



RETE ONCOEMATOLOGICA PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

PERCORSO DIAGNOSTICO -TERAPEUTICO PER IL PAZIENTE CON MIELOMA MULTIPLO

A cura del Gruppo di Studio sul Mieloma Multiplo:

Coordinatore: Sara Bringhen

Partecipanti:

*Baraldi Anna, Benevolo Giulia, Bernardini Annalisa, Besso Luca, Biggi Alberto,
Boccardo Mario, Bringhen Sara, Depaoli Lorenzo, Franzone Paola, Galletto Alessandra,
Genuardi Mariella, Godio Laura, Grasso Mariella, Grosso Marra Walter,
Guglielmelli Tommasina, Malfitano Alessandra, Marone Stefano, Mezzabotta Mauro,
Rota Scalabrini Delia, Ventili Giancarlo, Vitali Matteo.*

OBIETTIVI:

- Rendere omogeneo 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.

ACCERTAMENTI DA ESEGUIRE ALLA DIAGNOSI DI MIELOMA MULTIPLO

(4, 5, 6, 7)

- Emocromo
- Urea
- Creatinina
- Transaminasi
- Bilirubina totale
- Fosfatasi alcalina
- Proteine totali
- Albumina
- Siero β 2-microglobulina
- LDH
- CRP
- Calcio
- Fosfato
- Sodio
- Potassio
- Acido urico
- Clearance creatinina

- Elettroforesi proteica
- Immunofissazione sierica e urinaria
- Nefelometria per IgG-IgA-IgM
- Catene leggere libere sieriche e ratio FLC
- Proteinuria di 24h
- M-proteina urine qualitativa (Bence Jones)
- M-proteina urine quantitativa (Bence Jones) nelle urine di 24h quantificata su urine 24 ore
- PT,PTT,fibrinogeno
- NT-proBNP e troponina
- Sierologia per HBV,HCV,HIV
- Aspirato midollare per:
 - Morfologia,
 - Immunofenotipo, opzionale nei pazienti frail
 - Analisi FISH, opzionale nei pazienti frail
- Biopsia midollo osseo
- ECG
- Ecocardiografia secondo giudizio medico
- Indagini radiologiche :
 - RX scheletro + MRI colonna +bacino/ Whole body TC
 - TCPET se clinicamente indicata
 - Rx panoramica dentaria + visita odontostomatologica

Se sospetto di AL:

Colorazione rosso congo su aspirato di grasso peri-ombelicale, su biopsia ossea o su ghiandola salivare minore

DEFINIZIONE DI MIELOMA secondo International Myeloma Working Group (1)

- Presenza di Componente Monoclonale sierica / urinaria
- Infiltrazione midollare plasmacellule clonali $\geq 10\%$

STADIAZIONE

Secondo Durie & Salmon (2)	Secondo International Staging System (3)
<p>Stadio I Hb > 10 g/dl Calcio sierico < 10.5 mg/dl Scheletro normale IgG < 5 g/dl o IgA < 3 g/dl Bence Jones proteinuria < 4 g/24 ore</p>	<p>Stadio I Beta2-M < 3.5 mg/dl e albumina ≥ 3.5 g/dl (sopravvivenza mediana: 60 mesi)</p>
<p>Stadio II Nessun adattamento allo stadio I e III</p>	<p>Stadio II Beta2-M < 3.5 mg/dl e albumina > 3.5 g/dl <i>oppure</i> Beta2-M > 3.5 mg/dl e < 5.5 mg/dl (sopravvivenza mediana: 44 mesi)</p>
<p>Stadio III Una o più delle seguenti condizioni: Hb < 8,5 g/dl Calcemia > 12 mg/dl Più di 3 lesioni ossee IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl Bence Jones proteinuria > 12 g/24 ore</p>	<p>Stadio III Beta2-M ≥ 5.5 mg/dl (sopravvivenza mediana: 29 mesi)</p>
<p>Sottostadio A. Creatininemia < 2 mg/dl B. Creatininemia > 2 mg/dl</p>	

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO (1, 8)

Viene presa in considerazione 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, TC 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 2009(1)

RISPOSTA	CRITERI
CR	Negatività IF siero ed urine, scomparsa plasmocitoma se presente e plasmacellule midollari clonali <5%; Pz con malattia misurabile solo su FLC normalizzazione di FLC ratio (valore 0.26 – 1.65) in aggiunta ai criteri CR
sCR	CR + FLC ratio di norma
CR immunofenotipica	sCR + assenza di Plasmacellule midollari fenotipicamente aberranti analizzate in citofluorimetria
mCR	CR + negatività della PCR (polymerase chain reaction)
VGPR	Elettroforesi negativa con persistenza di positività all'IF o riduzione \geq del 90% della CM sierica + CM urinaria < 100 mg/24h; nei pz con malattia misurabile solo su livello sierico di FLC è richiesta una riduzione >90% fra catena coinvolta e non coinvolta
PR	Riduzione \geq 50% della CM sierica e riduzione della CM urinaria \geq 90% o < 200 mg/24h; se CM sierica ed urinaria non misurabili, \geq 50% decremento della differenza tra FLC coinvolta e non coinvolta; se CM sierica, urinaria ed FLC sierica non misurabili, \geq 50% infiltrazione plasma cellulare midollare, data una % basale \geq 30% se presenza di plasmocitoma, \geq 50% decremento delle sue dimensioni
SD	Non criteri per CR-VGPR-PR o PD

PD	<p>Aumento del 25% dal valore migliore di risposta in uno o più dei seguenti casi:</p> <p>CM sierica (incremento assoluto ≥ 0.5 g/dL o incremento CM ≥ 1 g/dL se CM iniziale ≥ 5g/dL) e/o</p> <p>CM urinaria (incremento assoluto ≥ 200 mg/24h) e/o</p> <p>solo nei pz senza livelli misurabili di CM: la differenza tra FLC coinvolta e non coinvolta deve avere incremento assoluto >10 mg/dL;</p> <p>se anche FLC non misurabili la % plasmacellule midollari deve essere $\geq 10\%$</p> <p>comparsa di ipercalcemia attribuibile a disordine plasmacellulare</p> <p>comparsa di nuove lesioni litiche, o plasmocitoma o incremento delle lesioni già esistenti</p>
-----------	--

TERAPIA DI PRIMA LINEA IN PAZIENTI CON ETA' < 65 ANNI

TRAPIANTO ALLOGENICO: in pazienti ad alto rischio, sulla base di citogenetica ed ISS, può essere presa in considerazione l'opzione del trapianto allogenico con valutazione presso centro allotrapiantologico (15, 16, 17, 18, 19, 20)

PAZIENTE CANDIDABILE A TRAPIANTO AUTOLOGO

INDUZIONE: 4/6 cicli (10, 13, 35)

- VTD (In label, monitorato AIFA per Thalidomide, schema Rosinol)

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

Thalidomide 50 mg/die per i primi 14 gg e poi incremento a 100 mg/die dal gg 15 al gg 28 poi 200 mg in continuo

Desametasone 40 mg OS gg 1→4 e 8→11 ogni 28 giorni

4 cicli complessivi ogni 28 giorni

- VD (In label, non monitorato AIFA per Velcade, non rimborsabile)

Velcade 1.3 mg/mq SC gg 1, 4, 8, 11 ogni 21 giorni

Desametasone 40 mg OS gg 1→4 e 8→11

4 cicli complessivi ogni 21 giorni

MOBILIZZAZIONE

- CY + AFERESI

Ciclofosfamide	2-3 g/m ²	EV	giorno 0 (se GFR<30 ml/min CY 2 gr mq)
Metilprednisolone	125 mg	EV	giorno 0 e giorno 1
G-CSF	5-10µg/Kg	SC	dal giorno 5 sino al termine delle aferesi, consentito uso del plerixafor
Staminoaferesi e criopreservazione			gg 10, 11 e 12. Minimo 4 x 10 ⁶ Kg, suddiviso in due sacche + back up.

TRAPIANTO (7)

- MEL 200

Melphalan	200 mg/m ²	EV	giorno - 2
Reinfusione cellule staminali			giorno 0
G-CSF	5µg/Kg	SC	giorno 3

Se doppio: procedura ripetuta a distanza di 12 – 16 settimane (11, 12)

- MEL 100

Melphalan	100 mg/m ²	EV	giorno - 2 per pazienti con GFR<40 ml min o in dialisi
-----------	-----------------------	----	---

Per pazienti con nefropatia di classe V, GFR<15 ml min consigliabile dialisi post Melphalan

Reinfusione cellule staminali			giorno 0
G-CSF	5µg/Kg	SC	giorno 3

Se doppio: procedura ripetuta a distanza di 12 – 16 settimane (11, 12)

CONSOLIDAMENTO POST TRAPIANTO (13)

- VTD (senza superare i 6 cicli totali tra induzione e consolidamento)

Velcade	1.3 mg/mq	SC	gg 1, 4, 8, 11
Thalidomide	100-200 mg/die	OS	in continuo
Desametasone	40 mg	OS	gg 1→4 e 8→11

2 cicli complessivi ogni 28 giorni

Valutare sul singolo paziente eventuale riduzione del Desametasone.

MANTENIMENTO POST TRAPIANTO (14)

Mantenimento con Thalidomide 100 mg/die (648) until PD o tossicità G1.

La durata ottimale del mantenimento non è nota.

TERAPIA DI PRIMA LINEA IN PAZIENTI CON ETA' >65 ANNI

(21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 35)

Pazienti, di età > 65 anni e ≤ 70 anni, in buone condizioni cliniche, purché dotati di normale funzionalità cardiaca, polmonare, renale ed epatica, possono essere avviati a trapianto autologo previo condizionamento con Melphalan a dosaggio ridotto 100 mg/m²

OPZIONI TERAPEUTICHE

I diversi schemi terapeutici vengono scelti in base alle caratteristiche del paziente (età, comorbidità, compliance) ed in base alla presentazione della malattia (compromissione renale, ossea)

Di seguito vengono riportati i principali schemi terapeutici utilizzabili, lo score proposto da IMWG per misurare la *frailty* del paziente anziano e la tabella di riduzione dei dosaggi farmaci.

- VMP (in label, secondo schema VISTA)

Melphalan	9 mg/m ²	OS	dal giorno 1 al giorno 4
Prednisone	60 mg/m ²	OS	dal giorno 1 al giorno 4
Velcade	1,3 mg/m ²	SC	gg: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 per i primi 4 cicli gg: 1, 8, 22, 29 per i cicli 5-9

petuti ogni 42 giorni

- MPT(in label,monitoraggio AIFA per Talidomide)

Melphalan	0.25 mg/Kg	OS	dal giorno 1 al giorno 4
Prednisone	2 mg/Kg	OS	dal giorno 1 al giorno 4
Talidomide	100 -400 mg/die	OS	in continuo

12 Cicli ripetuti ogni 6 settimane

- MPT(in label,monitoraggio AIFA per Talidomide)

Melphalan	4 mg/m ²	OS	dal giorno 1 al giorno 7
Prednisone	40 mg/m ²	OS	dal giorno 1 al giorno 7
Talidomide	100 mg/die	OS	in continuo

9 cicli ripetuti ogni 4 settimane

- MPT : a dosaggi ridotti

Melphalan	0,18 mg/Kg	OS	dal giorno 1 al giorno 4
Prednisone	2 mg/Kg	OS	dal giorno 1 al giorno 4
Talidomide	50 mg/die	OS	in continuo

ogni 4 settimane

- MP:

Melphalan	6 mg /m ²	OS	dal giorno 1 al giorno 7
Prednisone	60 mg/m ²	OS	dal giorno 1 al giorno 7

ogni 4 settimane

MYELOMA FRAILITY SCORE CALCULATOR (37)

Il sottostante link permette di calcolare la fragilità del paziente anziano affetto da mieloma identificando tre gruppi di pazienti:

FIT (score = 0)

Intermediate-fitness (score = 1)

Frail (score \geq 2)

www.myelofrailtyscorecalculator.net



Nell'anziano con insufficienza renale e valori di GFR <50 ml/min si consiglia riduzione Melphalan a 0.18 mg/kg dal giorno 1 al giorno 4.

Per schematizzare e semplificare le indicazioni terapeutiche attualmente disponibili per paziente anziano in prima linea si propone la seguente tabella:

Paziente FIT	Paziente INTERMEDIATE-FIT	Paziente FRAIL
VMP VISTA	MPT	MPT
MPT		MP

TRATTAMENTO DEL MIELOMA RECIDIVATO

(29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 38, 39)

Trattamento del mieloma recidivato se criteri CRAB o raddoppio della M Component in un tempo ≤ 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 progressa chemio-resistenza o pregresse tossicità (valutazione del rapporto sicurezza-efficacia).

Se la durata di remissione fosse superiore ai 18 mesi è consigliabile ripetere il medesimo trattamento.

Per i pazienti che non hanno effettuato l'autotrapianto in I linea e risultano eleggibili a tale procedura in prima recidiva, il trapianto autologo rappresenta la prima scelta.

In alternativa gli schemi terapeutici disponibili sono i seguenti, con la suddivisione di terapie per la II linea e per le linee successive:

II linea

- RD (in label)

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 (in label)

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

Ogni 21 giorni; se risposta dopo IV cicli, possibili altri IV cicli

- BVD (648)

Bendamustina	70 mg/m ²		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

6 cicli ogni 28 giorni

- PAD (in label)

Velcade	1.3 mg/mq	SC	gg 1, 4, 8, 11
Adriamicina liposomiale	20 mg/mq	EV	gg 1 e 4
Desametasone	40 mg	OS	gg 1-4, 8-11, 15-18 (primo ciclo) gg 1-4 (cicli successivi)

Ogni 4 settimane

Oltre la II linea

- Pom D

Pomalidomide	4mg	OS	gg1→21
Desametasone	40 mg	OS	settimanale

Fino a recidiva/progressione o tossicità

- TD (off label)

Talidomide	100 mg/die	OS	
Desametasone	40 mg	OS	gg 1-4 ogni 4 settimane oppure gg 1, 8, 15, 22

Fino a recidiva/progressione o tossicità

- DT PACE

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

- DCEP

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

- Ciclofosfamide a dosi intermedie

Ciclofosfamide	1.2 g/m ² o 0,8 g/m ²	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

Nei pazienti resistenti o non candidabili a Bortezomib, Lenalidomide, Pomalidomide o Thalidomide l'approccio è rappresentato da "palliative care".

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.

In caso di compromissione midollare o di plasmocitoma solitario la dose totale è di 45 Gy in 15-20 sedute.

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

ALTRA TERAPIA

- Bisfosfonati: si fa riferimento alle linee guida della rete oncologica piemontese già in uso. (36)
- 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 Bortezomib
- Eritropoietina ricombinante secondo linee guida ASCO
- Fattori di crescita secondo linee guida ASCO
- Vertebroplastica in casi selezionati

Bibliografia

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 23:3-9, 2009
2. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36(3):842-54, 1975
3. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23:3412-3420, 2005
4. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2001. *Br J Haematol* 154:32-75, 2011
5. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 23:215-224, 2009
6. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendation for standard investigative workup: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 117:4701-4705, 2011
7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 87:78-88, 2012
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538-48
9. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010; 376:2075-85
10. Rosinol L, Cibeira MT, Mateos MV, et al. A phase III PETHEMA/GEM study of induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: superiorità of VTD (Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone) over TD and VB-MCP/VBAD plus Bortezomib. *Blood* 2010; 116:abstract 307.

11. Attal M, Harousseau JL, Facon T et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Eng J Med* 2003;349:2495-502
12. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2434-41
13. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide and dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy following autologous hematopoietic stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012;120:9-19
14. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012;119:7-15
15. 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 May 1;107(9):3474-80. Epub 2006 Jan 5.
16. Bruno B, Rotta M, Patriarca F et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*. 2007 Mar 15;356(11):1110-20.
17. Rosiñol L, Pérez-Simón JA, Sureda A et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2008 Nov 1;112(9):3591-3.
18. Lokhorst HM, van der Holt B, Cornelissen JJ et al. Donor versus no-donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON-50 multiple myeloma study. *Blood*. 2012 Jun 28;119(26):6219-25
19. Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 1;29(22):3016-22. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2011 Sep 20;29(27):3721.
20. Krishnam A, Pasquini M, Logan B, et al. Tandem autologous versus single autologous transplantation followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with multiple myeloma: results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) 0102 Trial. *Lancet Oncol* 2011;12:1195-203
21. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the management, treatment, and supportive care of patients with

- myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014 Feb 20; 32(6)
22. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17
 23. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:5101-9
 24. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol* 2014;32:634-40
 25. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112:3107-14
 26. Facon T, Mary J, 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. *Lancet* 2007;370:1209-18
 27. 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 Oct 27;118(17):4519-29.
 28. Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*. 2013 Jun;98(6):980-7.
 29. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-98.
 30. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: Combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892-901.
 31. Offidani M, Corvatta L, Marcacci L, et al. Efficacy and tolerability of bendamustine, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed-refractory multiple myeloma: a phase II study. *Blood Cancer J* 2013;3:e162.

32. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of Lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:2147-52.
33. Richardson PG et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood* 2014;123(12):1826-1832.
34. San Miguel JF et al. Patient Outcomes By Prior Therapies and Depth Of Response: Analysis Of MM-003, a Phase 3 Study Comparing Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone (POM + Low-Dex) Vs High-dose Dexamethasone (HiDex) in: Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *ASH 2013 Annual Meeting*,122:abstract 686.
35. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011, May;12(5):431-40.
36. Raccomandazioni per l'utilizzo dei Bifosfonati nei pazienti oncologici.
<http://www.reteoncologica.it/area-operatori/osteonecrosi-dei-mascellari-onj/185-documenti-e-slide?limit=3&start=3>.
37. 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 Mar 26;125(13):2068-7
38. Lazzarino M, Corso A, Barbarano L, et al. DCEP (dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin) is an effective regimen for peripheral blood stem cell collection in multiple myeloma. *Bone Marrow transplant* 2001;28:835-9.
39. Gerrie AS, Mikhael JR, Cheng L et al. DTPACE as salvage therapy for aggressive or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2013;161:802-10