



## **PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO PER IL PAZIENTE CON MIELOMA MULTIPLO**

**A cura del Gruppo di Studio sul Mieloma Multiplo**

**Partecipanti:**

Fabio Ardizzone, Vincenzo Arena, Anna Baraldi, Marilena Bello', Giulia Benevolo,  
Annalisa Bernardini, Luca Besso, Alberto Biggi, Mario Boccadoro, Sara Bringhen, Riccardo Bruna,  
Giovanni Cametti, Lorenzo De Paoli, Roberto Freilone, Patrizia Falco, Francesca Gay,  
Mariella Genuardi, Mariella Grasso, Tommasina Guglielmelli,  
Alessandra Malfitano, Monia Marchetti, Massimo Massaia, Emanuela Messa,  
Maria Letizia Mosca, Maura Fabrizia Musso, Massimo Pini, Delia Rota Scalabrini,  
Alessandro Stecco, Anna Tolomeo, Antonella Vaccarino



## **OBIETTIVI:**

- Rendere omogenea il percorso diagnostico terapeutico del mieloma multiplo (MM) nei diversi centri regionali
- Personalizzare il trattamento chemioterapico secondo l'età e le condizioni generali del paziente
- Ottimizzare ed uniformare a livello regionale l'impiego delle risorse terapeutiche, in modo particolare per quanto riguarda l'utilizzo di nuovi farmaci disponibili per la terapia del mieloma multiplo.

**Nel sospetto di Mieloma Multiplo il paziente deve essere inviato in VISITA CAS presso centro ematologico di riferimento**

## **ACCERTAMENTI DA ESEGUIRE ALLA DIAGNOSI DI MIELOMA MULTIPLO**

### **Esami di laboratorio**

- Emocromo
- Creatinina
- Transaminasi
- Bilirubina totale
- Fosfatasi alcalina
- Proteine totali
- Albumina
- $\beta$ 2-microglobulina
- LDH
- PCR
- Calcio
- Fosfato
- Sodio
- Potassio

- Acido urico
- e-GFR
- Elettroforesi proteica
- Immunofissazione sierica e urinaria
- Esame urine completo
- Dosaggio IgG-IgA-IgM
- Catene leggere libere sieriche e ratio FLC
- Proteinuria di 24h
- M-proteina urine quantitativa (Bence Jones) quantificata su urine 24 ore
- PT,PTT,fibrinogeno
- NT-proBNP o BNP e troponina
- Sierologia per HBV,HCV,HIV

### **Indagini midollari**

- Biopsia osteomidollare
- Aspirato midollare per:
  - Morfologia,
  - Immunofenotipo, opzionale nei pazienti frail
  - Analisi FISH, opzionale nei pazienti frail

### **Esami strumentali**

- ECG
- Ecocardiografia secondo giudizio medico
- Indagini radiologiche :
  - RX scheletro + MRI colonna +bacino o Whole body TC/ o RMN whole body
  - TCPET se clinicamente indicata
  - Rx panoramica dentaria + visita odontostomatologica

### **Se sospetto di Amiloidosi AL:**

**Biopsia grasso periombelicale e/o biopsia su ghiandola salivare minore con tipizzazione della sostanza amiloide.**

## DEFINIZIONE DI MIELOMA SECONDO International Myeloma Working Group

Plasma cell disorder	Definition
Smouldering multiple myeloma	<p>Both criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum M protein (IgG or IgA) <math>\geq</math> 30 g/L or urinary M protein <math>\geq</math> 500 mg per 24h and/or clonal BM plasma cells 10%–60%</li> <li>• Absence of myeloma-defining events or amyloidosis</li> </ul>
Multiple myeloma	<p>Clonal BM plasma cells <math>\geq</math> 10% or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma and any one or more of the following myeloma-defining events:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypercalcaemia: serum calcium <math>&gt;</math> 0.25 mmol/L (<math>&gt;</math> 1 mg/dL) higher than the upper limit of normal or <math>&gt;</math> 2.75 mmol/L (<math>&gt;</math> 11 mg/dL)</li> <li>- Renal insufficiency: CrCl <math>&lt;</math> 40 mL/min or serum creatinine <math>&gt;</math> 177 <math>\mu</math>mol/L (<math>&gt;</math> 2 mg/dL)</li> <li>- Anaemia: haemoglobin value of <math>&gt;</math> 20g/L below the lower limit of normal or a haemoglobin value <math>&lt;</math> 100 g/L</li> <li>- Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT or PET-CT</li> </ul> </li> <li>• Any one or more of the following biomarkers of malignancy: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq</math> 60% clonal BM plasma cells</li> <li>- Involved/uninvolved serum-free light chain ratio <math>\geq</math> 100</li> <li>- <math>&gt;</math> 1 focal lesion on MRI studies (each focal lesion must be <math>\geq</math> 5 mm in size)</li> </ul> </li> </ul>

## STADIAZIONE

Secondo Durie & Salmon (2)
<p><b>Stadio I</b>  Hb <math>&gt;</math> 10 g/dl  Calcio sierico <math>&lt;</math> 10.5 mg/dl  Scheletro normale  IgG <math>&lt;</math> 5 g/dl o IgA <math>&lt;</math> 3 g/dl  Bence Jones proteinuria <math>&lt;</math> 4 g/24 ore</p>
<p><b>Stadio II</b>  Nessun adattamento allo stadio I e III</p>
<p><b>Stadio III</b>  Una o più delle seguenti condizioni:  Hb <math>&lt;</math> 8,5 g/dl  Calcemia <math>&gt;</math> 12 mg/dl  Più di 3 lesioni ossee  IgG <math>&gt;</math> 7 g/dl, IgA <math>&gt;</math> 5 g/dl  Bence Jones proteinuria <math>&gt;</math> 12 g/24 ore</p>
<p><b>Sottostadio</b>  A. Creatininemia <math>&lt;</math> 2 mg/dl  B. Creatininemia <math>&gt;</math> 2 mg/dl</p>

<b>Secondo International Staging System (3)</b>
<p><b><u>Stadio I</u></b> Beta2-M &lt; 3.5 mg/dl e albumina ≥ 3.5 g/dl  (sopravvivenza mediana: 60 mesi)</p>
<p><b><u>Stadio II</u></b> Beta2-M &lt; 3.5 mg/dl e albumina &lt; 3.5 g/dl <i>oppure</i> Beta2-M &gt;3.5 mg/dl e &lt; 5.5 mg/dl (sopravvivenza mediana: 44 mesi)</p>
<p><b><u>Stadio III</u></b> Beta2-M ≥ 5.5 mg/dl (sopravvivenza mediana: 29 mesi)</p>

<b>Secondo Revised-ISS (2)</b>
<p><b><u>Fattori prognostici :</u></b> <b><u>ISS stage</u></b> <b><u>iFISH:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b><u>High risk: presenza di del(17p) e/o t(4;14) e/o t(14,16)</u></b></li> <li>2. <b><u>Standard risk: non high risk</u></b></li> </ol> <p><b><u>LDH</u></b></p>
<p><b><u>Stadio I</u></b></p> <p>ISS I Standard risk citogenetico LDH normale</p>
<p><b><u>Stadio II</u></b></p> <p>No R-ISS I o III</p>
<p><b><u>Stadio III</u></b></p> <p>ISS III <b>High risk citogenetico e/o LDH elevato</b></p>

## INDICAZIONI AL TRATTAMENTO

Viene posta indicazione al trattamento per i pazienti affetti da MM che presentino uno o più dei seguenti eventi:

1. **criteri CRAB** così definiti:

- ipercalcemia calcemia  $>11$  mg/dl
- compromissione renale: creatininemia  $>2$  o clearance creatinina  $<40$  mmol/min
- anemia Hb  $<10$  gr/l o riduzione di almeno 2 gr rispetto al limite inferiore di normalità
- lesioni ossee uno o più lesioni litiche su RX Sistemica ossea ,TC low-dose o TC-PET

2. **biomarkers di malignità** identificati dall'IMWG così definiti:

- plasmacellule monoclonali midollari  $>60\%$
- $>1$  lesione ossea focale di dimensioni maggiori di 5 mm con MRI
- Involved:uninvolved FLC ratio  $\geq 100$

## CRITERI DI RISPOSTA secondo IMWG 2011

Response subcategory	Response criteria
Molecular CR	CR plus negative ASO-PCR, sensitivity $10^{-5}$
Immunophenotypic CR	Stringent CR plus Absence of phenotypically aberrant PCs (clonal) in BM with a minimum of 1 million total BM cells analysed by multiparametric flow cytometry (with > 4 colours)
Stringent CR	CR as defined below plus Normal FLC ratio and Absence of clonal PCs by immunohistochemistry or 2- to 4-colour flow cytometry
CR	Negative immunofixation on the serum and urine and Disappearance of any soft tissue plasmacytomas and $\leq 5\%$ PCs in BM
VGPR	Serum and urine M protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or $\geq 90\%$ reduction in serum M protein plus urine M protein level < 100 mg per 24 h
PR	$\geq 50\%$ reduction of serum M protein and reduction in 24h urinary M protein by $\geq 90\%$ or to < 200 mg per 24 h If the serum and urine M protein are unmeasurable, a $\geq 50\%$ decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M protein criteria If serum and urine M protein are unmeasurable, and serum-free light assay is also unmeasurable, $\geq 50\%$ reduction in PCs is required in place of M protein, provided baseline BM PC percentage was $\geq 30\%$ In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size of soft tissue plasmacytomas is also required
Progressive disease	Increase of 25% from lowest confirmed response value in one of the following criteria: Serum M protein (absolute increase must be $\geq 0.5$ g/dL) Serum M protein increase $\geq 1$ g/dL, if the lowest M component was $\geq 5$ g/dL Urine M protein (absolute increase must be $\geq 200$ mg/24 h)

## CRITERI DI RISPOSTA secondo IMWG 2016

Response subcategory	Response criteria
IMWG MRD negativity criteria	
Sustained MRD-negative	MRD-negative in the marrow (next-generation flow and/or NGS) and by imaging as defined below, confirmed one year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (e.g. MRD-negative at 5 years)
Flow MRD-negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by next-generation flow cytometry on BM aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in MM (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in $10^5$ nucleated cells or higher
Sequencing MRD-negative	Absence of clonal plasma cells by NGS on BM aspirates in which presence of a clone is defined as less than two identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of BM aspirates using the Lymphosight <sup>®</sup> platform (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in $10^5$ nucleated cells or higher
Imaging + MRD-negative	MRD-negative as defined by next-generation flow cytometry or NGS plus Disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET-CT or decrease to < mediastinal blood pool SUV or decrease to less than that of surrounding normal tissue

## TRATTAMENTO DEL MIELOMA MULTIPO

Il GIC sulla base dei dati relativi agli esami di stadiazione definirà il piano di trattamento sulla base dei protocolli in vigore verificandone l'aderenza al PDTA o eventualmente riportando in chiaro nel verbale eventuali deviazioni indotte da situazioni particolari.

## TERAPIA DI PRIMA LINEA IN PAZIENTI CANDIDABILE A TRAPIANTO AUTOLOGO

### INDUZIONE STANDARD :

- **VTD 4/6 cicli ( schema Rosinol )**

**Velcade**                      **1.3 mg/mq**    **SC**    **gg 1, 4, 8, 11 ogni 28 giorni**

**Thalidomide**                      **50 mg/die OS g 1-14**  
                                                  **100 mg/die OS g 15-28**  
                                                  **200 mg/die OS dal g 28 in continuo**

**Desametasone**                      **40 mg**            **OS**    **gg 1-->4 , 8-->11 ogni 28 giorni**

4/6 cicli complessivi ogni 28 giorni

- **MOBILIZZAZIONE**

#### **CY + AFERESI**

**Ciclofosfamide**                      **2-3 g/m<sup>2</sup>**            **EV**    **giorno 0**

**Metilprednisolone**                      **125 mg** **EV**    **giorno 0 e giorno 1**



G-CSF 5-10mcg/Kg SC dal giorno 5  
sino al termine delle aferesi,  
consentito uso del **plerixafor**

Staminoaferesi e criopreservazione gg 10, 11 e 12.

- Minimo  $4 \times 10^6$  Kg max  $12 \times 10^6$ , suddiviso in due sacche + back up

## TRAPIANTO AUTOLOGO

**Tutte le procedure trapiantologiche devono essere discusse in GIC.**

**Trapianto singolo o doppio secondo modalità del centro.**

**Il doppio trapianto autologo da valutare nei pazienti ad alto rischio-R-ISS (discussione GiC)**

**Se doppio:** procedura ripetuta a distanza di 12 – 16 settimane

- **MEL 200**

Melphalan\* 200 mg/m<sup>2</sup> EV giorno - 2

Reinfusione cellule staminali giorno 0

G-CSF 5ng/Kg SC giorno 3

\*Da valutare riduzione di dose del Melphalan nei soggetti con insufficienza renale

## MANTENIMENTO POST TRAPIANTO

**Mantenimento con Lenalidomide 10 mg /die gg 1-28 con cicli di 28 giorni**

Mantenimento con Thalidomide 50/100 mg/die (648) secondo tolleranza  
(in casi selezionati da valutare in discussione GIC)

**Mantenimento con farmaci diversi da talidomide/lenalidomide  
da valutare in discussione GIC.**

## TERAPIA DI PRIMA LINEA IN PAZIENTI NON CANDIDABILI A TRAPIANTO FRAILTY SCORE

[www.myelomafraailtyscorecalculator.net](http://www.myelomafraailtyscorecalculator.net)

FIT (SCORE = 0)

UNFIT /INTERMEDIATE-FITNESS (SCORE = 1)

FRAIL (SCORE  $\geq$  2)

### PAZIENTE FIT / UNFIT

- **VMP**

Melphalan	9 mg/m <sup>2</sup>	OS	dal giorno 1 al giorno 4
Prednisone	60 mg/m <sup>2</sup>	OS	dal giorno 1 al giorno 4
Velcade	1,3 mg/m <sup>2</sup>	SC	gg: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 cicli 1-4

gg: 1, 8, 22, 29 per i cicli 5-9

9 cicli ripetuti ogni 42 giorni

- **VMP (settimanale 648)**

Melphalan	9 mg/m <sup>2</sup>	OS	dal giorno 1 al giorno 4
Prednisone	60 mg/m <sup>2</sup>	OS	dal giorno 1 al giorno 4
Velcade	1,3 mg/m <sup>2</sup>	SC	gg: 1, 8, 15, 22

9 cicli ripetuti ogni 35 giorni

- **RD**

Lenalidomide 25 mg/die OS gg 1-21 ogni 28 giorni

Desametasone 40 mg OS gg 1, 8,15, 22 ogni 28 giorni

Fino a recidiva/progressione o tossicità

- **MPT**

Melphalan 0.25 mg/Kg OS dal giorno 1 al giorno 4

4 mg/m<sup>2</sup> OS dal giorno 1 al giorno 7

Prednisone 2 mg/Kg OS dal giorno 1 al giorno 4

40 mg/m<sup>2</sup> OS dal giorno 1 al giorno 7

Talidomide 100 mg/die OS in continuo

12 Cicli ripetuti ogni 6 settimane

## **TRATTAMENTO DEL MIELOMA RECIDIVATO**

Trattamento del mieloma recidivato se criteri CRAB o raddoppio della M Component in un tempo  $\leq 2$  mesi.

La terapia di salvataggio si basa sull'impiego sequenziale dei farmaci attualmente disponibili.

La scelta dello schema terapeutico più appropriato viene effettuata dal medico in considerazione delle precedenti terapie effettuate dal paziente, delle sue condizioni cliniche generali, sull'evidenza di pregressa chemio-resistenza o pregresse tossicità (valutazione del rapporto sicurezza-efficacia).--

> **discussione GIC.**

## TERAPIA DI SECONDA LINEA

### Paziente FIT / UNFIT

- **K(Kyprolis)-RD**

Carfilzomib 27 mg/mq\* EV cicli 1-12 gg 1-2 8-9-15-16  
 EV cicli 13-18 gg 1-2-15-16  
 (1° ciclo g1-2 dose 20mg/mq)

Lenalidomide 25 mg/die OS gg 1-21 ogni 28 giorni

Desametasone 40 mg OS gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni

Len-dex fino a recidiva/progressione o tossicità

Carfilzomib dopo il 18° ciclo può essere continuato a discrezione medica

- **DARATUMUMAB-VD**

Daratumumab 16 mg/kg EV Ciclo 1-3: gg 1-8-15  
 EV Ciclo 4-8 g1  
 EV Ciclo 9+ g1

**Ciclo1-8→cicli di 21 giorni**

**Ciclo 9+ →until progression→ cicli di 28 giorni**

Velcade 1,3 mg/mq SC gg 1-4-8-11

**8 cicli →cicli di 21 giorni**

Desametasone 20 mg OS gg 1,2,4,5,8,9,11,12

• **DARATUMUMAB- RD**

Daratumumab 16 mg/kg	EV Ciclo 1-2 giorni 1,8,15,22
	EV Ciclo 3-6 giorni 1 e 15
	EV Ciclo 7+ giorno 1
Lenalidomide 25 mg	OS gg 1-21
Desametasone 40 mg	OS gg 1,8,15,22 (20 mg se >75 anni)

Cicli di 28 giorni fino a progressione

• **ELOTUZUMAB (Empliciti) – RD**

Elotuzumab	10 mg/Kg	EV gg 1,8,15,22 ciclo 1 e ciclo 2 gg 1,15 ciclo 3
Lenalidomide	25 mg/die	OS
*Desametasone	28 mg	OS gg 1,8,15,22 del ciclo 1 e ciclo 2 e gg 1 -15

Cicli di 28 giorni

**\*Dal ciclo 3 somministrata da 3 a 24 ore prima dell'infusione 40 mg nei giorni 8-22.**

**→criteri di eleggibilità: recidiva di malattia non aggressiva.**

• **RD**

Lenalidomide	25 mg/die	OS	gg 1-21 ogni 28 giorni
Desametasone	40 mg	OS	gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni

Fino a recidiva/progressione o tossicità

- **VD**

Bortezomib	1.3 mg/mq	SC	gg 1, 4, 8, 11
Desametasone	20 mg	OS	gg 1-2, 4-5, 8-9, 11-12

8 cicli da 21 giorni

- **KD**

Carfilzomib	56 mg/mq	EV	gg 1-2-8-9-15-16
-------------	----------	----	------------------

(solo 1° ciclo g1- g2 20mg/mq)

Desametasone	20 mg	OS	gg 1,2,8,9,15,16,22,23
--------------	-------	----	------------------------

Cicli di 28 giorni

Fino a recidiva/progressione o tossicità

→ Se durata di remissione > 18 mesi **VALUTARE IN SEDE GIC medesimo ritrattamento**

→ Nei pazienti candidabili a trapianto che non hanno eseguito trapianto autologo in I linea valutarne esecuzione in seconda linea di tale trattamento previa discussione GIC.

→ **TRAPIANTO ALLOGENICO** può essere presa in considerazione l'opzione del trapianto allogenico preferibilmente nell'ambito di studio clinico controllato in presenza di familiare o MUD HLA identico, in pazienti ad alto rischio (R-ISS).

### **TERAPIA DALLA TERZA LINEA PAZIENTI FIT/UNFIT:**

- **POMALIDOMIDE (IMNOVID) -DESAMETASONE**

POMALIDOMIDE	4 mg/die	OS	gg 1-21 ogni 28 giorni
Desametasone	40 mg	OS	gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni

Fino a recidiva/progressione o tossicità

- **DARATUMUMAB (DARZALEX)** EV 16mg/Kg

-settimane dalla 1 alla 8 → infusione settimanale (totale 8 dosi)

-settimane dalla 9 alla 24 → ogni 2 settimane (totale 8 dosi)

-settimana dalla 25 fino a progressione → ogni 4 settimane

- **BVD ( 648)**

Bendamustina 70 mg/m<sup>2</sup> EV gg 1, 8

Bortezomib 1.3 mg/mq SC gg 1, 4, 8, 11 primi 2 cicli  
poi 1, 8, 15, 22

Desametasone 20 mg OS gg 1-2, 4-5, 8-9, 11-12 primi 2 cicli  
poi 1, 8, 15, 22

- **PAD (in label)**

**Velcade 1.3 mg/mq SC gg 1, 4, 8, 11 ogni 4 settimane**

**Adriamicina liposomiale 20 mg/mq EV gg 1 e 4 ogni 4 settimane**

Desametasone 40 mg OS gg 1-4, 8-11, 15-18 ogni 4 sett.  
per il primo ciclo, quindi gg 1-4 ogni 4  
settimane nei cicli successivi

- **DT PACE**

Talidomide 100 mg/die	OS
Desametasone 40 mg/die	OS gg 1, 2, 3, 4 in bolo
Ciclofosfamide 400 mg/mq	EV gg 1, 2, 3, 4 infusione continua
Etoposide 40 mg/mq	EV gg 1, 2, 3, 4 infusione continua
Cisplatino 10 mg/mq	EV gg 1, 2, 3, 4 infusione continua

- **DCEP**

Ciclofosfamide 400 mg/mq	EV gg 1, 2, 3, 4 infusione continua
Etoposide 40 mg/mq	EV gg 1, 2, 3, 4 infusione continua
Cisplatino 10 mg/mq	EV gg 1, 2, 3, 4 infusione continua
Desametasone 40 mg/die	EV gg 1, 2, 3, 4 bol

- **Ciclofosfamide a dosi intermedie**

Ciclofosfamide	1.2 g/m <sup>2</sup> o 0,8 g/m <sup>2</sup>	EV	giorno 1, 3
Metilprednisolone	125 mg	EV	giorno 1, 3
Metilprednisolone	125 mg	IM	giorno 2, 4
Cicli ripetuti ogni mese per 6 mesi			



- **MEL ev a Basse Dosi**

Melphalan                    20- 30 mg tot                    EV    giorno 1

Metilprednisolone        125 mg                    EV    giorno 1

Prednisone                    100 mg                    OS    gg 2, 3 e 4

Cicli ripetuti ogni 2-3 mesi fino a progressione

OS a giorni alterni

***PAZIENTE FRAIL va attentamente discusso in GIC***

**PRIMA LINEA**

- **RD (in label, monitorata AIFA)--> discussione GIC**

Lenalidomide 25 mg/die                    OS    gg 1-21 ogni 28 giorni

Desametasone 20 mg                    OS    gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni

**Fino a recidiva/progressione o tossicità**

- **VMP (schema settimanale Velcade approvato in 648)→ valutare dosi ridotte melphalan e prednisone**

Melphalan                    0,18 -0,15-0,13 mg/Kg                    OS    gg 1-4

Prednisone                    2 mg/Kg                    OS    gg 1-4

Velcade                      1,3 mg/m<sup>2</sup>                      SC    gg: 1, 8, 15, 22

9 cicli ripetuti ogni 35 giorni

- **MPT** : a dosaggi ridotti

Melphalan                      0,18 -0,15-0,13 mg/Kg                      OS    gg 1-4

Prednisone                      2 mg/Kg                      OS    gg 1-4

Talidomide                      50-100 mg /die                      OS

OPPURE

Melphalan                      2 mg    a giorni alterni

Prednisone                      25 mg    a giorni alterni

Talidomide                      50 mg / 100 mg

- **MP low-dose**

Melphalan    2 mg a giorni alterni

Prednisone 25 mg a giorni alterni

## DALLA SECONDA LINEA

Discussione GIC con attenta valutazione delle comorbidità e della qualità di vita, si suggerisce l'uso di combinazioni a due farmaci e non di triplete di terapia.

## PALLIATIVE CARE

Nei pazienti resistenti/refrattari ad alchilanti, inibitori del proteosoma, IMiDs e anticorpi monoclonali o non candidabili a terapie attive .

### ❖ MP/CP PALLIATIVE

melphalan 2 mg / ciclofosfamide 50mg OS a giorni alterni

prednisone 25 mg OS a giorni alterni

## SUPPORTIVE CARE

- Bisfosfonati: si fa riferimento alle linee guida della rete oncologica piemontese.
- Profilassi antitrombotica con eparina a basso PM e/o antiaggregante a basso dosaggio nei pazienti in trattamento con lenalidomide, thalidomide o pomalidomide
- Profilassi antivirale con aciclovir nei pazienti in trattamento con INIBITORI PROTEASOMA.
- Eritropoietina ricombinante secondo linee guida ASCO
- Fattori di crescita secondo linee guida ASCO
- Vertebroplastica in casi selezionati
- Vaccini (raccomandazioni regionali)

## RADIOTERAPIA

La radioterapia trova indicazione nel trattamento di masse extramidollari non responsive alla chemioterapia o a scopo antalgico.

Sulla base della sede ed estensione della malattia e delle condizioni generali del paziente vengono erogate dosi radioterapiche diverse, che possono andare da una dose unica, flash, di 8 Gy a una dose totale di 30 Gy, frazionata in 10 sedute.

I dati più recenti [A] suggeriscono l'adozione di 20 Gy/5 frazioni nel trattamento di lesioni vertebrali per pazienti in buone condizioni generali, in quanto il risultato a lungo termine in termini di controllo locale di malattia e di beneficio antalgico è sovrapponibile alla schedula più lunga di 30 Gy in 10 frazioni.

Un recente report mono-istituzionale [B] ha dimostrato la fattibilità e l'efficacia del trattamento radioterapico stereotassico per lesioni vertebrali senza compressione midollare, con dosi di 14-16 Gy in singola seduta. Tale approccio può essere valutato in pazienti in buone condizioni generali, con l'esigenza di avviare in tempi rapidi una nuova linea di terapia sistemica al termine del trattamento radiante.

In caso di plasmocitoma solitario si raccomanda una dose totale più elevata, sino a 40-45 Gy in frazionamento convenzionale (1.8 o 2 Gy/die).

Si consiglia una latenza di 15 giorni fra la vertebroplastica o l'intervento di neurochirurgia e la radioterapia.

## REFERENZE

1. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011; 118: 4519–4529.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–e548.
3. Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35: e418–e423.
4. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015; 100: 1254–1266.
5. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.
6. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016; 127: 2955–2962.
7. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2863–2869.
8. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015; 125: 2068–2074.

9. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117: 4691–4695.

10. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17: e328–e346.

11. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv52–iv61, 2017.

12. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011; 154: 76–103.

13. Rades D, Segedin B, Conde-Moreno AJ, et al. Radiotherapy with 4 Gy x 5 versus 3 Gy x 10 for metastatic epidural spinal cord compression: final results of the SCORE-2 trial (ARO 2009/01). *J Clin Oncol* 2016;34(6):597-602.

14. Miller JA, Balagamwala EH, Chao ST, et al. Spine stereotactic radiosurgery for the treatment of multiple myeloma. *J Neurosurg Spine* 2016; DOI:10.3171/2016.8.SPINE16412.

## **ALTRA TERAPIA**

- Bisfosfonati: si fa riferimento alle linee guida della rete oncologica piemontese.
- Profilassi antitrombotica con eparina a basso PM e/o antiaggregante a basso dosaggio nei pazienti in trattamento con lenalidomide, thalidomide o pomalidomide
- Profilassi antivirale con aciclovir nei pazienti in trattamento con INIBITORI PROTEASOMA.
- Eritropoietina ricombinante secondo linee guida ASCO
- Fattori di crescita secondo linee guida ASCO
- Vertebroplastica in casi selezionati
- Vaccini (raccomandazioni regionali)