, Crowley J. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol* 2003; 122:441-450
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111(5):2516-2520.
- Ludwig H, Durie BGM, Bolejack V, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008; 111(8):4039-4047.
- Zojer N, et al. Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2001; 95:1925-30.

Criteri di risposta

- Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467-1473.
- Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. *Blood* 2008; 111(12):5759.

Chemioterapia e radioterapia

- Alexanian R, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80:887-90.
- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for myeloma. *Am J Hematol* 1990; 33:86-9.
- Alexanian R, et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208:1680-5.
- Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, et al. Magnitude of Response with Myeloma Frontline Therapy Does Not Predict Outcome: Importance of Time to Progression in Southwest Oncology Group Chemotherapy Trials. *J Clin Oncol* 2004; 22:1857-1863.
- Durie BGM, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines, a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal* 2003; 4:379-398.
- Kumar A, Loughran MA, Durie BGM, et al. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncology* 2003; 4:293-304.
- MacLennan ICM, et al, for the MRC Working Party on Leukaemia in Adults. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet* 1992; 339:200-5.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16:3832-42.

Malattia refrattaria

- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330:484-9.
- Buzaid AC, Durie BGM. Management of refractory myeloma -a review. *J Clin Oncol* 1988; 6:889-905.
- Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase II multi-center study of the protease inhibitor bortezomib (VELCADE® formerly PS-341) in multiple myeloma patients (pts) with relapsed/refractory disease. *N Engl J Med* 2003; 348:2609-2617.

Citochine e segnali di trasduzione

- Bladé J, Estve J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients? *Med Oncology* 2000; 77-84.
- Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM et al. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004; 104:607-618.
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322:1693-9.
- Mandelli F, et al. Maintenance treatment with alpha 2b recombinant interferon significantly improves response and survival duration in multiple myeloma patients responding to conventional induction chemotherapy. Results of an Italian randomized study. *N Engl J Med* 1990; 322:1430.

- Musto P, et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *Eur J Haematol* 1997; 58:314-19.

Trapianto autologo

- Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: Results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008; 111(4):1805-1810.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa A-M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335:91-97.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2495-2502.
- Badros A, Barlogie B, Morris C, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001; 97:2574-2579.
- Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93:55-65.
- Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24:929-936.
- Bensinger WI. The Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Myeloma. *J NCCN* 2004; 2:371-378.
- Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356:1110-1120.
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:35-9.
- Cunningham D, et al. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998; 102:495-502.
- Desikan KR, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 100 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95:4008-4010.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004; 103:3960-3963.
- Fernand JP, Ravaud P, Chevert S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: upfront or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92:3131-3136.
- Fernand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55-65 years: long term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005; 23:9277-9233.

- Garban F, Attal M, Michallet M, et al. 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; 107:3474-2480.
- Gore ME, Viner C, Meldrum M. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet* 1989; 14:879-882.
- Martinelli G, Terragna C, Zamagni E, et al. Molecular remission after allogeneic or autologous transplantation of hematopoietic stem cells for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2273-81.
- McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2:822-824.
- Mehta J, Powles RL. Autologous blood and marrow transplantation. In: *Leukaemia and Associated Diseases*. (Whittaker JA, Holmes JA, eds). Oxford: Blackwell Science, 1998; 455-81.
- Roussel M et al. 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 Myelome. *J Clin Oncol* July 14, 2014.

Trapianto singenico e allogeneico

- Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88:2787-2793.
- Bensinger WI, Demirel T, Buckner CD, et al. Syngeneic marrow transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:527-31.
- Durie BGM, Gale RP, Horowitz MM. Allogeneic and twin transplants for multiple myeloma: an IBMTR analysis. Multiple myeloma. From biology to therapy. Current concepts. *INSERM*, Mulhouse, 24-26 October, 1994 (abstract).
- Gahrton G, et al. Progress in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (suppl. 1): S54.
- Gahrton G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1996; 92:251-254.
- Maloney DG, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, et al. Combining an allogeneic graft-vs.-myeloma effect with high-dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2001; 98 (11. pt 1): 435a Abstract 2063.
- Samson D. The current position of allogeneic and autologous BMT in multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma* 1992; 7:33.

Mantenimento

- Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 8018).
- McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 8017).

Terapia di supporto

- Abrahamson B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1095-1102.
- Bertolotti P, Bilotti E, Colson K, et al. Management of side effects of novel therapies for multiple myeloma: Consensus statements developed by the International Myeloma Foundation's Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):9-12.
- Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010; 204:657-663.
- Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008; 26:4784-4790.
- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet* 1994; 343:1059-1063.
- Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K, IMF NLB. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):53-62.
- Green J, Czanner G, Reeves G, et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of the oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010; 341:c4444 doi:10.1136/bmj.c4444.
- Hussein MA, Vriornis FD, Allison R, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 2008; 22:1479-1484.
- Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. *Arch Int Med* 1990; 150:863-69.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32:45-59.
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2464-2472.
- Ludwig H, Fritz E, Kotsmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 233:1693-1699.
- Mateos MV. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:Suppl2:S24-32.
- Miceli T, Colson K, Gavino M, Lilleby K, IMF NLB. Myelosuppression associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):13-19.
- Morgan G, Davies F, Gregory W, et al. Evaluating the effects of zoledronic acid (ZOL) on overall survival (OS) in patients (Pts) with multiple myeloma (MM): Results of the Medical Research Council (MRC) Myeloma IX study. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s, (suppl); abstr 8021.
- Oken M, Pomeroy C, Weisdorf D, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996; 100:624-28.
- Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma – a randomized multicenter study. *Blood* 1996; 87:2675-2682.
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22:414-423.
- Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. *Blood* 2008; 111(12):5759.
- Rome S, Doss D, Miller K, Westphal J, IMF NLB. Thromboembolic events associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):21-27.
- Smith LC, Bertolotti P, Curran K, Jenkins B, IMF NLB. Gastrointestinal side effects associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):37-45.
- Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S, IMF NLB. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):29-35.
- 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.

Nuove terapie

- Arzoumanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
- Barlogie B, Anaissie E, Bolejack V, et al. High CR and near-CR rates with bortezomib incorporated into up-front therapy of multiple myeloma with tandem transplants. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7519.
- Barlogie B, Desikan KR, Eddelman P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 32:45-59.
- Barlogie B, Shaughnessy Jr. JD, Crowley J. Duration of survival in patients with myeloma treated with thalidomide. *New Engl J Med* 2008; 359(2):210-212.
- Berenson JR, Boccia R, Sigel D, et al. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II, single-arm study. *Br J Haem* 2006; 135:174-183.
- Bruno B, Rotta M, Giaccone L, et al. New drugs for treatment of multiple myeloma *Lancet Oncology* 2004; 5(July) 1-16.
- Dimopoulos MA, Kastritis E, Rajkumar SV. Treatment of plasma cell dyscrasias with lenalidomide. *Leukemia* 2008; 22:1343-1353
- Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. 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 randomized trial. *The Lancet* 2007; 370:1209-1218.

- Harousseau J-L, Marit G, Caillot D, et al. VELCADE/ dexamethasone vs VAD as induction treatment prior to ASCT in newly diagnosed multiple myeloma: A preliminary analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase 3 trial. *Blood* 2006; 108:abstract #56.
- Hussein MA, Mason J, Ravandi F, Rifkin R. A phase II clinical study of arsenic trioxide (ATO) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma; a preliminary report. *Blood* 2001; 98: 378a.
- Jagannath S, Durie BGM, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:776-83.
- Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(3):1101-1109.
- Niesvizky R, Jayabalan DS, Furst JR, et al. Clarithromycin, lenalidomide and dexamethasone combination therapy as primary treatment of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7545.
- Oakervee HE, Popat R., et al. PAD combination therapy (PS341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:755-62.
- Orlowski RZ, Peterson BL, Sanford B, et al. Bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin as induction therapy for adult patients with symptomatic multiple myeloma: Cancer and Leukemia Group B study 10301. *Blood* 2006; 108: abstract #797.
- Orlowski RZ, Zhuang SH, Parekh T, et al. The combination of pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib significantly improves time to progression of patients with relapsed/refractory multiple myeloma compared with bortezomib alone: results from a planned interim analysis of a randomized phase III study. *Blood* 2006; 108: abstract #404.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007; 109(7):2767-2772.
- Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2007; 111(8):3968-3977.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Combination of bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) for relapsed multiple myeloma: results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 2006; 108: abstract #407.
- Palumbo A, Flaco P, Falcone A, et al. Oral Revlimid® plus melphalan and prednisone (R-MP) for newly diagnosed multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006; 108: abstract #800.
- Palumbo A, Bertola A, et al. A prospective randomized trial of oral melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) vs. oral melphalan, prednisone (MP): an interim analysis. [abstract] *Blood* 2005; 104(11):63a. Abstract 207.
- Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:1419-1427.
- Rajkumar SV, Hussein M, Catalano J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma (MM 003). *Blood* 2006; 108: abstract #795.
- Rajkumar SV, Rosinal L, Hussein M, et al. 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; 26(13):2171-2177.
- Rajkumar SV, Hayman SR. Controversies surrounding the initial treatment of multiple myeloma. ASCO Educational Book 2008; 369-374.
- Rajkumar SV and Kyle R. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proc* 2005; 80(10):1371-1382.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callender N, et al. A randomized phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2006; 108: abstract #799.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: the death of VAD as initial therapy. *Blood* 2005; 106:2.
- Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with CC-5013 (lenalidomide; Revlimid) plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma (MM) [abstract]. *Blood* 2004; 104:98a. Abstract 331.
- Richardson PG, Jagannath S, Avigen DE, et al. Lenalidomide plus bortezomib (Rev-VEI) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM): final results of a multicenter phase 1 trial. *Blood* 2006; 108: abstract #405.
- Richardson P, Schlossman RL, Hideshima F, et al. A Phase I study of oral CC5013, an immunomodulatory thalidomide (Thal) derivative, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2001; 98:775a.
- Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 24:3113-3120.
- Richardson PG, Chanan-Khan A, Schlossman R, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated, symptomatic multiple myeloma (MM): results of a phase 2 multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7504.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New Engl J Med* 2005; 352:2487-2498.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Phase II study of the proteasome inhibitor PS341 in multiple myeloma patients with relapsed/refractory disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 11a.
- San-Miguel J, Harousseau J-L, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatments of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008; 26(16):2761-2766.
- Thomas D, Cortes J, O'Brian SM, et al. R115777, a farnesyl transferase inhibitor (FTI), has significant anti-leukaemia activity in patients with chronic myeloid leukaemia (CML). *Blood* 2001; 98:727a.

10 STEPS TO BETTER CARE®

UNO STRAORDINARIO STRUMENTO DI INFORMAZIONE SU DIAGNOSI E TRATTAMENTO

Uno degli aspetti più scoraggianti per i pazienti a cui viene diagnosticato un mieloma multiplo (MM) è imparare – e comprendere – una malattia rara e abbastanza complicata. Dalla diagnosi alla sopravvivenza a lungo termine, *10 Steps to Better Care*® (10 passi verso il raggiungimento del benessere) sarà la vostra guida nell'affrontare il mieloma:

- 1. Sapere con cosa hai a che fare.**
Elaborare una diagnosi corretta.
- 2. Esami che dovete eseguire.**
- 3. Opzioni di trattamento iniziale.**
- 4. Terapia di supporto.**
- 5. Trapianto: è necessario?**
- 6. Valutazione della risposta: il trattamento funziona?**
- 7. Consolidamento e/o mantenimento.**
- 8. Seguire il mieloma: un monitoraggio trasparente.**
- 9. Recidiva: è necessario modificare il trattamento?**
- 10. Nuove sperimentazioni cliniche: come trovarle.**

Visitate **10steps.myeloma.org** per conoscere meglio questa malattia e la sua diagnosi e scoprire un passo alla volta quali sono i test, i trattamenti, le terapie di supporto e le sperimentazioni cliniche più efficaci.

L'International Myeloma Foundation (IMF) vi invita a esplorare a fondo con il vostro specialista le problematiche mediche di questa malattia. L'IMF è qui per mettere a vostra disposizione gli strumenti necessari per comprendere e affrontare al meglio il mieloma. Visitate la pagina web dell'IMF www.myeloma.org oppure contattate la InfoLine dell'IMF +1 818-487-7455, per ricevere dai nostri esperti le risposte ai vostri dubbi e domande. L'IMF è qui per aiutarvi.



12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 USA

Telefono:

+ 1 800-452-2873
(Stati Uniti e Canada)

+1 818-487-7455
(tutto il mondo)

Fax: +1 818-487-7454

TheIMF@myeloma.org

myeloma.org