

haematologica

b

ISSN 1592-8721
educational edition

Volume 88
Supplement no. 8
April 2003

Published by the
Ferrata-Storti
Foundation,
Pavia, Italy

s8

La terapia del mieloma multiplo

Linee guida di SIE, SIES, GITMO

Guest Editor: Sante Tura

editorial board

editor-in-chief

Mario Cazzola (Pavia)

deputy editors

Carlo Brugnara (Boston), Francesco Lo Coco (Roma), Paolo Rebulla (Milano), Gilles Salles (Lyon),
Jordi Sierra Gil (Barcelona), Vicente Vicente Garcia (Murcia)

scientific societies committee

Michele Baccarani (Bologna, Italian Society of Hematology), Maria Benedetta Donati (Santa Maria Imbaro, Italian Society of Hemostasis and Thrombosis), Gianluca Gaidano (Novara, Italian Society of Experimental Hematology), Momcilo Jankovic (Monza, Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology), Fernando Martinez Brotons (Barcelona, Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis), Ciril Rozman (Barcelona, Spanish Association of Hematology and Hemotherapy)

consulting editors

Adriano Aguzzi (Zürich), Claudio Anasetti (Seattle), Justo Aznar Lucea (Valencia), Carlo L. Balduini (Pavia), Yves Beguin (Liège), Javier Battle Fonrodona (A Coruña), Marie Christine Béné (Vandoeuvre Les Nancy), Dina Ben-Yehuda (Jerusalem), Mario Boccadoro (Torino), David T. Bowen (Dundee), Juan A. Bueren (Madrid), Dario Campana (Memphis), Marco Cattaneo (Milano), Michele Cavo (Bologna), Thérèse L. Coetzer (Johannesburg), Francesco Dazzi (London), Valerio De Stefano (Roma), Judith Dierlamm (Hamburg), Ginés Escolar Albadalejo (Barcelona), Elihu H. Estey (Houston), J.H. Frederik Falkenburg (Leiden), Lourdes Florensa (Barcelona), Jordi Fontcuberta Boj (Barcelona), Renzo Galanello (Cagliari), Paul L. Giangrande (Oxford), Paolo G. Gobbi (Pavia), Lawrence T. Goodnough (St. Louis), Rosangela Invernizzi (Pavia), Sakari Knuutila (Helsinki), Mario Lazzarino (Pavia), Ihor R. Lemischka (Princeton), Franco Locatelli (Pavia), Gabriel Márquez (Madrid), Estella Matutes (London), Cristina Mecucci (Perugia), Charlotte Niemeyer (Freiburg), Ulrike Nowak-Göttl (Münster), Alberto Orfao (Salamanca), Antonio Páramo (Pamplona), Stefano A. Pileri (Bologna), Giovanni Pizzolo (Verona), Susana Raimondi (Memphis), Alessandro Rambaldi (Bergamo), Vanderson Rocha (Paris), Guillermo F. Sanz (Valencia), Jerry L. Spivak (Baltimore), Alvaro Urbano-Ispizua (Barcelona), Elliott P. Vichinsky (Oakland), Giuseppe Visani (Pesaro), Neal S. Young (Bethesda)

editorial office

Luca Arcaini, Gaetano Bergamaschi, Luca Malcovati, Igor Ebuli Poletti, Paolo Marchetto, Michele Moscato, Lorella Ripari, Vittorio Rosti, Rachel Stenner

official organ of

AEHH (Spanish Association of Hematology and Hemotherapy)
AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology)
SETH (Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis)
SIE (Italian Society of Hematology)
SIES (Italian Society of Experimental Hematology)
SISST (Italian Society for Studies on Hemostasis and Thrombosis)

Direttore responsabile: Prof. Edoardo Ascari; Autorizzazione del Tribunale di Pavia n. 63 del 5 marzo 1955.
Editing: Mikimos - Medical Editions via gen. C.A. Dalla Chiesa 22, Voghera, Italy
Printing: Tipografia PI-ME via Vigentina 136, Pavia, Italy

Printed in April 2003



Associated with USPI, Unione Stampa Periodica Italiana.
Premiato per l'alto valore culturale dal Ministero dei Beni Culturali ed Ambientali

Haematologica is sponsored by educational grants from the following institutions and companies



IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy



University of Pavia, Italy

José Carreras International Leukemia Foundation

information for authors, readers and subscribers

Haematologica (print edition, ISSN 0390-6078) publishes peer-reviewed papers across all areas of experimental and clinical hematology. The journal is owned by a non-profit organization, the Ferrata Storti Foundation, and the way it serves the scientific community is detailed online: <http://www.haematologica.org/main.htm> (journal's policy).

Papers should be submitted online: <http://www.haematologica.org/submission>. For the time being the journal considers also papers submitted via surface mail (Editorial Office, Haematologica, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy) or as attachments to email messages (office@haematologica.org). However, these submission modalities are discouraged and will be abolished shortly.

Haematologica publishes **editorials, research papers, decision making & problem solving papers, review articles and scientific letters**. Manuscripts should be prepared according to the **Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals**, prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and fully available online (<http://www.icmje.org>). Additional information is available online: <http://www.haematologica.org/instructions.htm> (instructions to authors).

Additional papers may be considered for the purely online journal (Haematologica on Internet, ISSN 1592-8721). Because there are no space constraints online, Haematologica on Internet will publish several items deemed by peer review to be scientifically sound and mainly useful as educational papers. These will include case reports, irreplaceable images, educational material from scientific meetings, meeting abstracts, and letters to the Editor.

Galley Proofs and Reprints. Galley proofs should be corrected and returned by email, fax or express delivery within 72 hours. Minor corrections or reasonable additions are permitted; however, excessive alterations will require editorial re-evaluation and will be possibly charged to the authors. Papers accepted for publication will be printed without cost. The cost of printing color figures will be communicated upon request. Preprints may be ordered at cost by returning the appropriate form sent by the Publisher.

Transfer of Copyright and Permission to Reproduce Parts of Published Papers. Authors will grant copyright of their articles to the Ferrata Storti Foundation. No formal permission will be required to reproduce parts (tables or illustrations) of published papers, provided the source is quoted appropriately and reproduction has no commercial intent. Reproductions with commercial intent will require written permission and payment of royalties.

Haematologica is published in two printed editions: International (worldwide except Spain, Portugal and Latin Americas) and Spanish (in Spain, Portugal and Latin Americas). Detailed information about subscriptions is available online: <http://www.haematologica.org/subscribe.htm> (subscriptions). While access to the online journal is free, online access to additional items of the website <http://www.haematologica.org/> will require either institutional or personal subscription. Rates of the International edition for the year 2003 are as following:

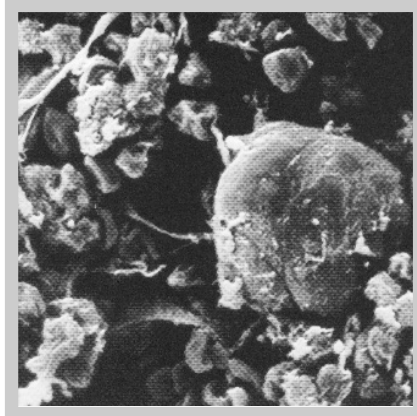
	<i>Institutional</i>	<i>Personal</i>
Print edition and full access to the online journal plus additional items of haematologica.org	Euro 350	Euro 150
Full access to the online journal plus additional items of haematologica.org	Euro 350	Euro 75

To subscribe to the International edition, please visit our web site <http://www.haematologica.org/subscribe.htm> or contact: Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.531182, fax +39.0382.27721, E-mail office@haematologica.org). To subscribe to the Spanish print edition, please contact: Ediciones Doyma SA, Travesera de Gracia, 17-21, 08021 Barcelona, Spain (phone +34.3.4145706, fax +34.3.414-4911, E-mail: doyma@doyma.es).

Advertisements. Contact the Advertising Manager, Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.531182, fax +39.0382.27721, E-mail: mikimos@haematologica.org).

Disclaimer. Whilst every effort is made by the publishers and the editorial board to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appears in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles or advertisements herein are the responsibility of the contributor or advisor concerned. Accordingly, the publisher, the editorial board and their respective employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Whilst all due care is taken to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that new methods and techniques involving drug usage, and described within this journal, should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

Haematologica (ISSN 1592-8721) is an educational journal of hematology that publishes several items, including educational material from scientific meetings and meeting abstracts. The reader is advised that these items are peer reviewed by the meeting organizers and not by the journal's editorial staff. Accordingly, the guest editors and scientific committees concerned are entirely responsible for the quality of peer review. Although Haematologica (ISSN 1592-8721) is primarily an online journal, educational material from scientific meetings and meeting abstracts may also appear in print supplements.



La terapia del mieloma multiplo

LINEE GUIDA SIE, SIES e GITMO

Guest Editor: Sante Tura

La terapia del mieloma multiplo

LINEE GUIDA SIE, SIES e GITMO

Guest Editor: Sante Tura

2003; vol. 88; supplement no. 8 - April 2003
(indexed by Current Contents/Life Sciences and in Faxon Finder and Faxon XPRESS, also available on diskette with abstracts)
<http://www.haematologica.org/>

Presentazione <i>Sante Tura</i>	1
Metodologia dell'evidenza e del consenso per le linee-guida <i>Giovanni Barosi, Monia Marchetti, Giuseppe Longo</i>	2
Raccomandazione per la terapia convenzionale e ad alte dosi <i>Mario Boccardo</i>	5
Raccomandazioni per il trapianto allogenico <i>Michele Cavo</i>	8
Raccomandazioni per l'uso dell'interferone <i>Massimo Massaia</i>	12
Raccomandazioni per la terapia del mieloma refrattario e recidivato <i>Paolo Corradini</i>	15
Raccomandazioni per la terapia di supporto: eritropoietina, difosfonati e profilassi anti-infettiva <i>Patrizia Tosi</i>	19
Raccomandazioni per il trattamento delle complicanze: amiloidosi, insufficienza renale e sindrome da iperviscosità <i>Giampaolo Merlini</i>	23



Presentazione e criteri diagnostici

GIOVANNI BAROSI, SANTE TURA

Presentiamo le linee guida della terapia del mieloma multiplo. Le tre società ematologiche SIE, SIES e GITMO ci hanno incaricato di preparare queste linee guida utilizzando la stessa metodologia impiegata nella compilazione di quelle delle mielodisplasie presentate lo scorso anno e pubblicate nel fascicolo di dicembre 2002 di *Haematologica*.

Le linee guida si basano sulla evidenza che emerge dall'esame della letteratura e sul consenso di un gruppo di Esperti ematologi italiani scelti tenendo conto della loro competenza scientifica.

Le linee guida del mieloma multiplo non comprendono le gammopatie monoclonali di incerto significato mentre si estendono al plasmocitoma solitario osseo e extraosseo e alla patologia correlata al mieloma quale l'amiloidosi. Il lavoro del gruppo porta alla identificazione di raccomandazioni di grado più o meno elevato in funzione dell'evidenza della letteratura e del grado di consenso raggiunto dal gruppo degli Esperti.

La presentazione attuale alla comunità scientifica italiana è forzosamente non omnicomprensiva di quanto verrà pubblicato, mi auguro, su *Haematologica in extenso* in lingua inglese entro l'anno.

I Relatori sono coloro i quali hanno fatto parte del gruppo degli Esperti.

La Dott.ssa Monia Marchetti e il Dr. Giuseppe Longo hanno collaborato in modo insostituibile alla realizzazione del progetto.

La Dompè-Biotec per la seconda volta ha accettato l'oneroso impiego di rendere possibile la stesura delle linee guida per la terapia di importanti emopatie.

Giovanni Barosi ed io, responsabili scientifici di questo progetto, ci auguriamo che il frutto del nostro impegno sia accolto da tutti i Colleghi ematologici clinici e sia Loro utile nel quotidiano lavoro.

Corrispondenza: Prof. Sante Tura, Dipartimento di Ematologia e Oncologia Medica, Università di Bologna, Policlinico S. Orsola, Bologna. E-mail: tura@med.unibo.it

Criteri diagnostici

Sono molti i criteri proposti per formulare la diagnosi di mieloma multiplo riportati in letteratura. Il gruppo di Esperti invitati a compilare le linee guida di questa malattia ha unanimemente accolto queste definizioni.¹

Il mieloma multiplo è una malattia caratterizzata dalla presenza di una componente monoclonale nel siero e nelle urine e/o da lesioni litiche rilevabili con radiografia e da una percentuale di plasmacellule nel midollo osseo superiore al 10%.^{2,3}

Il plasmacitoma osseo definito dalla BCCA è stato fatto proprio dagli Esperti. Esso è un tumore plasmacellulare documentato alla biopsia di una unica lesione litica più una percentuale di plasmacellule nel midollo inferiore al 10% con o senza presenza di componente M nel siero e/o nelle urine.

Inoltre si è ritenuto di accogliere i suggerimenti di Bladè⁴ per definire il mieloma refrattario come un mieloma la cui componente M non si riduce, dopo terapia, di almeno il 25% e/o si associa ad un aumento delle dimensioni delle lesioni ossee e/o presenta nuove aree osteolitiche e/o sviluppa ipercalcemia non attribuibile ad altre cause.

Infine, viene poi definita la ricaduta come un evento che comporta la ricomparsa nel siero e/o nell'urina della componente M almeno in due esami consecutivi e/o la ricomparsa di oltre il 5% di plasmacellule nel midollo osseo e/o la comparsa di nuove lesioni litiche e/o l'aumento delle aree litiche pre-esistenti e/o la comparsa di ipercalcemia senza una causa identificabile.⁴

Bibliografia

1. Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, Liberato NL, Locatelli F, Marchetti M, Morra E, Rebulli P, Visani G, Tura S. Evidence- and consensus-based guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica* 2002;87: 1286-306.
3. Greipp PR. Advances in the diagnosis and management of myeloma. *Semin Hematol.* 1992;29:24-45.
4. Traynor AE, Noga SJ; NCCN Multiple Myeloma Practice Guidelines Panel. NCCN: Multiple myeloma. *Cancer Control* 2001;8:78-87.
4. Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998;102: 1115-23.

La metodologia dell'evidenza e del consenso per le linee guida

GIOVANNI BAROSI,^a MONIA MARCHETTI,^a GIUSEPPE LONGO^b

^aLaboratorio di Informatica Medica, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; ^bDipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Medicina Interna ed Ematologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

Le linee-guida sono raccomandazioni prodotte mediante metodo sistematico allo scopo di assistere le decisioni di medici e pazienti relativamente all'appropriatezza delle terapie in specifiche situazioni cliniche. La raccomandazione è un categoria prescrittiva di comportamento meno rigida degli standards, che sono vincoli procedurali o di misura per ogni circostanza, ma più rigida delle opzioni, che elencano solo le possibilità decisionali. La forza delle raccomandazioni contenute nelle linee-guida deriva dal metodo di produzione e dall'auto-revolezza degli esperti che le producono.

Il progetto linee-guida per la terapia del mieloma multiplo (MM) è nato con l'avvallo della Società Italiana di Ematologia (SIE), della Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES) e del Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) e si è proposto lo sviluppo di raccomandazioni che avessero la forza dell'evidenza e del consenso degli esperti. Il progetto è stato condotto con un processo a molte fasi.

Organizzazione. Lo sviluppo delle linee-guida per la terapia del MM ha previsto la costituzione di un Comitato di Coordinamento (con il compito di organizzare, coordinare e fornire i principi metodologici delle linee-guida) e di una giuria di 7 esperti, ricercatori e clinici scientificamente e professionalmente coinvolti nella cura del MM.

Strutturazione del campo decisionale. La terapia del MM è un campo decisionale molto complesso: per risolverne la complessità il problema è stato strutturato in domande di tre categorie: orientate al paziente, orientate alle strategie terapeutiche, orientate alla gestione sanitaria della malattia (Tabella 1).

Revisione sistematica della letteratura. La revisione sistematica della letteratura è una tecnica scientifica efficiente per identificare e sintetizzare l'evidenza sull'efficacia degli interventi terapeutici. Essa valuta la generalizzabilità e la consistenza dei risultati della ricerca clinica e esplora le inconsistenze dei dati. Il Comitato di Coordinamento ha raccolto l'evidenza disponibile per rispondere ad ogni domanda e si è proposto di assicurare il massimo di copertura degli studi di qualità usando un insieme standard di filtri di

ricerca per identificare: linee-guida, meta-analisi e revisioni sistematiche; studi clinici controllati e randomizzati; studi osservazionali. Allo scopo di minimizzare i bias ed assicurare una copertura adeguata della letteratura rilevante, la ricerca della letteratura ha usato varietà di fonti: Cochrane Library, Embase, Medline ed Internet. È stata fatta inoltre una ricerca esaminando le referenze bibliografiche negli articoli e fonti addizionali specifiche per l'argomento di revisione. Essendo quello del MM un argomento in rapido sviluppo, è stato posto un limite di 20 anni nella ricerca. Ogni lavoro è stato valutato usando i criteri dello *Scottish Intercollegiate Guideline Network* (SIGN) che ha aggiornato i criteri precedentemente elaborati dall'AHCP (Tabella 2) con alcune modifiche funzionali alla specificità dei problemi affrontati. In particolare: è stato classificato come livello 3 l'evidenza relativa a studi clinici randomizzati riportati solo in forma di abstract; è stato classificato come livello 2 l'evidenza relativa a studi clinici di fase II e a studi semi-sperimentali (nei quali cioè l'assegnazione al trattamento era naturale e non randomizzata).

A differenza di altre proposte di classificazione dell'evidenza in ambito emato-oncologico (*UK Myeloma Forum, American Society for Blood and Marrow Transplantation*), non sono stati sotto-classificati gli studi di livello 2 in base al solo disegno clinico (controllati, semi-sperimentali, non-sperimentali) e non sono stati sotto-classificati gli studi di livello 1 in meta-analisi e trial randomizzati.

L'evidenza diretta relativa al trattamento del mieloma è stata dedotta dalla revisione di 1530 articoli pubblicati per estenso fino a luglio 2002. Successivamente la ricerca è stata estesa per incorporare 105 pubblicazioni rilevanti edite tra luglio 2002 e febbraio 2003. Complessivamente, 343 articoli sono stati pubblicati nel 2000 o più recentemente, 418 dal 1996 al 1999, 259 fra il 1992 e il 1995, 169 fra il 1988 e il 1994 e 157 prima del 1988. Sono stati considerati i risultati di 492 trial, di cui 62 randomizzati (riportati come pubblicazioni in estenso). Sono stati tuttavia considerati rilevanti anche i dati relativi a 7 studi randomizzati pubblicati solo in forma di abstract.

Per ogni domanda è stata costruita una tabel-

la delle evidenze che riassume i lavori pertinenti, la forza dell'evidenza e le caratteristiche dello studio. Per ogni strategia terapeutica è stata considerata l'evidenza disponibile e per ognuno degli end-point sono stati raccolti i dati relativi all'efficacia assoluta o relativa (studi comparativi). L'evidenza diretta di ciascuna strategia è stata pesata in base a:

- la qualità (dello studio e della pubblicazione che lo riporta);
- la quantità (numero di studi);
- la consistenza (se risultati degli studi contrastano);
- la forza (effect size e significatività statistica);
- l'applicabilità (es. studi su popolazioni miste o simili a quella in oggetto; es. studi con strategie simili a quella indicata).

Laddove non vi era evidenza diretta che permettesse di confrontare due o più strategie sulla base dell'end-point primario (es: mancanza di studi comparativi o di studi che valutassero l'end-point primario) è stato fatto ricorso ad evidenza indiretta, all'esperienza clinica e all'opinione degli esperti. Inoltre, è stato allargato l'orizzonte della ricerca bibliografica per includere evidenza *traslata* (ottenuta in popolazioni diverse da quella in oggetto) ed evidenza relativa a studi di elevata qualità riportati solo in forma di abstract ai convegni.

L'incertezza riguardo ad un'indicazione terapeutica può discendere anche dall'impossibilità del medico di misurare uno dei due termini del trade-off intrinseco nella terapia (es. impatto sulla qualità di vita degli effetti collaterali legati ad una terapia non-salvavita).

Raccomandazioni basate sull'evidenza e sul consenso. Per ogni domanda è stata richiesta una risposta basata sull'evidenza disponibile. L'accordo sulle risposte è stato verificato con la tecnica di Delphi, un metodo per la sollecitazione sistematica e l'aggregazione dei giudizi su uno specifico argomento attraverso questionari sequenziali e sistemi di feedback. E' quindi un mezzo per aggregare i giudizi di una giuria allo scopo di migliorare la qualità delle decisioni. Le risposte concordate e/o criticate tramite questo processo furono quindi discusse mediante la tecnica della *Nominal Group Technique* (NGT) in una serie di 4 *Consensus Conferences* tenutesi a Milano da giugno 2002 a febbraio 2003. La NGT, derivata dalle discipline socio-psicologiche e dalle scienze del management è un mezzo creativo e facilitante di *decision making*. Attraverso la NGT i membri della giuria confrontano i loro giudizi in incontri di discussione guidata e strutturata e stabiliscono il corso di azione più appropriato.

Il risultato del processo è una serie articolata di raccomandazioni nelle quali sono esplicitate la forza prescrittiva, che deriva dalla forza dell'evidenza, e l'incertezza, che invece discende dalla scarsità e/o inconsistenza dell'evidenza. Nella formulazione delle raccomandazioni, sono stati evidenziati i seguenti elementi:

Tabella 1. Le domande che formano la struttura delle linee guida per la terapia del MM.

PATIENT-RELATED QUESTIONS

1. Which patients with MM are candidates for initiating therapy?
2. If not treated on, how should patients with MM be monitored and managed?
3. Which patients are candidates to conventional chemotherapy?
4. Which patients are candidates to high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation?
5. Which patients are candidates to allogeneic stem cell transplantation?
6. Which patients are candidates to thalidomide therapy?
7. Which patients are candidates to interferon therapy?
8. Which patients are candidates to biphosphonates?
9. Which patients are candidates to anti-infectious prophylaxis?

DISEASE-RELATED QUESTIONS

1. Which is the appropriate therapy for amyloidosis in MM?
2. Which is the appropriate therapy for renal failure in MM?
3. Which is the appropriate therapy for bone lesions in MM?
4. Which is the appropriate therapy for resistant or refractory MM?
5. Which is the appropriate therapy for relapsed MM?
6. Which is the appropriate therapy for anemia in MM?
7. Which is the appropriate therapy for spinal cord compression in MM?
8. Which is the appropriate therapy for hypercalcemia in MM?
9. Which is the appropriate therapy for hyperviscosity syndrome in MM?
10. Which maintenance therapy is appropriate for patients in remission?

MANAGEMENT-RELATED QUESTIONS

1. Which are the quality of life aspects involved in the therapy of MM?
2. Which are the economic aspects involved in the therapy of MM?
3. What should the medical profession and general public know about treatment of MM, and what should be done to increase awareness?
4. What are the key research areas that will improve our knowledge about treatment of MM?

- l'azione (terapeutica o diagnostica, ma funzionale alla scelta terapeutica);
- la descrizione dell'azione (talora si specificano alcuni elementi rilevanti dell'azione nella stessa frase oppure in una frase separata);
- la popolazione (sottogruppo di pazienti) alla quale questa raccomandazione è applicata;
- l'incertezza dell'indicazione (se è l'unica scelta possibile oppure c'è margine per scelte alternative).

La forza della raccomandazione è stata graduata seguendo il metodo di classificazione SIGN per cui un livello A di raccomandazione è supportato da studi di grado di evidenza 1, il livello B da studi di grado 2 e il livello C da studi di grado 3, mentre il livello D è supportato solo dal giudizio degli esperti. A questa classificazione sono state portate alcune variazioni per cui sono state considerate D tutte le raccomandazioni che riguardavano l'acquisizione di informazioni sul paziente funzionali al trattamento (pre-trattamento o monitoraggio), laddove non esisteva evidenza diretta dell'utilità di tali test. Per sottolineare trattamenti equivalenti (es. *non può essere raccomandato il purging/selezione delle cellule staminali*)

Tabella 2. Sistema di gradazione dell'evidenza e delle raccomandazioni delle linee-guida (da: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group*).

Livelli dell'evidenza	
1+ +	Meta-analisi di elevata qualità Revisioni sistematiche di trial randomizzati Trial randomizzati con minimo rischio di bias
1+	Meta-analisi ben condotte Revisioni sistematiche di trial randomizzati Trial randomizzati con basso rischio di bias
1-	Meta-analisi Revisioni sistematiche di trial randomizzati Trial randomizzati con un elevato rischio di bias
2+ +	Revisioni sistematiche di elevata qualità di studi caso-controllo o di coorte Studi caso-controllo o di coorte di elevata qualità, con un rischio molto basso di bias e un'elevata probabilità che la relazione identificata sia causale
2+	Studi caso-controllo o di coorte ben condotti e con un rischio basso di bias e una probabilità discreta che le relazioni identificate siano causali
2-	Studi caso-controllo o di coorte con un rischio elevato di bias e che le relazioni identificate siano causali
3	Studi non analitici (case reports, serie di casi)
4	Opinione degli esperti
Grado delle raccomandazioni	
A	Almeno una meta-analisi, revisione sistematica o trial randomizzato che siano di grado 1++ e applicabili direttamente alla popolazione in studio Una revisione sistematica di trial randomizzati o un corpo di evidenza che consiste principalmente di studi di livello 1+ e che siano direttamente applicabili alla popolazione in studio
B	Un corpo di evidenza che include di studi di livello 2++ direttamente applicabili alla popolazione in studio e con risultati consistenti Evidenza estrapolata da studi di livello 1+ o 1++
C	Un corpo di evidenza che include studi di grado 2+ direttamente applicabili alla popolazione in studio e con risultati consistenti Evidenza estrapolata da studi 2++
D	Evidenza di livello 3 o 4 Evidenza estrapolata da studi di grado 2+

abbiamo utilizzato una diversa sintassi della raccomandazione che sta ad indicare che attualmente non ci sono elementi per considerare questa procedura aggiuntiva diversa da quella standard.

Se la giuria ha evidenziato forte incertezza sull'utilità netta di una strategia (specialmente riguardo alla sua sicurezza o alla sua efficacia relativamente alla terapia standard), ma la strategia è giudicata *promettente*, la raccomandazione è stata indirizzata a suggerire di utilizzare la terapia solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche e/o registri prospettici che possano da una parte garantire una migliore qualità della terapia stessa e dall'altra aiutare a raccogliere dati ulteriori sulla sua efficacia/sicurezza. Inoltre, in caso di inconsistenza o inconclusività dell'evidenza (differenza non statisticamente significativa nemmeno dopo pooling di diversi studi), la raccomandazione esplicita questa incertezza e raccomanda la necessità di nuovi studi oppure di attendere i risultati di quelli in corso.

Le raccomandazioni negative, ovvero quelle di non perseguire una specifica strategia, sono risultate rare. Questo deriva dal fatto che l'inferiorità di un trattamento deve essere molto chiara per controindicarlo con sicurezza. In particolare, la *safety* deve essersi dimostrata troppo bassa per renderlo un trattamento inaccettabile. Non sono stati citati i trattamenti innovativi ancora in corso di studio (se non quelli particolarmente promettenti) né i trattamenti ormai abbandonati.

Bibliografia

1. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Br Med J* 2001;323:334-6.
2. British Committee for Standards in Haematology. Diagnosis and management of multiple myeloma. *UK Myeloma Forum. Br J Haematol* 2001; 115:522-40.
3. Imrie K, Esmail R, Meyer RM. The role of high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma: a practice guideline of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Members of the Hematology Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med* 2002;136:619-29.

Terapia convenzionale e trapianto autologo

MARIO BOCCADORO

Divisione Universitaria di Ematologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista, Torino

La chemioterapia convenzionale ha contribuito ad allungare la sopravvivenza dei pazienti con mieloma da 7 a 40 mesi. Tuttavia, studi controllati non hanno dimostrato significativi vantaggi della chemioterapia nei pazienti in stadio I. La risonanza magnetica si è dimostrata un importante parametro prognostico, e pazienti con Rx scheletro negativo ma presenza di lesioni ossee rilevate dalla risonanza magnetica hanno una elevata probabilità di evolvere in breve tempo in malattia sintomatica: tale esame riveste quindi un importante ruolo prognostico.

Raccomandazioni

Il trattamento deve essere immediatamente iniziato in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi solo in presenza di danni d'organo correlati al mieloma (anemia, ipercalcemia, lesioni ossee, insufficienza renale, iperviscosità, amiloidosi, infezioni batteriche ricorrenti) (grado B) e/o delezione del cromosoma 13 (grado D).

La delezione del cromosoma 13 dovrebbe essere valutata in tutti i pazienti mediante citogenetica convenzionale e/o con analisi FISH sulle cellule midollari.

Il danno d'organo dovrebbe essere valutato con i seguenti accertamenti: esame emocromocitometrico, formula leucocitaria, calcemia, creatininemia, radiografia dello scheletro, MRI della colonna vertebrale, biopsia con ago sottile del grasso periombelico, valutazione del fundus oculare per le lesioni da iperviscosità se $CM > 50$ g/dL (IgG) or > 30 g/L (IgA) (grado D).

Tutti i pazienti con mieloma multiplo dovrebbero avere una determinazione dell'elettroforesi delle sieroproteine e una immunofissazione prima di prendere la decisione di iniziare il trattamento.

Una terapia ad alte dosi non è stata mai effettuata come terapia iniziale, e viene sempre preceduta da un debulking con chemioterapia convenzionale. La terapia iniziale può essere effettuata secondo almeno 4 schemi principali: il melphalan e il prednisone (MP); le terapie di combinazione con agenti alchilanti; i regimi basati sull'uso del VAD; il desametasone ad alte dosi; nuovi schemi (talidomide e desametasone).

Melphalan e prednisone

È una terapia usata nel mieloma a partire dagli anni 60, anche se esistono limitati studi per indicare l'utilità dell'aggiunta del prednisone al melphalan. Dosaggi differenti sono stati utilizzati nei diversi trial e quindi risulta difficile compararne l'efficacia relativa (Trialist Oxford). MP non è mai stato comparato al melphalan e dexametasone. Numerosi studi hanno dimostrato che una raccolta di cellule staminali periferiche è ridotta dopo un prolungato trattamento con MP.

Le terapie di combinazione con agenti alchilanti

Negli anni 80-90 si è ipotizzato che l'impiego sequenziale o alternato di agenti alchilanti potesse ottenere un più efficace effetto antitumorale. Nonostante il razionale teorico di questi studi, i risultati sono stati poco significativi. Vantaggi sono stati riportati dal gruppo inglese MRC, dallo SWOG e dall'ECOG. Tuttavia, una metanalisi condotta su migliaia di pazienti ha confermato la totale equivalenza dei trattamenti di combinazione rispetto a MP.

Regimi basati sull'uso del VAD

Il VAD è stato introdotto nel 1984 come terapia di salvataggio per pazienti refrattari al trattamento alchilante convenzionale. Non è risultato superiore a MP come terapia iniziale, tuttavia non risulta tossico per le cellule staminali e ottime raccolte possono essere effettuate anche dopo numerosi cicli di trattamento. Il suo uso si è quindi espanso parallelamente alla applicazione del trapianto autologo nel mieloma. Da segnalare che l'effetto citoreducente è molto più rapido rispetto a MP: il suo impiego è quindi utilizzato in condizioni cliniche in cui sia richiesta una rapida risposta (esempio compressioni midollari da massa neoplastica). L'eliminazione dei farmaci per via non renale ne permettono l'impiego a dose piena in pazienti con insufficienza renale. Il VAD è sicuramente gravato da una spiccata tossicità di ordine metabolico ed infettivo. Inoltre l'infusione continua richiede il posizionamento di un catetere centrale. Sono quindi state create numerose varianti la cui efficacia relativa non è valutabile (VAMP, C-VAMP, DVD, Z-Dex, MOD).

Il desametasone (Dex) ad alte dosi

Il Dex è molto usato sia come terapia iniziale che come terapia di salvataggio, anche se sono disponibili limitate informazioni della sua efficacia in confronto agli altri schemi di terapia convenzionale. Presenta una spiccata tossicità di tipo metabolico, neurologico ed infettivo. Tuttavia, non presentando alcun effetto tossico sul sistema emopoietico è evidente che può essere utilizzato con successo in tutti i pazienti che presentano citopenie sia alla diagnosi che in fase di recidiva. Il Dex può essere utilizzato anche in presenza di insufficienza renale.

Altre terapie

Molti pazienti negli Stati Uniti ricevono attualmente una terapia iniziale con talidomide e desametasone. Non esistono studi comparativi con la chemioterapia convenzionale, tuttavia le risposte al trattamento sono buone ed è possibile raccogliere adeguate quantità di cellule staminali. Di solito tali pazienti vengono avviati a terapie ad alte dosi con supporto di cellule staminali periferiche.

Raccomandazioni

Il trattamento con melphalan e prednisone è la chemioterapia elettiva di prima linea per il mieloma multiplo nei pazienti con una funzione renale normale che sono candidati al trattamento ma che non sono candidati al trapianto autologo di cellule staminali (per età superiore a 70 anni o per un danno d'organo severo) (grado A).

Il melphalan dovrebbe essere somministrato per via orale alla dose di 0.25 mg/kg/giorno per 4 giorni e il prednisone a 2 mg/kg ogni giorno per 4 giorni. La terapia dovrebbe essere ripetuta ogni 28 giorni finché non si raggiunge il plateau.

I regimi che contengono desametasone dovrebbero essere preferiti per i pazienti che necessitano una citoriduzione rapida.

Desametasone dovrebbe essere prontamente somministrato come trattamento iniziale nei pazienti con insufficienza renale, in attesa di decidere sulla chemioterapia successiva e di verificare l'esito delle misure di supporto.

La chemioterapia di combinazione nei pazienti con insufficienza renale dovrebbe essere basata sul regime VAD. Nei pazienti con insufficienza renale che non sono candidati al trapianto autologo e nei quali la adriamicina o il desametasone sono controindicati, i regimi basati su melphalan o ciclofosfamide dovrebbe essere somministrati con dosi ridotte. Melphalan orale non dovrebbe essere usato nei pazienti in cui la filtrazione glomerulare è inferiore a 30 mL/min, a meno che non siano in emodialisi. La dose iniziale di melphalan dovrebbe essere ridotta del 50% se la filtrazione glomerulare è inferiore a 40±10 mL/min. La dose di ciclofosfamide dovrebbe essere ridotta del 25% se la filtrazione glomerulare è 40±10 mL e del 50% se inferiore a 10 mL/min.

Tutti i pazienti con mieloma multiplo ed un'età inferiore a 65 anni sono candidati a chemioterapia ad alte dosi e trapianto autologo di cellule staminali

(grado A) se non hanno danni d'organo severi. I pazienti con età fra 65 e 70 anni possono essere sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali (grado B) qualora siano privi di danno d'organo severo ma è raccomandato che siano arruolati in trials clinici, registri o protocolli terapeutici istituzionali.

Il trapianto autologo di cellule staminali tandem è consigliato solo in pazienti che siano arruolati in trials clinici, registri o protocolli istituzionali.

E' raccomandato l'uso di cellule staminali periferiche (grado B).

Non vi è evidenza che supporti una differente strategia terapeutica nei pazienti con elevati valori di β_2 microglobulina o proteina C reattiva prima del trapianto, tuttavia questi indici sono consistentemente riconosciuti come fattori di rischio indipendenti per la sopravvivenza totale dopo il trapianto e quindi dovrebbero essere misurati (grado D).

I pazienti candidati al trapianto autologo di cellule staminali dovrebbero ricevere una terapia di prima linea con regimi basati sul VAD (grado A), tuttavia devono essere somministrati non più di 4 cicli; nella terapia di prima linea non dovrebbe essere usato il melphalan (grado B) e la radioterapia dovrebbe essere limitata a pazienti selezionati (grado B).

Non vi è evidenza sufficiente per raccomandare un regime di mobilizzazione rispetto ad un altro. I regimi che includono ciclofosfamide (es. ciclofosfamide 4 g/m² associata a G-CSF 10 µg/die) sono adeguati (grado B). La dose di cellule CD34⁺ da raccogliere deve essere superiore a 2×10⁶/kg per ogni ASCT programmato (grado B). Non vi è sufficiente evidenza dell'utilità di utilizzo di cellule CD34 selezionate o purificate (grado A).

Il melphalan endovena ad alte dosi è la terapia standard di condizionamento al trapianto. Il melphalan a 200 mg/m² è la dose per i pazienti con età inferiore a 65 anni (grado A). Riduzione di dose deve essere considerata nei pazienti con più di 65 anni e nei pazienti con insufficienza renale (grado B).

Dopo il trapianto il paziente deve essere seguito per valutare la risposta con valutazioni seriate della componente monoclonale con metodo densitometrico; l'immunofissazione è richiesta per confermare la scomparsa della componente monoclonale e quindi il raggiungimento della remissione completa secondo i criteri dell'EBMT.

Non vi è evidenza per raccomandare terapia di consolidamento o intensificazione dopo il trapianto autologo (grado B).

Bibliografia

1. Abonour R, Scott KM, Kunkel LA, et al. Autologous transplantation of mobilized peripheral blood CD34+ cells selected by immunomagnetic procedures in patients with multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 1998;22:957-63.
2. Alegre A, Diaz-Mediavilla J, San Miguel J, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a report of 259 cases from the Spanish Registry. Spanish Registry for Transplant in MM (Grupo Espanol de Trasplante Hematopoyetico-GETH) and PETHEMA. Bone Marrow Transplant 1998;21:133-140.
3. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow trans-

- plantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996;335:91-97.
4. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001;114:822-829.
 5. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 2001;114:600-607.
 6. Barbui AM, Galli M, Dotti G, et al. Negative selection of peripheral blood stem cells to support a tandem autologous transplantation programme in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002;116:202-210.
 7. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997;89:789-793.
 8. Bjorkstrand B, Goldstone AH, Ljungman P, et al. Prognostic factors in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: an EBMT Registry Study. European Group for Bone Marrow Transplantation. *Leuk Lymphoma* 1994;15:265-272.
 9. Bjorkstrand B, Ljungman P, Bird JM, Samson D, Gahrton G. Double high-dose chemoradiotherapy with autologous stem cell transplantation can induce molecular remissions in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:367-371.
 10. Corradini P, Voena C, Tarella C, et al. Molecular and clinical remissions in multiple myeloma: role of autologous and allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 1999;17:208-215.
 11. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998;92:3131-3136.
 12. Gahrton G, Svensson H, Bjorkstrand B, et al. Syngeneic transplantation in multiple myeloma - a case-matched comparison with autologous and allogeneic transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:741-745.
 13. Harousseau JL, Attal M, Divine M, et al. Autologous stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma: a report of the French Registry on autologous transplantation in multiple myeloma. *Blood* 1995;85:3077-3085.
 14. Harousseau JL, Attal M, Divine M, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and peripheral blood stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:963-969.
 15. Lahuerta JJ, Martinez-Lopez J, Grande C, et al. Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish Registry for Transplantation in Multiple Myeloma. *Br J Haematol* 2000;109:138-147.
 16. Lemoli RM, Martinelli G, Olivieri A, et al. Selection and transplantation of autologous CD34+ B-lineage negative cells in advanced-phase multiple myeloma patients: a pilot study. *Br J Haematol* 1999;107:419-428.
 17. Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. Nordic Myeloma Study Group. *Blood* 2000;95:7-11.
 18. Simnett SJ, Stewart LA, Sweetenham J, et al. Autologous stem cell transplantation for malignancy: a systematic review of the literature. *Clin Lab Haem* 2000;22:61-72.
 19. Sirohi B, Powles R, Treleaven J, et al. The role of autologous transplantation in patients with multiple myeloma aged 65 years and over. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:533-539.
 20. Stewart AK, Vescio R, Schiller G, et al. Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3771-3779.
 21. Tribalto M, Amadori S, Cudillo L, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation as first line treatment of multiple myeloma: an Italian Multicenter Study. *Haematologica* 2000;85:52-58.
 22. Vescio R, Schiller G, Stewart AK, et al. Multicenter phase III trial to evaluate CD34(+) selected versus unselected autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* 1999;93:1858-68.

Quali pazienti sono candidati al trapianto allogenico?

MICHELE CAVO

Istituto di Ematologia ed Oncologia Medica "Seràgnoli",
Università di Bologna

Il trapianto di cellule staminali allogeniche rappresenta una delle possibili strategie di terapia del mieloma multiplo (MM). I primi studi pilota volti a dimostrare la fattibilità ed efficacia di questa procedura sono stati condotti nella prima metà degli anni '80. A seguito di queste pionieristiche segnalazioni e dell'evidenza in esse riportata sulla possibilità di miglioramento della risposta terapeutica e del superamento della resistenza alla chemioterapia convenzionale, l'interesse nei confronti del trapianto da donatore HLA compatibile è cresciuto progressivamente. Consensualmente alla più frequente applicazione della procedura ed all'estensione delle indicazioni per le quali essa veniva applicata, sono andate, tuttavia, estrinsecandosi una serie di importanti problematiche ad essa relative. Le più importanti tra queste riguardano la:

A) mortalità correlata al trapianto (TRM);

B) risposta del clone mielomatoso alla terapia mieloablattiva (raggiungimento della remissione completa, CR);

C) eradicazione della malattia e sua guarigione (sopravvivenza libera da eventi, EFS).

Nell'intento di rivisitare criticamente questi punti controversi, l'*Advisory Committee* ha identificato una serie di domande, di seguito riportate, per la cui risposta l'*Expert Panel* ha compiuto una revisione sistematica della letteratura, giungendo infine a formulare una serie di raccomandazioni.

Domande

- 1) Quali pazienti debbono essere avviati al trapianto allogenico?
- 2) Quale regime di condizionamento al trapianto deve essere utilizzato?
- 3) Quale metodica di prevenzione della malattia da trapianto verso l'ospite deve essere impiegata?
- 4) Quale sorgente di cellule staminali deve essere scelta?
- 5) Quali pazienti sono candidati a ricevere l'iniezione di linfociti del donatore?

Revisione della letteratura e raccomandazioni

Nonostante le limitazioni all'estensiva applicazione del trapianto allogenico nel MM derivanti dall'età avanzata dei pazienti e dalla disponibilità di un donatore HLA compatibile, i casi riportati in letteratura risultano attualmente superiori a 2000. Le serie più ampie di pazienti sono state raccolte dal *Registro Europeo di Trapianto di Midollo Osseo e di Sangue Periferico* (EBMT), al quale sono stati riportati più di 1300 pazienti nel periodo compreso tra il 1987 ed il 2001, e dal *Registro Internazionale di Trapianto di Midollo Osseo* (IBMTR), con una sovrapposizione soltanto parziale dei casi riportati ad entrambi. Alla pubblicazione di queste serie di pazienti, che per quanto concerne il gruppo dell'EBMT sono state eseguite con una continuità parallela all'espansione numerica della casistica, debbono poi essere aggiunte le segnalazioni relative all'esperienza di singoli centri. La revisione dei dati della letteratura *da registro e da singole istituzioni* consente un approccio integrato alle problematiche relative alla procedura trapiantologica. Infatti, mentre l'analisi delle coorti di pazienti riportate ai registri (il cui principale vantaggio è di essere numericamente consistenti, non selezionate e dotate di un adeguato periodo di osservazione) identifica lo *stato dell'arte* del trapianto nei suoi aspetti più generali, gli studi riportati da singole istituzioni consentono di valutare l'andamento della procedura in funzione di particolari caratteristiche clinico-biologiche della malattia, i cui dati sono spesso mancanti nei registri. A conferma di quanto sopra riportato, la revisione dei dati della letteratura relativi all'esperienza di alcuni singoli gruppi e dei centri afferenti all'EBMT durante gli anni 1983-1994 mostra risultati tra di loro assolutamente sovrapponibili per quanto concerne la TRM (pari a circa il 40%), la sopravvivenza globale (OS) (pari a circa il 30% a 4 anni) e la probabilità di ottenimento della CR (pari a circa il 43%, per intenzione di trattamento). L'elevata TRM (41%) osservata in questa prima decade, e strettamente correlata alla mancata sele-

zione dei pazienti ed al tardivo *timing* del trapianto, ha condizionato negativamente i risultati di un'analisi retrospettiva caso-controllo condotta dal gruppo dell'EBMT confrontando 189 pazienti sottoposti a trapianto allogenico con altrettanti pazienti che avevano ricevuto un trapianto autologo ed erano stati riferiti al registro sino al 1994. In questo studio, la OS dopo trapianto allogenico è risultata essere significativamente più breve rispetto a quella osservata dopo trapianto autologo (mediana, 18 vs. 34 mesi, rispettivamente), nonostante la minore probabilità di ricaduta della malattia (a 4 anni, 50% vs. 70% dopo trapianto autologo). Altri studi analoghi condotti da altri autori, parte solo dei quali con l'ausilio di una adeguata metodologia statistica, e relativamente al medesimo periodo di tempo, hanno confermato le conclusioni dello studio EBMT relative al mancato vantaggio derivante dal trapianto allogenico in termini di OS, pur in presenza di una più elevata probabilità di ottenimento della CR e di una più duratura remissione rispetto al trapianto autologo. L'andamento dei trapianti allogenici per MM riportati all'EBMT durante la decade 1983-1993 è stato più recentemente confrontato con quello relativo ad un periodo successivo, compreso tra il 1994 ed il 1998. La differenza più rilevante tra le due serie di pazienti era rappresentata dalla più precoce applicazione del trapianto e dalla minore percentuale di pazienti pesantemente pretrattati nella seconda serie. Il dato più significativo emerso dall'analisi è stata la consistente riduzione della TRM nel periodo più recente dello studio, con un decremento al 21% (a 6 mesi dal trapianto) ed al 30% (a 2 anni dal trapianto), secondariamente ad una riduzione dei decessi per polmonite interstiziale e per complicanze infettive. Al contrario, durante il periodo più recente dello studio non sono stati registrati significativi miglioramenti quanto alla probabilità di ottenimento della CR (pari al 60%, per i pazienti valutabili a 2 anni dal trapianto) e di ricaduta della malattia (pari al 45-50%, a 5 anni dal trapianto). La riduzione della TRM durante gli anni più recenti dell'era trapiantologica (dal 1995 in avanti) è stata anche confermata da altri gruppi, con valori sostanzialmente sovrapponibili tra i vari studi e pari a circa il 20%. Sulla base di questi risultati è logico ritenere che il miglioramento delle performances del trapianto allogenico registrate durante gli ultimi anni sia stato secondario a più fattori, primi tra tutti il più precoce timing di applicazione della procedura e la migliore selezione dei pazienti, oltre al miglioramento delle terapie di supporto. Relativamente alla selezione dei pazienti, evidenze traslate dall'analisi dei dati *da registro*, relativi a tutte le emopatie, suggeriscono di limitare l'età massima di applicazione della procedura trapiantologica ai 50 anni, a causa dell'elevazione della TRM nella fascia di età superiore a questo limite. Al contempo, è auspicabile che vengano esclusi dal trapianto pazienti con concomitante patologia/dan-

no d'organo e con malattia in fase estremamente avanzata. Per quanto concerne, invece, l'utilizzo di criteri di inclusione, è opportuno ricordare che in uno studio retrospettivo EBMT i fattori di seguito riportati si sono dimostrati influenzare positivamente l'andamento della procedura: a) pregresso trattamento con una singola linea di terapia; b) stadio clinico non avanzato (I secondo Durie & Salmon); c) sesso femminile; d) bassa β_2 -microglobulina sierica. Alcuni di questi fattori hanno ricevuto conferma anche dall'analisi di altre serie di pazienti, e tra queste variabili quelle maggiormente ricorrenti erano il sesso femminile, la chemiosensibilità pretrapianto e lo stadio clinico non avanzato. In aggiunta, nello studio EBMT l'ottenimento della CR dopo trapianto si correlava ad una significativamente più lunga sopravvivenza dei pazienti. Quest'ultima osservazione è stata ulteriormente supportata ed estesa da studi di biologia molecolare (con impiego di sonde paziente-specifiche). In questi studi è stato dimostrato che circa il 50% dei pazienti in CR sierologica dopo trapianto allogenico erano molecularmente negativi per la presenza di una minima malattia residua e che la ripetuta negatività molecolare era un fattore predittivo di un minore rischio di ricaduta della malattia. Questi risultati sono consistentemente migliori di quelli riportati con analoghe metodologie di studio nel setting autologo e confermano la già provata esistenza di un effetto immunologico del trapianto allogenico (*graft-versus-myeloma*).

E' opinione condivisa dall'*Expert Panel* che la breve durata della sopravvivenza dopo trapianto allogenico riportata nella maggior parte degli studi a tutt'oggi pubblicata rifletta una non congrua selezione dei pazienti e corretta applicazione della procedura e che, pertanto, non rappresenti un'assoluta controindicazione alla scelta del trapianto allogenico quale appropriata strategia terapeutica per pazienti selezionati con MM. A conferma di ciò, è opportuno enfatizzare il significativo decremento della TRM e prolungamento della OS registrati in tutte le serie di pazienti trapiantati durante gli ultimi 7-8 anni. In aggiunta, esistono condizioni legate a peculiari caratteristiche biologiche o stato della malattia, per le quali il trapianto allogenico rappresenta l'unica possibile opzione terapeutica, pur in assenza di sicura evidenza a supporto del beneficio derivante dall'applicazione di questa procedura. Esempi emblematici di queste ultime condizioni sono la presenza di alterazioni del cromosoma 13 ($\Delta 13$), per le quali è dimostrata l'inefficacia di un doppio trapianto autologo, e la ricaduta/progressione della malattia dopo trapianto autologo.

Per quanto concerne l'applicazione del trapianto singenico nel MM, l'evidenza derivata dalla revisione della letteratura si basa sui risultati di uno studio retrospettivo caso-controllo condotto dal gruppo dell'EBMT e volto a comparare l'andamento del trapianto singenico in 25 pazienti con quello del trapianto allogenico (125

pazienti) e del trapianto autologo (125 pazienti). Nei pazienti sottoposti a trapianto singenico la TRM e la CR sono risultate pari al 4% e 68%, rispettivamente, mentre la OS mediana è stata di 73 mesi (vs. 44 mesi per i pazienti sottoposti a trapianto autologo) ed il rischio di ricaduta della malattia è risultato significativamente minore rispetto a quello osservato dopo trapianto autologo (a 4 anni, 36% vs. 78%, rispettivamente). Non esiste, invece, evidenza che supporti l'impiego del trapianto allogenico da donatore non correlato, in considerazione della elevata TRM (a 100 giorni, 41%).

Numerosi studi clinici sono stati condotti nell'intento di verificare se differenti metodologie di applicazione del trapianto (regime di condizionamento, prevenzione della malattia da trapianto verso l'ospite (GVHD), sorgente di cellule staminali) potessero influenzare un differente andamento del trapianto stesso. Dalla revisione di questi studi, nessuno dei quali controllato, non sono emerse evidenze a supporto dell'impiego di una particolare terapia nei confronti di un'altra (ad esempio, regime di condizionamento con l'associazione chemioradioterapia vs. la sola chemioterapia, oppure prevenzione della GVHD con ciclosporina + metotrexate vs. la T deplezione o altro). In particolare, studi del nostro gruppo e di altri gruppi hanno evidenziato come la combinazione busulfano + ciclofosfamide non sia inferiore a regimi comprensivi della irradiazione corporea totale (TBI) relativamente agli *end-points* considerati (TRM, OS, CR). In aggiunta, grande attenzione è stata rivolta alla profilassi della GVHD, la cui incidenza nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico per MM (40-48% di grado II-IV nelle più recenti serie riportate all'EBMT dopo trapianto di BM e di PB, rispettivamente) rappresenta un importante problema, ulteriormente amplificato dall'utilizzo di PB come sorgente di progenitori emopoietici (GVHD fatale nel 27% dei pazienti sottoposti a trapianto di PB vs. 11% con trapianto di BM, nella più recente esperienza del gruppo EBMT). Nonostante alcune recenti e interessanti segnalazioni relative all'utilizzo di metodiche di T deplezione per la profilassi della GVHD, il reale beneficio da esse derivanti non è ancora supportato dall'evidenza e necessita di essere valutato in rapporto al possibile incremento del rischio di ricaduta della malattia. Per quanto concerne, infine, l'utilizzo del sangue periferico (PB) quale sorgente alternativa di progenitori emopoietici, nell'ultima analisi retrospettiva condotta dal gruppo dell'EBMT esso non è sembrato offrire particolari vantaggi rispetto al midollo osseo (BM) relativamente agli *end-points* considerati (TRM, OS, CR). Ciononostante, l'*Expert Panel* non ha potuto trascurare l'evidenza derivata da numerosi altri studi, non specificatamente relativi al MM, attestanti il sempre crescente impiego del trapianto di PB allogeniche ed i vantaggi ad esso correlati.

A conferma dell'ipotesi precedentemente accennata e relativa al possibile rischio di incre-

mento della ricaduta/progressione del MM dopo T deplezione, peraltro già dimostrato per altre patologie ematologiche, deve essere ricordato come la maggior parte dei pazienti con MM riportati in letteratura a seguito dell'infusione di linfociti del donatore (DLI) per ricaduta/progressione del clone mielomatoso avesse ricevuto un trapianto T depleto. L'ottenimento di una duratura CR nel 21% dei pazienti così trattati (e inclusi nelle 5 serie numericamente più consistenti) rende attualmente la DLI una procedura codificata nella strategia terapeutica della ricaduta del MM dopo trapianto allogenico.

Con grande interesse debbono, infine, essere valutati i risultati degli studi clinici investigazionali di trapianto allogenico con regimi a intensità ridotta, sviluppati durante gli ultimi anni nell'intento di ridurre la TRM e/o di espandere l'applicazione della procedura a pazienti con caratteristiche di non eleggibilità a regimi ad intensità standard. Più frequentemente, il trapianto è stato eseguito a distanza di tempo relativamente breve da un ciclo di chemioterapia ad alte dosi con reinfusione di progenitori emopoietici autologhi ed è stato variabilmente condizionato, o con la sola TBI (2 Gy) o con fludarabina associata ad un altro farmaco (thiotepa o melfalan o busulfano). Nelle tre maggiori serie pubblicate in letteratura, la TRM è risultata compresa tra il 17% ed il 32%, mentre la sopravvivenza libera da progressione della malattia a 2 anni dal trapianto è oscillata tra il 32% ed il 43%. In uno di questi studi l'andamento del trapianto ad intensità ridotta è stato comparato con quello di una serie storica di pazienti sottoposti a trapianto allogenico condizionato con un regime standard. Nonostante le più sfavorevoli caratteristiche prognostiche dei pazienti inclusi nella serie di trapianto allogenico a intensità ridotta (elevata incidenza di $\Delta 13$, malattia progressiva dopo singolo o doppio autotrapianto), la TRM a 100 giorni è risultata significativamente inferiore rispetto a quella osservata dopo trapianto standard (10% vs. 29%), con conseguente vantaggio in termini di OS a 1 anno dal trapianto (71% vs. 45%).

Raccomandazioni

Non vi è evidenza che supporti l'applicazione standard del trapianto allogenico da donatore familiare HLA-compatibile quale terapia di prima linea del MM. Tuttavia, il trapianto allogenico da donatore familiare HLA-compatibile può essere considerato quale terapia di prima linea per pazienti di età ≤ 50 anni e con $\Delta 13$ (grado B). Il trapianto dovrebbe essere eseguito nel contesto di un protocollo clinico appropriatamente disegnato.

Il trapianto allogenico da donatore familiare HLA-compatibile può essere considerato quale terapia di salvataggio per pazienti di età ≤ 50 anni e con ricaduta/progressione della malattia dopo trapianto autologo (grado B). Il trapianto dovrebbe essere eseguito nel contesto di un protocollo clinico appropriatamente disegnato.

Se è disponibile un gemello monocoriale, il trapianto singenico deve essere offerto come terapia di prima linea a pazienti di età ≤ 65 anni (grado B).

Il trapianto da donatore non correlato non è raccomandato e deve essere eseguito soltanto nel contesto di un protocollo clinico appropriatamente disegnato ed approvato (grado C).

Non è possibile raccomandare uno specifico regime di condizionamento (grado B). La scelta della terapia da eseguire in preparazione al trapianto deve essere basata sul regime in uso presso il singolo centro e con il quale il personale medico ha la maggiore esperienza, oltre che su altre considerazioni, quali la possibilità di erogare la TBI o la possibilità che il paziente non possa riceverla per una pregressa e limitante esposizione a radioterapia.

In assenza di evidenza relativa alla più efficace modalità di prevenzione della GVHD, sembra ragionevole consigliare l'utilizzo preferenziale della combinazione ciclosporina-metotrexate, attualmente considerata la terapia standard per molte altre patologie (grado B).

Si raccomanda di preferire l'utilizzo di sangue periferico quale sorgente di progenitori ematopoietici allogenici (grado B).

La DLI deve essere considerata nei pazienti che presentino evidenza di ricaduta o progressione del MM dopo trapianto allogenico, fatta eccezione per le localizzazioni extramidollari della malattia (grado C).

Non vi è adeguata evidenza che supporti l'applicazione standard del trapianto allogenico ad intensità ridotta da donatore familiare HLA-compatibile quale terapia di prima linea del MM. Tuttavia, è indicato l'arruolamento in studi clinici adeguatamente disegnati.

Bibliografia

1. Bjorkstrand B, Svensson H, Goldschmidt H, et al. Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2001;27:511-5.
2. Gahrton G, Svensson H, Cavo M, et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983--93 and 1994--8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br J Haematol* 2001;113:209-16.
3. Reynolds C, Ratanatharathorn V, Adams P, et al. Allogeneic stem cell transplantation reduces disease progression compared to autologous transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:801-7.
4. Cavo M, Terragna C, Martinelli G, et al. Molecular monitoring of minimal residual disease in patients in long-term complete remission after allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2000;96:355-7.
5. Corradini P, Voena C, Tarella C, et al. Molecular and clinical remissions in multiple myeloma: role of autologous and allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 1999;17:208-15.
6. Russell N, Bessell E, Stainer C, Haynes A, Das-Gupta E, Byrne J. Allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma or plasma cell leukaemia using fractionated total body radiation and high-dose melphalan conditioning. *Acta Oncol* 2000;39:837-41.
7. Tricot G, Spencer T, Sawyer J, et al. Predicting long-term (> or = 5 years) event-free survival in multiple myeloma patients following planned tandem autotransplants. *Br J Haematol* 2002;116:211-7.
8. Gahrton G, Svensson H, Bjorkstrand B, et al. Syngeneic transplantation in multiple myeloma - a case-matched comparison with autologous and allogeneic transplantation. *European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant* 1999;24:741-5.
9. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995;13:1312-22.
10. Russell NH, Milfin G, Stainer C, et al. Allogeneic bone marrow transplant for multiple myeloma. *Blood* 1997;89:2610-1.
11. Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996;88:2787-93.
12. Barlogie B, Jagannath S, Vesole D, Tricot G. Autologous and allogeneic transplants for multiple myeloma. *Semin Hematol* 1995;32:31-44.
13. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, et al. Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2000;18:3031-7.
14. Badros A, Barlogie B, Morris C, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allogeneic transplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001;97:2574-9.
15. Alyea EP, Soiffer RJ, Canning C, et al. Toxicity and efficacy of defined doses of CD4(+) donor lymphocytes for treatment of relapse after allogeneic bone marrow transplant. *Blood* 1998;91:3671-80.
16. Salama M, Nevill T, Marcellus D, et al. Donor leukocyte infusions for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1179-84.
17. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2002;20:1295-303.

Raccomandazioni per l'uso dell'interferone

MASSIMO MASSAIA

Sezione di Ematologia, Università degli Studi di Torino

L'interferone- α (IFN- α) è una citochina con potente attività antivirale, immunomodulante ed antiproliferativa. Gli interferoni, identificati negli anni 50, sono distinti in 3 tipi principali denominati α , β , e γ . Essi presentano caratteristiche fisico-chimiche differenti e sono codificati da geni localizzati su cromosomi differenti. L'IFN- α and l'IFN- β utilizzano lo stesso recettore di membrana per la trasduzione del segnale e sono definiti IFN di tipo I; l'IFN- γ , invece, utilizza un recettore differente ed è definito IFN di tipo II. L'IFN- α 2a e l'IFN- α 2b sono stati prodotti in forma ricombinante e sono diffusamente utilizzati in clinica. Mellstedt e coll. sono stati i primi ad utilizzare l'IFN- α nel trattamento del mieloma multiplo (MM).¹ Sulla base di questa esperienza pilota e sulla base di studi pre-clinici, l'uso dell'IFN- α si è progressivamente esteso fino ad essere utilizzato nelle seguenti condizioni:

- terapia di induzione come singolo farmaco o in associazione a chemioterapia convenzionale;
- terapia di mantenimento dopo chemioterapia convenzionale come singolo farmaco o in associazione a chemioterapia o steroidi;
- terapia di mantenimento dopo chemioterapia ad alte dosi ed autotrapianto;
- terapia di mantenimento dopo trapianto allogenico.

L'IFN- α come singolo farmaco non trova indicazione nella terapia di prima linea dei MM alla diagnosi perchè ottiene una percentuale di risposte compresa tra il 10 e 20% a fronte di risposte comprese tra il 40-60% indotte dalla chemioterapia convenzionale.^{2,3} L'uso dell'IFN- α , associato alla chemioterapia convenzionale, è stato studiato molto più estesamente ed i risultati sono stati riportati in 2 meta-analisi che hanno valutato individualmente oltre 2400 pazienti e i dati di più di 15 studi.^{4,5} La percentuale di risposta aumenta di circa il 4-6% per effetto dell'IFN- α , mentre la durata della sopravvivenza libera da ricaduta e la sopravvivenza globale risultano prolungate rispettivamente di circa 5-6 mesi e 2-3 mesi. L'IFN- α non trova indicazione in associazione alla chemioterapia convenzionale in prima linea perchè il vantaggio, anche se statisticamen-

te significativo per alcuni parametri, rimane marginale o non significativo sulla sopravvivenza globale. Inoltre, è stato dimostrato in uno studio randomizzato che la qualità di vita è significativamente ridotta durante il primo anno di trattamento nei pazienti che ricevono l'IFN- α .⁶ Non esistono dati pubblicati riguardo l'utilizzo dell'IFN- α prima della chemioterapia ad alte dosi.

L'IFN- α è stato ampiamente utilizzato nella terapia di mantenimento. Anche in questo caso, la maggior parte degli studi sono stati condotti dopo chemioterapia convenzionale. La terapia di mantenimento rimane un aspetto molto importante nella strategia terapeutica del MM, perchè tutti i pazienti sono inevitabilmente destinati a ricadere, anche dopo aver ottenuto la remissione completa. La terapia di mantenimento più studiata è la somministrazione sottocutanea di IFN- α ed i risultati, peraltro controversi, di questa strategia sono stati sintetizzati in alcune meta-analisi (livello 1++).^{4,5,8} Una meta-analisi,⁴ che ha valutato individualmente oltre 1500 pazienti, ha riportato che la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale sono aumentate mediamente di circa 6 e 7 mesi nei pazienti trattati con IFN- α rispetto al gruppo di controllo. Questi dati sono stati confermati da un'altra meta-analisi⁶ che ha valutato gli studi pubblicati e che riporta un aumento medio della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza di circa 4 e 7 mesi. Un'altra meta-analisi⁸ che si era proposta di valutare la *mean lifetime survival* (MLS), che tiene conto dell'andamento della curva dopo che è stata raggiunta la mediana della sopravvivenza e l'eventuale presenza o assenza di una piccola percentuale di lunghi sopravvissuti, non ha dimostrato invece differenze significative tra i pazienti trattati con IFN- α ed il gruppo di controllo. Studi randomizzati, pubblicati successivamente alle meta-analisi sopra riportate, non hanno contribuito a risolvere l'incertezza. Purtroppo, non esistono criteri per identificare a priori i pazienti che più facilmente possono beneficiare della terapia di mantenimento con IFN- α ed i dati pubblicati suggeriscono che solo il 5-10% dei pazienti trattati ottiene un significativo beneficio sulla sopravvivenza. E' prevedibile che circa il 30% dei pazienti trattati con IFN- α debba ridurre la dose o

sospendere il trattamento per gli effetti collaterali ed il peggioramento della qualità di vita. La forza della raccomandazione ad utilizzare l'IFN- α come terapia di mantenimento dopo chemioterapia convenzionale rimane pertanto intermedia per l'inconsistenza di alcuni studi e i frequenti effetti collaterali. La terapia con IFN- α può comunque essere proposta ai singoli pazienti, dopo aver discusso individualmente gli aspetti positivi e negativi. La dose raccomandata di IFN- α è di 3 milioni di unità sottocute 3 volte la settimana, compatibilmente con la tolleranza individuale e gli effetti collaterali. L'IFN- α è stato associato agli steroidi durante la terapia di mantenimento dopo chemioterapia convenzionale ed è stato dimostrato che l'associazione IFN- α e prednisone, somministrato alla dose di 50 mg tutti i giorni, prolunga di circa 10 mesi la durata della sopravvivenza libera da progressione rispetto all'IFN- α da solo.¹⁰ Il ruolo degli steroidi nella terapia di mantenimento è stato anche valutato in altri 2 studi randomizzati. Nel primo, sono state paragonate basse dosi di prednisone (10 mg a giorni alterni) ad alte dosi (50 mg a giorni alterni) ed è stato dimostrato un aumento della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale (rispettivamente di 9 e 11 mesi) con il dosaggio maggiore.¹¹ Infine, è stata paragonata la terapia di mantenimento con IFN- α a quella con desametasone ad alte dosi (20 mg/m² al giorno per 4 giorni al mese) e non sono state evidenziate differenze significative sulla durata mediana della remissione.¹² Purtroppo, non esistono studi prospettici randomizzati in cui è stata paragonata la terapia steroidea ad un gruppo di controllo non trattato.

L'uso dell'IFN- α come terapia di mantenimento dopo chemioterapia ad alte dosi ed autotrapianto è stato valutato in un numero molto più limitato di studi.¹³⁻¹⁶ Lo studio randomizzato di Cunningham ha evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale per i pazienti trattati con IFN- α rispetto al gruppo di controllo dopo un periodo medio di osservazione di 52 mesi, ma questa differenza non è più risultata significativa dopo un periodo medio di osservazione di 77 mesi.¹³ Lo studio retrospettivo di Bjorkstrand, su pazienti del registro EBMT compresi nel periodo 1988-1998, ha preso in considerazione i pazienti che a distanza di 6 mesi dal trapianto erano in remissione parziale o completa ed erano in trattamento di mantenimento con IFN- α . Questi pazienti sono stati paragonati con un gruppo di controllo che non riceveva IFN- α .¹⁵ I pazienti in remissione parziale e che erano in trattamento con IFN- α hanno presentato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale rispetto al gruppo di controllo (13 e 45 mesi rispettivamente). Queste differenze tuttavia non erano più statisticamente significative se il paragone era effettuato tra i pazienti in remissione completa. Sulla base di questi dati, si ritiene che il livello di evi-

denza sia insufficiente per raccomandare l'uso dell'IFN- α come terapia di mantenimento dopo chemioterapia ad alte dosi ed autotrapianto.

Esistono infine studi di fattibilità che dimostrano come sia possibile somministrare IFN- α anche dopo trapianto allogenico,^{16,17} ma non esistono, anche in questo caso, evidenze sufficienti per raccomandarne l'uso.

Infine, dati preliminari riportati in forma di abstract suggeriscono che i pazienti che ricevono PEG-IFN- α abbiano una qualità di vita significativamente migliore dei pazienti trattati con IFN- α , ma l'uso del PEG-IFN- α rimane da validare in studi clinici randomizzati ed il suo uso non è raccomandato nella terapia di mantenimento del MM.

Raccomandazioni

I pazienti che sono in remissione completa dopo la terapia convenzionale di prima linea possono ricevere terapia di mantenimento con IFN- α , al dosaggio di 3 MU sc tre volte la settimana (grado A), associato o meno a steroidi.

L'IFN- α da solo o associato a steroide non può essere raccomandato come terapia di mantenimento per i pazienti che sono in remissione completa dopo trapianto autologo o allogenico di cellule staminali o in remissione parziale dopo chemioterapia convenzionale.

L'IFN- α non è raccomandato come terapia di prima linea da solo o in combinazione (grado A).

L'uso del Peg-IFN dovrebbe essere considerato sperimentale.

L'uso di interferone \pm talidomide può essere considerato come terapia di mantenimento dopo chemioterapia convenzionale o dopo trapianto di cellule staminali nel contesto di studi clinici.

Bibliografia

1. Mellstedt H, Ahre A, Bjorkholm M, Holm G, Johansson B, Strander H. Interferon therapy in myelomatosis. *Lancet* 1979;1:245-7.
2. Ahre A, Bjorkholm M, Osterborg A, Brenning G, Gahrton G, Gyllenhammar H, et al. High doses of natural α -interferon (α -IFN) in the treatment of multiple myeloma: a pilot study from the Myeloma Group of Central Sweden (MGCS). *Eur J Haematol* 1988;41:123-30.
3. Ludwig H, Cortelezzi A, Scheithauer W, Van Camp BG, Kuzmits R, Fillet G, et al. Recombinant interferon α -2C versus polychemotherapy (VMCP) for treatment of multiple myeloma: a prospective randomized trial. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:1111-6.
4. The Myeloma Trialists' Collaborative Groups. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol* 2001;113:1020-34.
5. Fritz E, Ludwig H. Interferon- α treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. *Ann Oncol* 2000;11:1427-36.
6. Wisloff F, Hjorth M, Kaasa S, Westin J. Effect of interferon on the health-related quality of life of multiple myeloma patients: results of a Nordic randomized trial comparing melphalan-prednisone to melphalan-prednisone + α -interferon. The Nordic Myeloma Study Group. *Br J Haematol* 1996;94:324-32.
7. Trippoli S, Messori A, Becagli P, Alterini R, Tendi E. Treatments for newly diagnosed multiple myeloma:

- analysis of survival data and cost-effectiveness evaluation. *Oncol Rep* 1998;5:1475-82.
8. Wada M, Mizoguchi H, Kuriya SI, Taguchi H, Kawamura T, Maekawa I, et al. Induction therapy consisting of alternating cycles of ranimustine, vincristine, melphalan, dexamethasone and interferon α (ROAD-IN) and a randomized comparison of interferon α maintenance in multiple myeloma: a co-operative study in Japan. *Br J Haematol* 2000;109:805-14.
 9. Bladè J, Esteve J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients? *Med Oncol* 2000;17:77-84.
 10. Salmon SE, Crowley JJ, Balcerzak SP, Roach RW, Taylor SA, Rivkin SE, et al. Interferon versus interferon plus prednisone remission maintenance therapy for multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:890-6.
 11. Berenson JR, Crowley JJ, Grogan TM, Zangmeister J, Briggs AD, Mills GM, et al. Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2002;99:3163-8.
 12. Alexanian R, Weber D, Dimopoulos M, Delasalle K, Smith TL. Randomized trial of α -interferon or dexamethasone as maintenance treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 2000;65:204-9.
 13. Cunningham D, Powles R, Malpas J, Raje N, Milan S, Viner C, 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.
 14. Powles R, Raje N, Milan S, Millar B, Shepherd V, Mehta J, et al. Outcome assessment of a population-based group of 195 unselected myeloma patients under 70 years of age offered intensive treatment. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:435-43.
 15. Bjorkstrand B, Svensson H, Goldschmidt H, Ljungman P, Apperley J, Mandelli F, et al. α -interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2001;27:511-5.
 16. Samson D, Volin L, Schanz U, Bosi A, Gahrtrou G. Feasibility and toxicity of interferon maintenance therapy after allogeneic BMT for multiple myeloma: a pilot study of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:759-62.
 17. Byrne JL, Carter GI, Bienz N, Haynes AP, Russell NH. Adjuvant α -interferon improves complete remission rates following allogeneic transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:639-43.

Mieloma refrattario e ricaduto

PAOLO CORRADINI

Istituto Nazionale dei Tumori, Università degli Studi di Milano

Il mieloma multiplo (MM) è definito refrattario in caso di resistenza primaria ad almeno due corsi di terapia di induzione, oppure in caso di risposta transitoria ma con recidiva durante la terapia stessa. Il mancato ottenimento di una remissione completa (RC) dopo chemioterapia VAD-based di prima linea non pregiudica l'esito di un successivo trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT). Quindi anche i pazienti refrattari al VAD rimangono candidati all'ASCT. Sebbene, infatti, una precoce chemiosensibilità alla VAD sembri associata ad un migliore esito dell'ASCT¹ (livello 2-), la mancata risposta a questo tipo di chemioterapia non corrisponde ad una cattiva prognosi a lungo termine ed una notevole percentuale di pazienti affetti da MM resistente ottiene comunque una RC dopo chemioterapia ad alte dosi.²

L'ASCT è il trattamento di scelta per i pazienti refrattari alla terapia di prima linea. Il doppio trapianto in pazienti primitivamente refrattari (SWOG trial) risulta associato ad una sopravvivenza globale (OS) ed sopravvivenza libera da eventi (EFS) con mediane relativamente lunghe (47 e 21 mesi rispettivamente) se confrontate con quelle ottenibili con un singolo autotrapianto.^{3,4} In pazienti non responsivi ad un primo ASCT, il trapianto allogenico è stato in grado di migliorare la sopravvivenza libera da malattia (DFS) rispetto ad un secondo ASCT. Tale vantaggio nella sopravvivenza libera da malattia (DFS) non si è comunque tradotto in un vantaggio di OS, a causa dell'elevata mortalità legata all'allograpianto.⁵

Il MM è definito recidivato o ricaduto se si assiste ad un aumento >25% del livello di componente monoclonale (CM), oppure un aumento >25% nell'escrezione urinaria di catene leggere, oppure un aumento >25% di plasmacellule nel midollo, o un aumento certo delle lesioni ossee oppure lo sviluppo di nuove lesioni ossee o di plasmocitoma dei tessuti molli o lo sviluppo di ipercalcemia non attribuibile ad altre cause.⁶ La percentuale di risposte globali dopo un ASCT di terza linea/salvataggio⁷ è risultata essere del 59% con una sopravvivenza globale (OS) a 2 anni del 19%. L'analisi univariata ha permesso di identificare i seguenti fattori pre-trapianto come significativamente associati ad una buona prognosi: ricaduta chemiosensibile ($p < 0.05$), albumina serica > 3

g/dL ($p = 0.001$), valore di LDH normale ($p = 0.04$), lungo intervallo libero tra il secondo trapianto e la ricaduta/progressione ($p < 0.05$). In generale, i pazienti che non rispondono all'ASCT non ricevono ulteriori ASCT,¹³ ma piuttosto sono valutati per un eventuale trapianto allogenico. La chemio-resistenza della malattia è un fattore prognostico sfavorevole per la sopravvivenza dopo allograpianto,⁸ tuttavia tale procedura è risultata essere superiore all'ASCT in questo sottogruppo di pazienti. I pazienti con malattia primitivamente resistente alla chemioterapia convenzionale ottengono una percentuale di risposte all'ASCT compresa tra il 65 e l'88%, con una mediana di sopravvivenza libera da progressione (PFS) compresa tra 8-26 mesi.^{9,10} La mortalità legata al trattamento (TRM) nelle procedure di autotrapianto di salvataggio, è risultata, anche nei più recenti studi clinici di fase II, essere più elevata che negli ASCT effettuati in prima linea (10-11% circa).^{4,5,11-15} I pazienti che sono ricaduti a seguito di un doppio autotrapianto hanno una cattiva prognosi, le opzioni terapeutiche per questo gruppo di pazienti risultano limitate e il ruolo di ulteriori trapianti come terapia di salvataggio non è ancora stato chiarito. Fattibilità e risultati dell'autotrapianto come procedura di salvataggio in pazienti ricaduti dopo ASCT sono stati indagati da Tricot (livello 2+), che ha confrontato il salvataggio mediante autotrapianto con la chemioterapia tradizionale in 94 pazienti, e da Mansi (livello 2-).^{16,17} Da questi studi emerge che un ulteriore ASCT, dopo re-induzione mediante chemioterapia, è fattibile ed associato con un significativo prolungamento della sopravvivenza. Nei pazienti con alto livello di $\beta 2$ -microglobulina prima del salvataggio stesso o recidivati precocemente (< 12 mesi dal primo ASCT) il risultato ottenuto dall'autotrapianto di salvataggio è stato comunque limitato. La superiorità dell'ASCT di salvataggio sulla chemioterapia a dosi convenzionali è stata anche riportata in uno studio clinico controllato.¹¹

Nonostante manchi una chiara evidenza circa il ruolo prognostico del *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) e della densità dei microvasi nei pazienti con mieloma,¹⁸⁻²¹ è stato proposto che il persistere di una eccessiva vascolarizzazione possa contribuire alla chemio-resistenza della malattia ed alla ricaduta dopo ASCT²² o che-

mioterapia tradizionale. I livelli plasmatici di VEGF sono infatti risultati significativamente ridotti in pazienti chemiorefrattari che hanno risposto alla talidomide ($p=0.025$), ma non nei pazienti resistenti a quest'ultima.²³ Per cui in 8 diversi studi di fase II ed in uno studio retrospettivo caso-controllo è stata valutata l'efficacia della talidomide come agente singolo nel MM refrattario o recidivato.²⁴⁻³³ Nei 587 pazienti globalmente arruolati la frequenza di risposta clinica variava dal 31% al 66%. La percentuale di risposta è risultata invariabilmente alta anche nei ricaduti dopo ASCT.

Pazienti non responsivi alla talidomide come unico agente hanno dimostrato di poter rispondere all'associazione con desametasone (livello 2+).³⁴ Studi preliminari di fase II hanno mostrato una percentuale di risposte parziali estremamente elevata (50-93%) dopo trattamento di combinazione con talidomide, ciclofosfamide e desametasone.^{27,29,32,35-44} Infatti, al fine di evitare fenomeni di resistenza crociata in pazienti già trattati con ASCT sono stati disegnati regimi privi di melphalan o antraciline. Inoltre, chemioterapie comprendenti farmaci neurotossici sono state scartate per ridurre il rischio di tossicità cumulativa con la stessa talidomide. Nonostante l'alta frequenza di risposte dopo angiochemioterapia (DT-PACE), tali remissioni appaiono transitorie.⁴⁵ Eppure, la OS valutata a 24 mesi è risultata globalmente del 48%,^{24,46} e del 69% se si considerano i soli pazienti responsivi.⁴⁶

L'associazione di talidomide e desametasone sembra avere effetti clinici confrontabili con quelli dell'MP (melphalan e prednisone), ma con minori effetti collaterali, così come evidenziato da uno studio caso-controllo (livello 2+).⁴⁷ Manca tuttavia un'evidenza definitiva di superiorità dell'associazione tra talidomide e chemioterapia standard rispetto alla monoterapia con talidomide, in quanto un unico studio caso-controllo retrospettivo e di piccole dimensioni ha confrontato la terapia con talidomide (sola o con desametasone) con l'associazione tra talidomide e CAVD (livello 2+).³² Tuttavia, il tasso superiore di risposta negli studi che hanno applicato l'associazione con chemioterapia (incluso desametasone) e i risultati dello studio di Weber³⁴ supportano il consiglio di preferire la terapia di associazione. Va tenuto tuttavia in considerazione che il rischio tromboembolico della talidomide aumenta se il farmaco viene associato alla chemioterapia ed, in uno studio caso-controllo, è stato stimato essere di circa il 5% per mese di trattamento.⁴⁸

Manca completamente evidenza diretta sul beneficio netto di una profilassi anticoagulante nei pazienti sottoposti a terapia con talidomide associata o meno a chemioterapia. Benchè uno studio randomizzato abbia dimostrato l'efficacia del warfarin a basse dosi nel prevenire gli eventi trombotici durante chemioterapia per carcinoma della mammella,⁴⁹ l'evidenza è globalmente scarsa anche in neoplasie diverse dal MM, pertanto non è possibile formulare raccomandazioni

specifiche.

Attualmente mancano studi randomizzati che confrontino dosi diverse di talidomide in gruppi di pazienti omogenei. Barlogie è l'unico ad avere sinora valutato l'effetto della dose di talidomide in relazione al risultato clinico. I dati del gruppo di Barlogie⁴⁶ suggeriscono l'esistenza per la talidomide di un effetto dose-risposta, con un incremento della percentuale di risposte nei pazienti che ricevono più di 42 grammi di talidomide nei primi tre mesi di trattamento (percentuale di risposta 54% vs 21%, $p=0.001$). Altri gruppi invece hanno riportato percentuali di risposte simili con dosi variabili da 50 a 200 mg al giorno.^{50,51} Utilizzando un regime a dosi crescenti, le prime risposte sono state osservate quando i pazienti arrivavano ad assumere 200 mg al giorno.⁴² Secondo uno studio di fase II recentemente pubblicato il dosaggio cumulativo di talidomide a 3 mesi è uno dei più importanti fattori prognostici per la OS dei pazienti trattati (livello 2-), questo dato supporta ulteriormente l'ipotesi di un effetto dose-dipendente della talidomide nei pazienti ricaduti.⁵²

Raccomandazioni

I pazienti candidati al trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT) e refrattari al trattamento di prima linea secondo schema VAD, dovrebbero procedere al trapianto autologo (grado A).

I pazienti con malattia resistente ad un primo ASCT, non dovrebbero essere trattati con un secondo ASCT ma, qualora fosse disponibile un donatore familiare HLA identico ed i pazienti avessero un'età inferiore ai 60 anni, dovrebbero essere avviati al trapianto allogenico (grado B). Se non dispongono di un donatore familiare, o se hanno più di 60 anni, il trattamento di scelta è costituito da talidomide ± chemioterapia convenzionale (grado B).

I pazienti ricaduti dopo ASCT dovrebbero essere avviati al trapianto allogenico se hanno meno di 60 anni e un donatore familiare HLA identico (grado B). In mancanza di donatore familiare compatibile, ma in presenza di un'adeguata disponibilità di cellule staminali autologhe ($> 2 \times 10^8$ /kg), viene raccomandato un ulteriore autotrapianto sino ai 65 anni di età (grado B). Sopra i 65 anni, la medesima procedura (ASCT), associata ad una riduzione della dose, potrebbe essere presa in considerazione nell'ambito di studi clinici.

Il trapianto allogenico nei pazienti recidivati o ricaduti dovrebbe sempre essere effettuato nel contesto di uno studio clinico controllato e non come trattamento di routine.

Un trattamento di debulking è inoltre raccomandato prima del trapianto sia autologo che allogenico (grado D).

Nei pazienti ricaduti dopo ASCT, quando non vi sia un donatore compatibile e non vi siano cellule staminali autologhe disponibili, viene raccomandata la combinazione di talidomide ± chemioterapia convenzionale (intendendo per chemioterapia convenzionale anche solo le alte dosi di steroide) (grado B).

I pazienti non eleggibili per ASCT di prima linea e ricaduti dopo la combinazione MP o di prima linea

dovrebbero ricevere un trattamento che comprende la combinazione di talidomide ± chemioterapia convenzionale (grado B).

Una dose di talidomide pari a 200 mg/die è considerata efficace e ben tollerata (grado B). La combinazione di chemioterapia e talidomide dovrebbe essere preferita alla sola talidomide (grado C).

I pazienti in trattamento con talidomide andrebbero valutati costantemente per la comparsa di complicanze tromboemboliche e neurologiche (grado C).

La combinazione di talidomide e chemioterapia come terapia di prima linea non può essere raccomandata e dovrebbe perciò essere riservata a studi clinici controllati.

Bibliografia

- Patriarca F, Sperotto A, Fili C, Zaja F, Prosdocimo S, Fanin R. Early chemosensitivity to VAD regimen predicts a favorable outcome after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Haematologica* 2002;87:779-81.
- Singhal S, Powles R, Sirohi B, Treleaven J, Kulkarni S, Mehta J. Response to induction chemotherapy is not essential to obtain survival benefit from high-dose melphalan and autotransplantation in myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:673-9.
- Vesole DH, Barlogie B, Jagannath S, Cheson B, Tricot G, Alexanian R, et al. High-dose therapy for refractory multiple myeloma: improved prognosis with better supportive care and double transplants. *Blood* 1994;84:950-6.
- Vesole DH, Crowley JJ, Catchatourian R, Stiff PJ, Johnson DB, Cromer J, et al. High-dose melphalan with autotransplantation for refractory multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2173-9.
- Mehta J, Tricot G, Jagannath S, Ayers D, Singhal S, Siegel D, et al. Salvage autologous or allogeneic transplantation for multiple myeloma refractory to or relapsing after a first-line autograft? *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:887-92.
- Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998;102:1115-23.
- Lee CK, Barlogie B, Zangari M, Fassas A, Anaissie E, Morris C, et al. Transplantation as salvage therapy for high-risk patients with myeloma in relapse. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:873-8.
- Bensinger WI, Maloney D, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001;38:243-9.
- Alexanian R, Dimopoulos M, Smith T, Delasalle K, Barlogie B, Champlin R. Limited value of myeloablative therapy for late multiple myeloma. *Blood* 1994;83:512-6.
- Fernand JP, Levy Y, Gerota J, Benbunan M, Cosset JM, Castaigne S, et al. Treatment of aggressive multiple myeloma by high-dose chemotherapy and total body irradiation followed by blood stem cells autologous graft. *Blood* 1989;73:20-3.
- Palumbo A, Pileri A, Triolo S, Omede P, Bruno B, Ciravegna G, et al. Multicyclic, dose-intensive chemotherapy supported by hemopoietic progenitors in refractory myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19:23-9.
- Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ, Witzig TE, Lust JA, Greipp PR, et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:1267-72.
- Gertz MA, Lacy MQ, Inwards DJ, Gastineau DA, Tefferi A, Chen MG, et al. Delayed stem cell transplantation for the management of relapsed or refractory multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:45-50.
- Barlogie B, Jagannath S, Naucke S, Mattox S, Bracy D, Crowley J, et al. Long-term follow-up after high-dose therapy for high-risk multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:1101-7.
- Schenkein DP, Koc Y, Alcindor T, Stadtmauer EA, Miller KB, Cooper BW, et al. Treatment of primary resistant or relapsed multiple myeloma with high-dose chemoradiotherapy, hematopoietic stem cell rescue, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:448-55.
- Tricot G, Jagannath S, Vesole DH, Crowley J, Barlogie B. Relapse of multiple myeloma after autologous transplantation: survival after salvage therapy. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:7-11.
- Mansi JL, Cunningham D, Viner C, Ellis E, Meldrum M, Milan S, et al. Repeat administration of high dose melphalan in relapsed myeloma. *Br J Cancer* 1993;68:983-7.
- Choi JH, Ahn MJ, Jang SJ, Park CK, Park YW, Oh HS, et al. Absence of clinical prognostic value of vascular endothelial growth factor and microvessel density in multiple myeloma. *Int J Hematol* 2002;76:460-4.
- Oh HS, Choi JH, Park CK, Jung CW, Lee SI, Park Q, et al. Comparison of microvessel density before and after peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients and its clinical implications: multicenter trial. *Int J Hematol* 2002;76:465-70.
- Dankbar B, Padro T, Leo R, Feldmann B, Kropff M, Mesters RM, et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood* 2000;95:2630-6.
- Pruneri G, Ponzoni M, Ferreri AJ, Decarli N, Tresoldi M, Raggi F, et al. Microvessel density, a surrogate marker of angiogenesis, is significantly related to survival in multiple Br J Haematol 2002;118:817-20.
- Rajkumar SV, Leong T, Roche PC, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2000;6:3111-6.
- Kakimoto T, Hattori Y, Okamoto S, Sato N, Kamata T, Yamaguchi M, et al. Thalidomide for the treatment of refractory multiple myeloma: association of plasma concentrations of thalidomide and angiogenic growth factors with clinical outcome. *Jpn J Cancer Res* 2002;93: 1029-36.
- Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341: 1565-71.
- Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, Spencer T, Zeldis J, Munshi N, 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;98:492-4.
- Hus M, Dmoszynska A, Soroka-Wojtaszko M, Jawniak D, Legiec W, Ciepnuch H, et al. Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients. The Polish Multiple Myeloma Study Group. *Haematologica* 2001;86:404-8.
- Juliussen G, Celsing F, Turesson I, Lenhoff S, Adriansson M, Malm C. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol* 2000;109:89-96.
- Kneller A, Raanani P, Hardan I, Avigdor A, Levi I, Berkowicz M, et al. Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients - the revival of an old drug. *Br J Haematol* 2000;108:391-3.
- Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fonseca R, Lacy MQ, Geyer S, Lust JA, et al. Thalidomide for previously untreated indolent or smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2001;15:1274-6.
- Tosi P, Ronconi S, Zamagni E, Cellini C, Grafone T, Cangini D, et al. Salvage therapy with thalidomide in multiple myeloma patients relapsing after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 2001;86:409-13.
- Yakoub-Agha I, Attal M, Dumontet C, Delannoy V,

- Moreau P, Berthou C, et al. Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma: a study of 83 patients: report of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Hematol J* 2002;3:185-92.
32. Corso A, Lorenzi A, Orlandi E, Astori C, Mangiacavalli S, Lazzarino M. Advantages of using thalidomide for the management of patients with refractory myeloma. *Haematologica* 2002;87:327-8.
 33. Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Geyer SM, Iturria NL, et al. Response rate, durability of response, and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:34-9.
 34. Weber DM, Gavino M, Delasalle K, Rankin K, Giralt S, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for multiple myeloma. *Blood* 1999;94:604a[abstract].
 35. Kropff M H, Innig G, Mitterer M, Straka C, Ostermann H, Koch WE, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (Hyper-CDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Blood* 2000;96:168a[abstract].
 36. Moehler TM, Neben K, Hawighorst H, Egerer G, van Kaick G, Ho AD, et al. Thalidomide plus CED chemotherapy as salvage therapy in poor prognosis multiple myeloma. *Blood* 2000;96:290b[abstract].
 37. Dimopoulos M, Panayiotidis P, Grigoraki V, Poziopoulos C, Xilouri I, Kiamouris C, et al. Oral hyperfractionated cyclophosphamide and intermittent thalidomide-dexamethasone for previously treated patients with multiple myeloma. *Blood* 2001;98:164a[abstract].
 38. Coleman M, Leonard J, Shuster MW, Kaufman TP. DICE (dexamethasone, ifosfamide, cisplatin, etoposide) infusional chemotherapy for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Eur J Haematol* 2001;64 Suppl 1:41-5.
 39. Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatsos G, Galani E, Grigoraki V, Kiamouris C, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol* 2001;12:991-5.
 40. Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, Pregno P, Bringhen S, Rus C, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 2001;86:399-403.
 41. Alexanian R, Weber D, Giralt S, Delasalle K. Consolidation therapy of multiple myeloma with thalidomide-dexamethasone after intensive chemotherapy. *Ann Oncol* 2002;13:1116-9.
 42. Oakervee HE, Gupta V, Smith ML, Taussig DC, Syndercombe-Court YD, Rohatiner AZ, et al. Response to thalidomide can be predicted by paraprotein quantitation 14 days after initiating therapy. *Br J Haematol* 2001;113 Suppl 1):40.
 43. Grosbois B, Bellissant E, Moreau P, Attal M, Zerbib R. Thalidomide (Thal) in the treatment of advanced multiple myeloma (MM). A prospective study of 120 patients. *Blood* 2001;98:163a[abstract].
 44. Moehler TM, Neben K, Benner A, Egerer G, Krasniqi F, Ho AD, et al. Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood* 2001;98:3846-8.
 45. Tricot G, Siegel E, Langmaid C, Munshi N, Anaissie E, Fassas A, et al. Angiochemotherapy (ACT) for multiple myeloma (MM) with DT-PACE results in a high response rate, but in contrast to tandem transplants with melphalan does not affect durable disease control. *Blood* 2001;98, 850a[abstract].
 46. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol* 2001;28:577-82.
 47. Oakervee H, Baugh H, Boots M, Olujuhunge A, Smith S, Williams C, et al. A study of the safety and efficacy of oral melphalan, prednisolone and thalidomide (MPT) in the treatment of multiple myeloma: a UK Myeloma Forum Pilot Study. *Br J Haematol* 2002;117 Suppl 1:66.
 48. Bowcock SJ, Rassam SM, Ward SM, Turner JT, Laffan M. Thromboembolism in patients on thalidomide for myeloma. *Hematology* 2002;7:51-3.
 49. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-9.
 50. Durie BG. Low-dose thalidomide in myeloma: efficacy and biologic significance. *Semin Oncol* 2002;29 Suppl 17:34-8.
 51. Wechalekar AD, Sutton D, Voralia M, Stewart AK, Chen CI. Intermediate dose thalidomide (200 mg daily) has comparable efficacy and less toxicity than higher doses in relapsed multiple myeloma. *Blood* 2001;98:162a [abstract].
 52. Neben K, Moehler T, Benner A, Kraemer A, Egerer G, Ho AD, et al. Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2002;8:3377-82.

Raccomandazioni per la terapia di supporto: eritropoietina, bisfosfonati e profilassi anti-infettiva

PATRIZIA TOSI

Istituto di Ematologia "L. e A. Seràgnoli",
Università di Bologna

Il corteo sintomatologico del mieloma multiplo (MM) include complicanze quali anemia, malattia scheletrica ed infezioni. Un corretto uso dell'eritropoietina, dei bisfosfonati e di tutti i presidi volti a ridurre l'incidenza delle complicanze infettive rappresentano parte integrante del globale approccio terapeutico alla neoplasia.

Eritropoietina

L'anemia, da moderata a severa, è presente in circa i 2/3 dei pazienti con MM di nuova diagnosi, e questa percentuale aumenta quando si considerano pazienti con malattia avanzata. La risposta alla terapia citotossica è accompagnata da un aumento del livello di emoglobina (Hb), anche se questo può ulteriormente ridursi nelle fasi iniziali della chemioterapia. La terapia con eritropoietina ricombinante (EPO) ha lo scopo di aumentare il livello di Hb, di ridurre la necessità di supporto trasfusionale eritrocitario e di migliorare la qualità di vita.

Per la formulazione della linea guida sull'impiego dell'EPO nel MM il Panel ha identificato le seguenti domande:

- Quali sono gli obiettivi di questo intervento terapeutico nel MM?
- Quali sono le indagini cliniche ed ematologiche da eseguire prima di iniziare il trattamento?
- Quali sono i pazienti candidati al trattamento?
- Qual è la dose iniziale di EPO da utilizzare?
- Qual è il livello target di Hb da mantenere?
- Come dovrebbe essere monitorato il paziente durante il trattamento?
- Come definire un paziente non responsivo?

Analisi della letteratura

In otto studi clinici randomizzati fase III¹⁻⁸ sono stati inclusi esclusivamente pazienti con MM,^{1-3,8} oppure sono stati analizzati separatamente i pazienti con MM.⁴⁻⁷ Globalmente, sono stati randomizzati 630 pazienti con MM, e i criteri di eleggibilità, nella maggioranza dei casi, includevano un livello di Hb inferiore a 10 g/dL. Le percentuali di risposta, nonostante questa sia stata diversamente definita, variavano dal 31% al 78%. Un aumento del livello di Hb si è verificato in oltre il 50% dei pazienti non trasfusione-dipendenti^{2-5,7,8} mentre l'eliminazione della necessità trasfusio-

nale si è verificata in meno del 60% dei pazienti trasfusione dipendenti.^{2,3,5,6} La percentuale di risposta non cambia significativamente in funzione dei livelli di Hb,⁹ ma sono state riportate variazioni in funzione della durata della malattia,⁸ dei livelli sierici di EPO,⁵ del rapporto osservato/atteso (O/E ratio), dei livelli sierici di EPO,⁴ della dose di EPO.⁴ Secondo una evidenza traslata, una rapida risposta (a 4 settimane) all'EPO è più frequentemente mantenuta nel tempo.⁷ La dose ottimale di EPO da utilizzare è stata stabilita da 2 studi randomizzati di pazienti con MM:^{4,5} entrambi concludono che 5000 U/die sia il dosaggio ottimale; tale dosaggio può essere concentrato in un'unica somministrazione settimanale.¹⁰ Sebbene lo studio di Dammacco *et al.*² non abbia mostrato miglioramento della qualità di vita dopo un trattamento di 12 settimane, evidenza traslata da studi eseguiti su popolazioni miste di pazienti neoplastici dimostrano un miglioramento della qualità di vita, direttamente proporzionale al miglioramento dell'anemia e maggiore in caso di livello iniziale di Hb più elevato.^{9,11}

Raccomandazioni

I pazienti con mieloma multiplo e anemia moderata/severa (livello di Hb inferiore a 10 g/dL) sono candidati al trattamento con EPO (grado A).

La dose iniziale di EPO non dovrebbe essere inferiore a 30.000 U alla settimana (grado B).

Il trattamento deve essere interrotto se, dopo un mese, il paziente non mostra un incremento di Hb pari o superiore a 1 g/dL (grado D).

Prima del trattamento e durante questo è necessario monitorare emogramma, reticolociti, stato del ferro (ferritina, saturazione della transferrina) (grado D).

Bisfosfonati: profilassi e trattamento delle lesioni scheletriche

Le complicanze scheletriche quali fratture patologiche, lesioni osteolitiche ed osteoporosi, sono presenti in circa l'80% dei pazienti con MM alla diagnosi e rappresentano una importante causa di morbidità ed alterazione della qualità di vita. I bisfosfonati sono potenti inibitori del riassorbimento osseo ampiamente utilizzati in clinica per il trattamento dell'osteoporosi, delle metastasi ossee da neoplasie solide e delle lesioni osteoliti-

che da MM.¹² La struttura di queste molecole è analoga a quella del pirofosfato, con la differenza che l'ossigeno in posizione centrale è sostituito da un atomo di carbonio. A seconda dei radicali legati al carbonio i bisfosfonati possono essere suddivisi in due gruppi, avente differente meccanismo d'azione: quelli di prima generazione, in cui i sostituenti sono radicali semplici (clodronato ed etidronato), e gli aminobisfosfonati, in cui i sostituenti sono gruppi aminici (pamidronato e acido zoledronico).

Le seguenti domande sono state analizzate dal Panel:

- Quali sono gli obiettivi del trattamento con bisfosfonati nel MM?
- Quali pazienti sono candidati al trattamento con bisfosfonati?
- Quali bisfosfonati debbono essere usati?
- Per quanto tempo deve essere continuata la terapia?
- Come deve essere monitorato il paziente durante la terapia?

Analisi della letteratura

L'evidenza che sostiene l'uso dei bisfosfonati nel MM (fino al giugno 2001) è stata sintetizzata in una Cochrane Review.¹³ Gli studi randomizzati analizzati (10 trials, di cui 8 a doppio cieco) hanno permesso la valutazione di 2127 pazienti arruolati, quasi tutti in stadio II-III: i pazienti trattati avevano avuto una riduzione relativa del 41% sia nell'incidenza delle fratture vertebrali che nella prevalenza di dolore osseo, mentre non è stata osservata una differenza nell'incidenza delle fratture non vertebrali. L'uso dei bisfosfonati non sembra incrementare la sopravvivenza, nonostante un ampio trial randomizzato¹⁴ abbia dimostrato una sopravvivenza significativamente più lunga nei pazienti privi di fratture ossee alla diagnosi che avevano ricevuto terapia a lungo termine con il clodronato.

Nella Cochrane Review¹³ nessuna evidenza sostiene una maggiore efficacia di clodronato, pamidronato o acido zoledronico, e non è stato a tutt'oggi eseguito alcun trial che confronti clodronato e pamidronato.

Mancano anche dati a lungo termine, poichè la durata del follow-up è al massimo di 24 mesi, con l'eccezione dello studio di McCloskey.²⁰

Studi randomizzati più recenti hanno valutato gli effetti dell'ibandronato vs placebo¹⁵ e non hanno rilevato alcuna differenza nell'incidenza di fratture o nella riduzione del dolore. L'acido zoledronico è stato comparato al pamidronato in 2 trial randomizzati,^{16,17} in pazienti con MM e carcinoma mammario metastatico: nessuna differenza è stata dimostrata nell'efficacia dei due bisfosfonati sulla riduzione del dolore o sulla necessità di radioterapia.

Gli effetti avversi sul rene dei bisfosfonati, soprattutto dell'acido zoledronico, che è infuso più rapidamente, sono rilevanti.^{16,17}

Raccomandazioni

Il trattamento con bisfosfonati è raccomandato in tutti i pazienti con MM, sia all'esordio che in fase avanzata di malattia, che presentano lesioni osteolitiche, fratture patologiche o osteoporosi severa (grado A).

Possono essere utilizzati indifferentemente i seguenti farmaci (grado D): clodronato 1600 mg/die per os; pamidronato 90 mg/die endovena ogni 4 settimane; acido zoledronico 4 mg/die endovena ogni 4 settimane.

E' raccomandato un trattamento prolungato (almeno 12 mesi) con bisfosfonati (grado D).

Durante il trattamento con bisfosfonati è necessario monitorare la funzione renale, la calcemia e l'albuninuria (grado D).

Una riduzione di dose può essere presa in considerazione nei pazienti con insufficienza renale (grado D).

Trattamento dell'ipercalcemia

Domande analizzate:

- A che livello sierico di calcemia corretta è necessario iniziare il trattamento?
- Qual è la migliore strategia per un paziente con mieloma e ipercalcemia (terapia/dose di farmaco/durata del trattamento)?
- Come bisogna trattare l'ipercalcemia ricaduta?

Analisi della letteratura

Nell'ipercalcemia conclamata, l'idratazione associata alla somministrazione di bisfosfonati risulta efficace nel 90% dei pazienti, mentre la percentuale di risposta è significativamente inferiore se la terapia è limitata alla sola idratazione.²¹ L'acido zoledronico è significativamente superiore al pamidronato in termini di percentuale di risposta,²² mentre il pamidronato si è a sua volta rivelato superiore all'etidronato²¹ e all'ibandronato.²³ L'acido zoledronico è più efficace del pamidronato anche nel trattamento dell'ipercalcemia ricaduta o refrattaria.²²

Raccomandazioni

Il trattamento dell'ipercalcemia correlata al MM dovrebbe essere intrapreso ad un livello di calcemia corretta superiore a 3 mMol/L o ≥ 12 mg/dL (grado A). La terapia proposta comprende idratazione con soluzione fisiologica e bisfosfonati endovena (grado B). Una dose singola di acido zoledronico dovrebbe essere infusa in non meno di 15 minuti in un volume di 100 mL, al fine di evitare le complicanze renali (grado B).

Il ritrattamento con lo stesso farmaco (acido zoledronico) a dosi più elevate (8 mg) dovrebbe essere preso in considerazione per pazienti che ricadono o sono refrattari a precedente terapia (grado B).

Profilassi anti-infettiva

Un'importante alterazione del sistema immune è caratteristica dei pazienti con MM. A questa contribuiscono una ridotta produzione di immu-

nglobuline normali, una moderata neutropenia spontanea o indotta da chemioterapia, il trattamento con alchilanti e/o steroidi, il trapianto autologo o allogenico di cellule staminali. La profilassi degli episodi infettivi è tuttora materia di dibattito in molti aspetti.

Il Panel ha valutato le seguenti domande:

- Quali sono i pazienti candidati a profilassi con immunoglobuline endovena? (dosaggio, durata del trattamento-modalità del trattamento)
- I pazienti con MM dovrebbero essere sottoposti a vaccinazione anti *Haemophilus influenzae* gruppo B (Hib) e anti *Streptococcus pneumoniae* (Sp)?
- I pazienti con MM dovrebbero essere sottoposti a vaccinazione anti influenza?
- E' necessaria la profilassi antibiotica nei pazienti con MM?

Analisi della letteratura

L'uso routinario di immunoglobuline endovena (IGIV) non è raccomandato come profilassi generale delle infezioni batteriche nei pazienti con MM a meno di infezioni gravi ricorrenti e ipogammaglobulinemia policlonale. In questi casi, la dose di IGIV dovrebbe essere tale da mantenere una concentrazione stabile di IgG superiore a 500 mg/dL, con una dose iniziale di 0.4 mg/kg ogni 3-4 settimane. L'uso routinario di IGIV non è raccomandato nei pazienti sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali in assenza di ipogammaglobulinemia e infezioni ricorrenti. L'uso profilattico è raccomandato, in assenza di infezioni, nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali da donatore non correlato che presentano severa ipogammaglobulinemia nei primi 100 giorni dopo il trapianto.

I vaccini attualmente disponibili contro lo *Streptococcus pneumoniae* (Sp) e l'*Haemophilus influenzae* di tipo B (Hib) sono sicuri ed efficaci nei soggetti sani e negli anziani. Nel caso del MM, il problema principale è la possibilità di indurre realmente una immunità protettiva. Esistono due situazioni da considerare separatamente: a) i pazienti trattati con chemioterapia convenzionale; b) i pazienti trattati con trapianto autologo o allogenico di cellule staminali. I pazienti che ricevono chemioterapia convenzionale sviluppano una risposta immune protettiva a seguito della vaccinazione anti-Sp e Hib in una percentuale variabile fra il 20 e il 40%: questi dati sono insufficienti per raccomandare l'uso di vaccini anti-Sp e Hib in questa categoria di pazienti che pertanto potrebbero essere inclusi in studi controllati per monitorare la risposta immune e il beneficio clinico.²³ Il vaccino anti-polisaccaride pneumococcico 23valente attualmente disponibile ha una immunogenicità limitata nei pazienti sottoposti a trapianto autologo o allogenico.²⁴ Tuttavia, la maggioranza di questi pazienti ha bassi livelli di anticorpi diretti contro il polisaccaride capsulare di Sp, e i pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali con GVHD cronica presentano un elevato rischio di sviluppare infezioni da batte-

ri capsulati, quindi, per il potenziale beneficio ottenibile, il vaccino è raccomandato a 12 e 24 mesi post-trapianto. Per gli stessi motivi, la vaccinazione contro Hib dovrebbe essere proposta ai pazienti sottoposti a trapianto autologo o allogenico a 12, 14 e 24 mesi post-trapianto. La vaccinazione contro l'influenza si è dimostrata utile negli individui sani di età superiore a 65 anni. Studi retrospettivi eseguiti in soggetti con situazioni cliniche predisponenti hanno mostrato una riduzione di oltre il 50% nell'incidenza di infezioni respiratorie e nei decessi. I vaccini anti influenzali hanno un eccellente profilo di sicurezza e un buon rapporto costo-beneficio: sono però controindicati nei soggetti allergici alle proteine dell'uovo o durante l'infezione acuta. Nell'emisfero Nord il vaccino inattivato contro l'influenza dovrebbe essere somministrato normalmente fra ottobre e novembre. La vaccinazione contro l'influenza è generalmente raccomandata nei pazienti con MM, tenendo presente che il grado di protezione clinica può essere inferiore rispetto a quella degli individui sani. Nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali autologhe o allogeniche²⁴ la vaccinazione anti influenzale stagionale è raccomandata per tutta la vita, iniziando prima del trapianto ed eseguendo un richiamo 6 mesi dopo. E' consigliata la vaccinazione dei membri della famiglia e degli individui che sono a contatto con il paziente, iniziando la stagione precedente il trapianto e continuando per i due anni successivi. I pazienti con MM sono a rischio aumentato di infezione durante la chemioterapia di induzione e dopo trapianto autologo o allogenico di cellule staminali. Anche le fasi di remissione o di plateau comportano un elevato rischio infettivo se sono somministrati steroidi come terapia di mantenimento, per lunghi periodi. Una profilassi antibiotica (trimetoprim-sulfametossazolo) può diminuire l'incidenza di infezioni batteriche durante i primi due mesi di chemioterapia, ma i dati sono insufficienti per raccomandarne un uso esteso.²⁵ L'uso di profilassi antibiotica non è routinariamente consigliata durante la neutropenia indotta da chemioterapia standard a causa dell'emergenza di ceppi batterici antibioticoresistente; fa eccezione l'uso di trimetoprim-sulfametossazolo per prevenire la polmonite da *Pneumocystis carinii* (PC). La profilassi antibiotica ed antivirale dovrebbe essere somministrata ai pazienti sottoposti a trapianto autologo o allogenico di cellule staminali.²⁵

Raccomandazioni

L'uso routinario di immunoglobuline endovena non è raccomandato nei pazienti con MM, trattati o meno: l'impiego deve essere riservato a pazienti con infezioni gravi ricorrenti e ipogammaglobulinemia policlonale o a pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali da donatore non familiare, che presentano severa ipogammaglobulinemia entro i primi 100 giorni post-trapianto (grado C).

La dose iniziale di immunoglobuline dovrebbe essere di 0.4 g/kg ogni 3-4 settimane, fino a raggiungere un livello sierico di IgG superiore a 500 mg/dL. Suc-

cessivamente il trattamento dovrebbe essere aggiustato al fine di mantenere un livello sierico di IgG superiore a 500 mg/dL (grado B).

I dati finora disponibili sono insufficienti per stabilire l'utilità della profilassi antibiotica durante la neutropenia causata da chemioterapia convenzionale. L'associazione di trimetoprim-cotrimossazolo è indicata nei pazienti sottoposti a terapia con desametasone ad alte dosi.

Profilassi antibatterica-antivirale dovrebbe essere routinariamente somministrata a pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali autologhe o allogeniche. Non c'è evidenza per raccomandare l'uso routinario di vaccino anti-Sp o anti-Hib nei pazienti in trattamento chemioterapico convenzionale (grado C). Il vaccino 23valente contro il polisaccaride pneumococcico è raccomandato a 12 e 24 mesi dopo il trapianto di cellule staminali autologhe o allogeniche; la vaccinazione contro haemophilus tipo B dovrebbe essere eseguita a pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali autologhe o allogeniche a 12, 14 e 24 mesi post-trapianto, indipendentemente dall'età del ricevente (grado B). La vaccinazione stagionale contro l'influenza è raccomandata in tutti i MM (grado B). Nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali autologhe o allogeniche la vaccinazione dovrebbe essere eseguita prima del trapianto, 6 mesi dopo, e continuare tutta la vita (grado B). I familiari del trapiantato o coloro che sono in stretto contatto con lui dovrebbero ricevere la vaccinazione prima del trapianto e annualmente nei due anni successivi (grado A).

Bibliografia

- Dammacco F, Silvestris F, Castoldi GL, Grassi B, Bernasconi C, Nadali G, et al. The effectiveness and tolerability of epoetin α in patients with multiple myeloma refractory to chemotherapy. *Int J Clin Lab Res* 1998;26:127-34.
- Dammacco F, Castoldi GL, Rodjer S. Efficacy of epoetin α in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001;113:172-9.
- Silvestris F, Romito A, Fanelli P, Vacca A, Dammacco F. Long-term therapy with recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) in progressing multiple myeloma. *Ann Hematol* 1995;70:313-8.
- Cazzola M, Messinger D, Battistel V, Bron D, Cimino R, Enller-Ziegler L, et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1995;86:4446-53.
- Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, Essers U, Holowiecki J, Juliusson G, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma: a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin β) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1996;87:2675-82.
- Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V, Iosava G, Abdulkadyrov K, Hedenus M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies. Epoetin β Hematology Study Group. *J Clin Oncol* 2002;20:2486-94.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercaemmen E, Rapoport B. Effects of epoetin α on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2865-74.
- Garton JP, Gertz MA, Witzig TE, Greipp PR, Lust JA, Schroeder G, et al. Epoetin α for the treatment of the anemia of multiple myeloma. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1995;155:2069-74.
- Seidenfeld J, Piper M, Aronson N. Systematic review of controlled trials on erythropoietin to support evidence-based guidelines. *Oncology (Huntingt)* 2000;16 Suppl 10:171-88.
- Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin α in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001;19:2875-82.
- Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin α is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2412-25.
- Berenson JR. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cancer* 1997;80:1661-7.
- Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD003188.
- McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol* 1998;100:317-25.
- Menssen HD, Sakalova A, Fontana A, Herrmann Z, Boewer C, Facon T, et al. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:2353-9.
- Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191-200.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey JA, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377-87.
- Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I. Randomized, placebo-controlled multicenter trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. *Lancet* 1992;340:1049-52.
- Martin A, Garcia-Sanz R, Hernandez J, Blade J, Suquia B, Fernandez-Calvo J, et al. Pamidronate induces bone formation in patients with smouldering or indolent myeloma, with no significant anti-tumour effect. *Br J Haematol* 2002;118:239-42.
- McCloskey EV, Dunn JA, Kanis JA, MacLennan IC, Drayson MT. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001;113:1035-43.
- Gucalp R, Theriault R, Gill I, Madajewicz S, Chapman R, Navari R, et al. Treatment of cancer-associated hypercalcemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Arch Intern Med* 1994;12:1935-44.
- Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-67.
- Ralston SH, Thiebaud D, Herrmann Z, Steinhauer EU, Thurlimann B, Walls J, et al. Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcemia. *Br J Cancer* 1997;75:295-300.
- Morbidity and mortality weekly report. *MMWR* 2000;49:1-128.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.

Raccomandazioni per il trattamento delle complicanze: amiloidosi, insufficienza renale e sindrome da iperviscosità

GIAMPAOLO MERLINI

Area di Ricerca di Biotecnologie e Tecnologie Biomediche, IRCCS Policlinico San Matteo, Dipartimento di Biochimica, Università degli Studi di Pavia

Amiloidosi

Nel 15-20% dei casi di mieloma la catena leggera causa una amiloidosi (AL) sintomatica.¹ Questa severa complicanza deve essere presa in considerazione in presenza dei seguenti segni e sintomi:

- proteinuria, con o senza insufficienza renale;
- scompenso cardiaco con segni clinici ed ecocardiografici di cardiomiopatia restrittiva;
- epatomegalia;
- neuropatia.

Segni molto suggestivi, quali la macroglossia con impronta dei denti e porpora periorbitale sono presenti solo in circa il 15% con amiloidosi AL.²

La diagnosi richiede sempre la conferma biptica e la dimostrazione della caratteristica birifrangenza verde al microscopio in luce polarizzata dopo colorazione con rosso Congo. Le sedi preferenziali di biopsia sono:

1. agoaspirato con ago sottile del grasso periumbelicale (sensibilità 80-90%).

Qualora negativo:

2. biopsia delle ghiandole salivari minori labiali. La combinazione delle due tecniche raggiunge una sensibilità di circa il 95-98%.

Qualora ambedue risultassero negative e in presenza di un forte sospetto clinico:

3. considerare con molta cautela, per le possibili complicanze emorragiche, la necessità di eseguire biopsia dell'organo coinvolto.³ E' necessario far precedere la biopsia da una valutazione completa della coagulazione. La biopsia d'organo è raramente necessaria per definire la strategia terapeutica.

Va sempre valutata la possibilità di una amiloidosi ereditaria sistemica (causata da varianti di transtiretina, fibrinogeno, lisozima, apolipoproteina AI e AII) tenendo presente che una anamnesi familiare positiva è presente in poco più della metà dei soggetti con amiloidosi ereditaria di prima diagnosi.^{4,5} Nel definire la strategia terapeutica si deve considerare il bilancio fra

la necessità di eliminare la produzione di catena leggera amiloidogenica il più rapidamente possibile e la fragilità di questi pazienti dovuta al danno sistemico causato dalla deposizione di amiloide. Attualmente, la terapia più efficace nel trattamento dell'amiloidosi AL è il trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT) dopo chemioterapia con alte dosi di melphalan. Tuttavia, l'elevata mortalità peritrapiantologica (21% in centri di riferimento) limita questo approccio ad una minoranza di pazienti, 25-30% che soddisfano i seguenti criteri: ≤ 2 organi coinvolti, assenza di severo coinvolgimento cardiaco (NYHA $>II$), creatininemia ≤ 2 mg/dL ed età ≤ 60 anni.^{6,7} Pazienti ≤ 60 anni che non sono elegibili per ASCT, ma senza severo coinvolgimento cardiaco, ipotensione sintomatica o sincopi ricorrenti dovrebbero eseguire raccolta di cellule staminali alla diagnosi. I pazienti che non sono elegibili per l'ASCT sono quelli a prognosi peggiore, con esigua finestra terapeutica e che necessitano di un trattamento che svolga la propria azione rapidamente. Le recenti esperienze indicano che gli schemi comprendenti il desametasone ad alte dosi sono in grado di indurre risposta ematologica in un tempo mediano di 3-4 mesi.^{8,9}

Raccomandazioni

L'amiloidosi AL associata a mieloma dovrebbe essere trattata con chemioterapia ad alte dosi seguita da ASCT se le seguenti condizioni sono soddisfatte: ≤ 2 organi coinvolti, assenza di severo coinvolgimento cardiaco (NYHA $>II$), creatininemia ≤ 2 mg/dL ed età ≤ 60 anni (grado C).

La raccolta di cellule staminali dovrebbe essere valutata alla diagnosi anche nei pazienti di età ≤ 60 anni che non sono elegibili per l'ASCT, ma che non presentano insufficienza cardiaca, ipotensione sintomatica o sincopi ricorrenti, che rendono la procedura di mobilizzazione troppo rischiosa (grado C).

Una volta raccolte le cellule staminali, questi pazienti dovrebbero essere trattati con melphalan (0.25 mg/kg, per os) + HD-Dex (40 mg, per os) per

4 giorni, ogni 28 giorni. I pazienti con controindicazione all'ASCT e alla raccolta di cellule staminali (ad esempio pazienti con insufficienza cardiaca isolata) dovrebbero essere trattati con HD-Dex (40 mg, per os per 4 giorni, ogni 28 giorni) (grado B).

Pazienti inelleggibili al trattamento con HD-Dex, per la presenza di aritmia ventricolare refrattaria al trattamento, sanguinamento del tratto gastro-intestinale o con psicosi, dovrebbero essere trattati con melphalan e prednisone standard.

Pazienti refrattari o recidivati dovrebbero essere trattati con ID-Dex + Thal (dexametazone 20 mg per os per 4 giorni ogni 21 giorni e thalidomide 100 mg/die con incremento, se tollerato, di 100 mg/2 settimane, fino ad un massimo di 400 mg/die).

Durante il trattamento con thalidomide è necessario monitoraggio mensile con ECG dinamico Holter per prevenire pericolose bradicardie (grado D).

L'insufficienza renale

Insufficienza renale è presente alla diagnosi in circa il 20-30% dei pazienti con mieloma¹⁰⁻¹³ ed è reversibile in circa il 50% durante il primo anno dalla diagnosi.¹³ Disidratazione (spesso secondaria a processi infettivi acuti), ipercalcemia e impiego di farmaci nefrotossici concorrono assieme alla proteina di Bence Jones al danno renale.^{10,14} Per quanto riguarda il problema dibattuto dell'impiego dei mezzi di contrasto, la letteratura riporta un'incidenza di insufficienza renale acuta in pazienti con mieloma ai quali sono stati somministrati mezzi di contrasto tradizionali compresa fra lo 0.6 e l'1.25%.¹⁵ Questa bassa incidenza supporta l'impiego dei mezzi di contrasto, quando clinicamente indicati, in questi pazienti avendo cura di mantenere una idratazione adeguata.¹⁵

In circa il 10% dei pazienti l'insufficienza renale evolve verso la fase terminale e la dialisi.¹⁶ Completo recupero della funzione renale, anche in soggetti con insufficienza renale acuta trattata con dialisi, si osserva in più della metà dei pazienti, ma può richiedere diversi mesi.^{11,13,17-20} La risposta alla chemioterapia è il più importante fattore prognostico anche nei pazienti con insufficienza renale.^{21,22} L'alcalinizzazione delle urine rende neutre o anioniche le catene leggere che sono cariche positivamente²³ riducendo l'interazione con la mucoproteina di Tamm-Horsfall carica negativamente, e quindi la formazione di cilindri intratubulari; tuttavia, il ruolo dell'alcalinizzazione delle urine nel trattamento dell'insufficienza renale mielomatosa rimane non definito. Il ruolo del trapianto di rene è controverso sia per la possibilità di ricorrenza del danno renale da catene leggere nell'organo trapiantato sia per la prognosi a lungo termine del mieloma.²⁴ I pazienti con insufficienza renale rispondono alla chemioterapia standard (con opportuna riduzione dell'alchilante) in modo non differente dai pazienti con funzione renale preservata.^{13,25} Terapia ad alte dosi seguita da ASCT può essere praticata con successo nei pazienti in dialisi.²⁶

Raccomandazioni

L'insufficienza renale dovrebbe essere prevenuta evitando la disidratazione, trattando aggressivamente le complicanze infettive, l'ipercalcemia e l'iperuricemia ed evitando l'impiego di farmaci nefrotossici (NSAIDs, antibiotici nefrotossici) (grado C).

La biopsia renale non è essenziale e si deve valutare con attenzione il rischio emorragico per la possibile compresenza di amiloidosi AL (grado B).

Il paziente dovrebbe essere reidratato, inducendo una diuresi di almeno 3 L/die (grado C), sotto stretto controllo clinico, (anche attraverso la misurazione della pressione venosa centrale se una linea centrale è disponibile) (grado D).

La dialisi, sia emodialisi che dialisi peritoneale, dovrebbe essere applicata in tutti i pazienti con insufficienza renale avanzata. La plasmaferesi dovrebbe essere applicata ai soggetti con insufficienza renale rapidamente progressiva (grado A) ma nell'ambito di uno studio clinico.

Il desammetazone ad alte dosi dovrebbe essere utilizzato immediatamente in attesa di definire la strategia terapeutica e valutare l'esito della terapia di supporto (grado B). La chemioterapia successiva dovrebbe essere VAD-based (grado B).

L'ASCT può essere eseguito in pazienti in dialisi con opportuna riduzione del melphalan (grado B). I pazienti non elegibili per ASCT e nei quali regimi VAD-based sono controindicati possono essere trattati con melphalan e prednisone standard (grado B) riducendo la posologia del dosaggio di melphalan (riduzione del 50% se GFR è di 40-50 mL/min, mentre non dovrebbe essere utilizzato se GFR < 30 mL/min). Il dosaggio di ciclofosfamide dovrebbe essere ridotto del 25% se la GFR è compresa fra 10 e 50 mL/min e del 50% se GFR < 10 mL/min (grado C).

Iperviscosità

Meno del 2% dei pazienti con mieloma presentano segni di iperviscosità alla diagnosi.²⁷ Le manifestazioni cliniche di iperviscosità includono: sanguinamento delle mucose, cefalea, vertigini, nistagmo, ipoacusia, atassia, parestesie, diplopia, convulsioni, sonnolenza e stupore fino al coma, scompenso cardiaco congestizio. Le manifestazioni oftalmiche più comuni sono la dilatazione delle vene, emorragie retiniche, seguite da trombosi della vena retinica centrale. E' possibile monitorare la viscosità ematica attraverso l'esame seriato del fondo dell'occhio. Segni di iperviscosità compaiono solitamente quando la concentrazione di componente monoclonale IgA o IgG è superiore a 60 g/L,²⁸ ma sono possibili eccezioni a concentrazioni minori.

Raccomandazioni

Pazienti con iperviscosità sintomatica dovrebbero essere trattati con plasmaferesi (3-4 litri di plasma sostituiti da albumina 5%) fino alla risoluzione dei sintomi o alla normalizzazione della viscosità plasmatica (grado C).

La procedura dovrebbe essere ripetuta ad intervalli regolari, generalmente quotidianamente per 3-5

giorni per prevenire la ricorrenza dei sintomi. (grado C).

La chemioterapia dovrebbe essere iniziata non appena concluso il trattamento aferetico (grado D).

Bibliografia

- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1211-33.
- Merlini G. Primary (AL) amyloidosis. *Amyloid* 2001;8:54-5.
- Merlini G. Treatment of primary amyloidosis. *Semin Hematol* 1995;32:60-79.
- Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002;346:1786-91.
- Palladini G, Obici L, Merlini G. Hereditary amyloidosis. *N Engl J Med*. 2002;347:1206.
- Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002;99:4276-82.
- Santhorawala V, Wright DG, Seldin DC, Dember LM, Finn K, Falk RH, et al. An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:637-42.
- Palladini G, Anesi E, Perfetti V, Obici L, Invernizzi R, Balduini C, et al. A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis. *Br J Haematol* 2001;113:1044-6.
- Palladini G, Perfetti V, Obici L, Merlini G. Melphalan and high-dose dexamethasone in patients with AL (primary) amyloidosis ineligible for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2002;100:397a-398a[abstract].
- Sakhuja V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta KL, Sud K, et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail* 2000;22:465-77.
- Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990;150:1693-5.
- Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma—a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 1994;53:207-12.
- Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2000;65:175-81.
- Yussim E, Schwartz E, Sidi Y, Ehrenfeld M. Acute renal failure precipitated by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in multiple myeloma. *Am J Hematol* 1998;58:142-4.
- McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992;183:519-21.
- Sharland A, Snowdon L, Joshua DE, Gibson J, Tiller DJ. Hemodialysis: an appropriate therapy in myeloma-induced renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30:786-92.
- Rota S, Mougnot B, Baudouin B, De Meyer-Brasseur M, Lemaitre V, Michel C, et al. Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:126-37.
- Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990;150:863-9.
- Ganeval D, Rabian C, Guerin V, Pertuiset N, Landais P, Jungers P. Treatment of multiple myeloma with renal involvement. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1992;21:347-70.
- Irish AB, Winearls CG, Littlewood T. Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *QJM* 1997;90:773-80.
- Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, Montoliu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998;158:1889-93.
- Korzets A, Tam F, Russell G, Feehally J, Walls J. The role of continuous ambulatory peritoneal dialysis in end-stage renal failure due to multiple myeloma. *Am J Kidney Dis* 1990;16:216-23.
- Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 1992;89:630-9.
- Short AK, O'Donoghue DJ, Riad HN, Short CD, Roberts IS. Recurrence of light chain nephropathy in a renal allograft. A case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 2001;21:237-40.
- Iggo N, Parsons V. Renal disease in multiple myeloma: current perspectives. *Nephron* 1990;56:229-33.
- Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001;114:822-9.
- Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, Bertoloni D, Luoni R, Rutigliano L, et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. *Eur J Cancer* 1991;27:1401-5.
- Kyle RA. Sequence of testing for monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:114-8.



Dompé Biotec
in onco-ematologia

Dompé Biotec
Servizio Scientifico