Anno 5 - Numero 3 - 2018

Ematologia Oncologica.it

Controversie nel Mieloma Multiplo

Organo Ufficiale
della **Fondazione Matarelli** - Milano

Con il supporto non condizionante di

Celgene

Ematologia Oncologica.it

www.ematologiaoncologica.it

Controversie nel Mieloma Multiplo

Tecniche di imaging alla diagnosi
Renato Zambello, Gregorio Barilà, Filippo Crimì, Albana Lico, Carmelo Lacognata 7

Remissione molecolare
Elena Zamagni, Michele Cavo 17

Mieloma *smouldering*
Tommaso Caravita di Toritto, Agostina Siniscalchi, Paolo de Fabritiis 27

Trapianto di cellule staminali
Vittorio Montefusco 41

Terapia continuativa
Francesca Gay, Francesca Bonello, Mario Boccadoro 49

Ematologia Oncologica.it
Vol 5 - n.3 - 2018

Direttore Responsabile
Giorgio Maggiani

Direttore Scientifico
Giorgio Lambertenghi Deliliers
Fondazione Matarelli, Milano

Comitato Editoriale
Sergio Amadori
Università degli Studi Tor Vergata, Roma

Mario Boccadoro
Università degli Studi, Torino

Alberto Bosi
Università degli Studi, Firenze

Michele Cavo
Università degli Studi, Bologna

Antonio Cuneo
Università degli Studi, Ferrara

Marco Gobbi
Università degli Studi, Genova

Cristina Mecucci
Università degli Studi, Perugia

Fabrizio Pane
Università degli Studi, Napoli

Francesco Passamonti
Università degli Studi, Varese

Gianni Pizzolo
Università degli Studi, Verona

Giorgina Specchia
Università degli Studi, Bari

Ematologia Oncologica.it
è una rivista quadrimestrale monotematica, di aggiornamento in lingua italiana, che ha essenzialmente lo scopo educativo di rendere disponibili le informazioni più aggiornate su argomenti pertinenti le malattie del sangue, in particolare quelle neoplastiche. Per raggiungere questo obiettivo la rivista desidera coinvolgere gli specialisti italiani più qualificati e informare il lettore sui più recenti progressi nel campo della ricerca di base, della clinica e della terapia.

La rivista si attiene alle raccomandazioni indicate dal World Association of Medical Editors (WAME) riguardante l'etica delle pubblicazioni in ambito sanitario.

Registrazione Tribunale di Milano
n. 348 del 19/11/2013

Progetto grafico
Dynamicom srl

Sito Internet
www.ematologiaoncologica.it

Coordinamento editoriale
Dynamicom - Milano
Tel. (+39)0289693750 - Fax (+39)02201176

Editore
Fondazione Matarelli

Periodicità
Quadrimestrale

Avvertenze ai lettori
L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Norme per gli Autori
- L'accettazione dei testi inviati è comunque subordinata al parere del Comitato Editoriale che deve verificare la loro compatibilità con le norme redazionali.
- Gli Autori dei testi sono gli unici responsabili del loro contenuto, e della riproduzione delle immagini allegate.
- Il primo Autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora utilizzi figure e/o tabelle già pubblicate altrove.
- La proprietà dell'articolo, una volta pubblicato, appartiene alla Fondazione Matarelli, (Largo Crocetta, 2 - 20122 MI) che ha depositato il nome della rivista presso il Tribunale di Milano in data 19/11/2013
- Il manoscritto deve essere inviato a Dynamicom Edizioni (segreteria@ematologiaoncologica.it) che, dopo averlo controllato ed impaginato, lo invierà al Direttore Scientifico (giorgio.lambertenghi@unimi.it) per la revisione e il controllo della stesura secondo le norme redazionali. Le bozze di stampa verranno quindi rinviate all'Autore per le opportune correzioni, che dovrà provvedere entro cinque giorni lavorativi a rinviarle a: segreteria@ematologiaoncologica.it

Norme redazionali
Il contenuto dell'articolo, redatto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh, non deve superare le 30-35 cartelle dattiloscritte (2000 battute cad.) compresa la bibliografia, e corredato delle illustrazioni (tabelle, grafici, figure) nel numero che l'Autore ritiene necessario, in file ad alta risoluzione (salvate in formato pdf, jpg o eps).

Lo stile del manoscritto, le citazioni bibliografiche e il loro riferimento nel testo del manoscritto devono seguire le raccomandazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Per le relative informazioni, gli Autori sono pregati di consultare il sito http://www.icmje.org.

L'articolo deve essere così strutturato:
- **Titolo conciso** e pertinente con il tema della rivista;
- **Prima pagina** con nome e cognome degli Autori, istituzione di appartenenza, foto tessera a colori del primo Autore;
- **Introduzione iniziale** che esponga in maniera chiara lo scopo dell'articolo;
- **Corpo del testo** suddiviso in sottocapitoli a contenuto omogeneo;

Pagina finale:
1) nome e cognome del primo autore, con telefono, fax, e-mail al quale andrà indirizzata la corrispondenza;
2) eventuali **ringraziamenti** a persone e/o associazioni;
3) 3-5 parole chiave.

Bibliografia
Per lo stile nella stesura seguire le seguenti indicazioni o consultare il sito "International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements far Manuscripts Submitted to Biomedical Journals Sample References".
Le **voci bibliografiche** non devono superare il numero massimo di 150, numerate secondo l'ordine di comparsa nel testo, citate tra parentesi con il testo in apice e con i numeri arabi, tenendo presente gli esempi sottostanti.

Articoli con 1-6 autori
Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

Bianchi AG, Rossi M, Patruno S, Miliani E. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

Articoli con più di 6 autori
Bianchi AG, Rossi M, Patruno S, Miliani E, De Giglio I, Baldoni A, et al. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

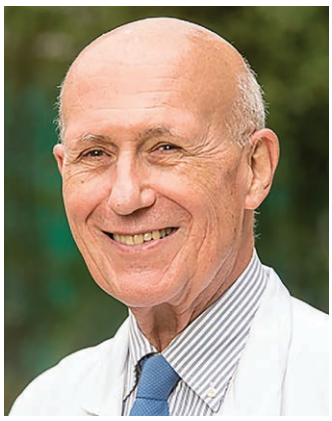
Abstract e Congressi
Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. ASH Annual Meeting Abstracts. 2000;100(10):1000.

Capitoli di libri
Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. In: Spagnoletti M. ed. The Hemoglobin, Vol 10. London: Raven Livingstone. 1980:10-15.

Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 1980:10-15.

Editoriale

Giorgio Lambertenghi Deliliers
Fondazione Matarelli - Milano



Ematologia Oncologica.it dedica questo numero alle più recenti acquisizioni utili a definire lo stato di malattia nei pazienti affetti da mieloma multiplo e a programmare il migliore percorso terapeutico. Le tecniche di *imaging* hanno un ruolo fondamentale sia di ordine diagnostico che prognostico. Pur mantenendo il suo valore clinico, la radiografia standard dello scheletro è complementare alle nuove metodiche più sensibili, come la risonanza magnetica nucleare, la tomografia assiale computerizzata e ad emissione di positroni. Se combinate, queste tecniche contribuiscono ad una più esatta definizione delle lesioni midollari ed extramidollari, nonché allo studio della loro attività metabolica. Una maggiore sensibilità hanno le metodiche cellulari e molecolari per valutare la profondità della risposta e la malattia minima residua. Attualmente con la citofluorimetria a flusso multiparametrico è possibile identificare piccole quote di plasmacellule anomale. Anche il suo valore prognostico è stato recentemente confermato in ampi studi prospettici. Gli altri due strumenti molecolari che identificano ri-arrangiamenti o sequenze monoclonali dei geni delle immunoglobuline, sembrano avere un'alta sensibilità per monitorare la cinetica della malattia minima residua, la cui negatività ha superato il significato della remissione clinica, definita con i tradizionali criteri anatomo-clinici. Grandi attese sono riposte nella biopsia liquida, un test ideale per rilevare la presenza di eventuali sub-cloni residui a bassa carica o acidi nucleici tumorali liberi nel sangue periferico.

La possibilità di evidenziare con le nuove tecnologie le plasmacellule maligne ha modificato la filosofia dell'approccio al paziente con mieloma definito *smouldering*, cioè clinicamente indolente. Si tratta di una popolazione di pazienti estremamente eterogenea con un indice prognostico variabile. La controversia è se iniziare subito un trattamento o preferire un'osservazione nel tempo. Recentemente è stato proposto l'impiego dei cosiddetti biomarcatori di malignità per identificare i pazienti che hanno un rischio di progressione entro due anni superiore all'80%. A questo scopo si utilizzano parametri (come il comportamento della componente monoclonale, l'immunoparesi, la plasmocitosi midollare, l'immunofenotipo) stratificati in modelli non ancora universalmente utilizzati. L'obiettivo è arruolare i pazienti ad alto rischio in studi clinici che prevedono una monoterapia, con lo scopo di ritardare l'evoluzione della malattia, o trattamenti più aggressivi, analoghi a quelli utilizzati nel mieloma di prima diagnosi.

La possibilità di rilevare la malattia minima residua nel mieloma multiplo ha suscitato vari interrogativi sulla utilità della terapia continuativa per prolungare il tempo libero da progressione e la sopravvivenza dei pazienti. L'approccio interventista nei soggetti giovani con nuova diagnosi, è in grado non solo di mantenere, ma anche di aumentare la profondità della risposta raggiunta con i regimi d'induzione. I farmaci immunomodulanti, a dosaggio variabile, sono considerati i candidati ottimali in virtù della via di somministrazione orale, anche se rimane oggetto di discussione il loro utilizzo come agenti singoli nei pazienti ad alto rischio. In questi ultimi sembra più efficace il bortezomid, anche se non vi sono studi prospettici di confronto. La terapia continuativa è l'approccio attualmente consigliato nel mieloma in recidiva e dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche, con agenti singoli o combinazioni di più farmaci, a seconda dei trattamenti precedenti e/o la presenza di comorbidità.

L'introduzione dei nuovi farmaci ha sollevato controversie sulla effettiva utilità del trapianto di cellule staminali emopoietiche. Per quanto riguarda l'autologo, singolo o doppio, i dati ad oggi disponibili sono concordi nel supportare il suo utilizzo nella malattia alla diagnosi, e nel ritenere il ruolo dei farmaci emergenti complementare, ma non sostitutivo. Viceversa, a causa dello scenario mutevole dei nuovi trattamenti, non è ancora ben definita la collocazione del trapianto di cellule staminali allogeniche nella programmazione terapeutica del mieloma multiplo.

Tecniche di imaging alla diagnosi



Renato Zambello[1], Gregorio Barilà[1], Filippo Crimì[2], Albana Lico[1], Carmelo Lacognata[2]

[1] Dipartimento di Medicina dell'Università di Padova, Ematologia e Immunologia Clinica, Padova
[2] Dipartimento di Radiologia dell'Università di Padova, Padova

Introduzione

La presenza di lesioni litiche è un'evenienza comune nei pazienti affetti da mieloma multiplo (MM), interessando il 70% circa dei pazienti alla diagnosi ed arrivando fin oltre il 90% durante la storia naturale della malattia [(1)]. L'imaging rappresenta pertanto una metodica di cruciale rilevanza, un momento essenziale non solo nella diagnostica del paziente, ma anche nel follow up in quanto si è chiaramente dimostrato il suo ruolo predittivo per la prognosi del paziente. Questo aspetto è stato recepito anche dall'*International Myeloma Working Group* (IMWG) che nella definizione dei nuovi criteri per la diagnosi di MM sintomatico ha particolarmente evidenziato il valore delle moderne tecniche di imaging nella gestione del paziente [(2)]. In questo modo, a tecniche tipicamente morfologiche come la radiografia (Rx) dello scheletro *in toto*, la tomografia assiale computerizzata (TC) *total body* a basso dosaggio (LDTC) si sono affiancate tecniche funzionali come la risonanza magnetica nucleare (RM) e la tomografia ad emissione di positroni (PET), di regola associata a TC a basso dosaggio (PET/TC). La LDTC *total body* presenta una aumentata sensibilità rispetto alla radiografia standard dello scheletro e molte istituzioni stanno progressivamente sostituendo questa metodica all'Rx scheletro *in toto* nell'inquadramento iniziale del paziente con MM.

La RM invece rappresenta la migliore metodica di imaging nella definizione dell'infiltrazione ossea da parte di cellule mielomatose. La RM *total body* (o almeno della colonna vertebrale *in toto* e del bacino, se non disponibile) è attualmente raccomandata per tutti i pazienti affetti da MM indolente (mieloma *smouldering*) per definire la presenza di malattia occulta, che giustificherebbe altrimenti il trattamento. La RM inoltre è in grado di identificare la presenza di plasmocitomi isolati, e di definire con precisione la presenza di compressione midollare in previsione di chirurgia e/o radioterapia. È inoltre raccomandata nel *work up* del plasmocitoma isolato dell'osso, ed è in grado di discriminare tra fratture patologiche e fratture su base osteoporotica. Con l'applicazione della tecnica della diffusione (*diffusion weight imaging*, DWI) viene ulteriormente migliorata la sua capacità diagnostica.

La PET/TC permette di ottenere importanti informazioni sulla estensione della malattia mielomatosa, compresa la presenza di malattia extramidollare e rappresenta probabilmente la migliore tecnica per distinguere tra malattia attiva ed inattiva dopo terapia. Inoltre, sia la RM ma soprattutto la PET/TC hanno un valore prognostico indipendente sia alla diagnosi che alla fine della terapia, contribuendo alla definizione di malattia minima residua.

Poiché la malattia ossea rappresenta un criterio per iniziare terapia, in quanto evidenza di danno d'organo, la aggiornata definizione di malattia ossea come stabilito dalle linee guida dell'IMWG (per cui vi è indicazione ad iniziare terapia in presenza di almeno una lesione litica dimostrata non solo alla terapia convenzionale ma anche alla TC, LDTC *total body* o PET/TC o in presenza di più di una lesione focale alla RM) implica un sempre maggiore utilizzo di queste metodiche nei pazienti con MM [(2)]. È prevedibile quindi che l'utilizzo di queste nuove tecnologie sia alla diagnosi che nel follow up dei pazienti, non solo nell'ambito di trial clinici ma anche nella pratica clinica, possa contribuire in un prossimo futuro ad ottimizzare la terapia. In questo lavoro si passeranno in rassegna le varie metodiche utilizzate nel *work up* dei pazienti con MM, cercando di mettere in evidenza le caratteristiche peculiari di ciascuna ed eventualmente vantaggi e limiti.

Radiografia convenzionale

Per anni la radiografia dello scheletro *in toto* ha rappresentato lo standard nella valutazione dell'interessamento scheletrico in corso di MM. Infatti, la presenza di lesioni litiche, dimostrabile nel 70-80% dei casi, rappresenta un criterio di MM sintomatico che richiede l'inizio di terapia [(3)]. L'aspetto radiologico tipico è rappresentato da lesioni multiple, rotondeggianti, senza orletto sclerotico, definite a stampo, tipicamente a livello di vertebre, costole, cranio, pelvi e ossa lunghe (Figura 1), mentre l'interessamento dello scheletro distale è di regola raro [(4)]. Sulla base dell'Rx scheletro sistemico si distinguono diverse forme di interessamento osseo: il plasmocitoma solitario, lesioni scheletriche diffuse o mielomatosi, osteopenia diffusa e lesioni di tipo osteoaddensante o osteosclerotico, queste ultime caratteristiche della POEMS (acronimo di Polineuropatia, Organomegalia, Endocrinopatia, componente Monoclonale, interessamento cutaneo) [(5)]. Il vantaggio principale di questa metodica, oltre al costo ridotto, è legato alla ricaduta clinica immediata, come sopra men-

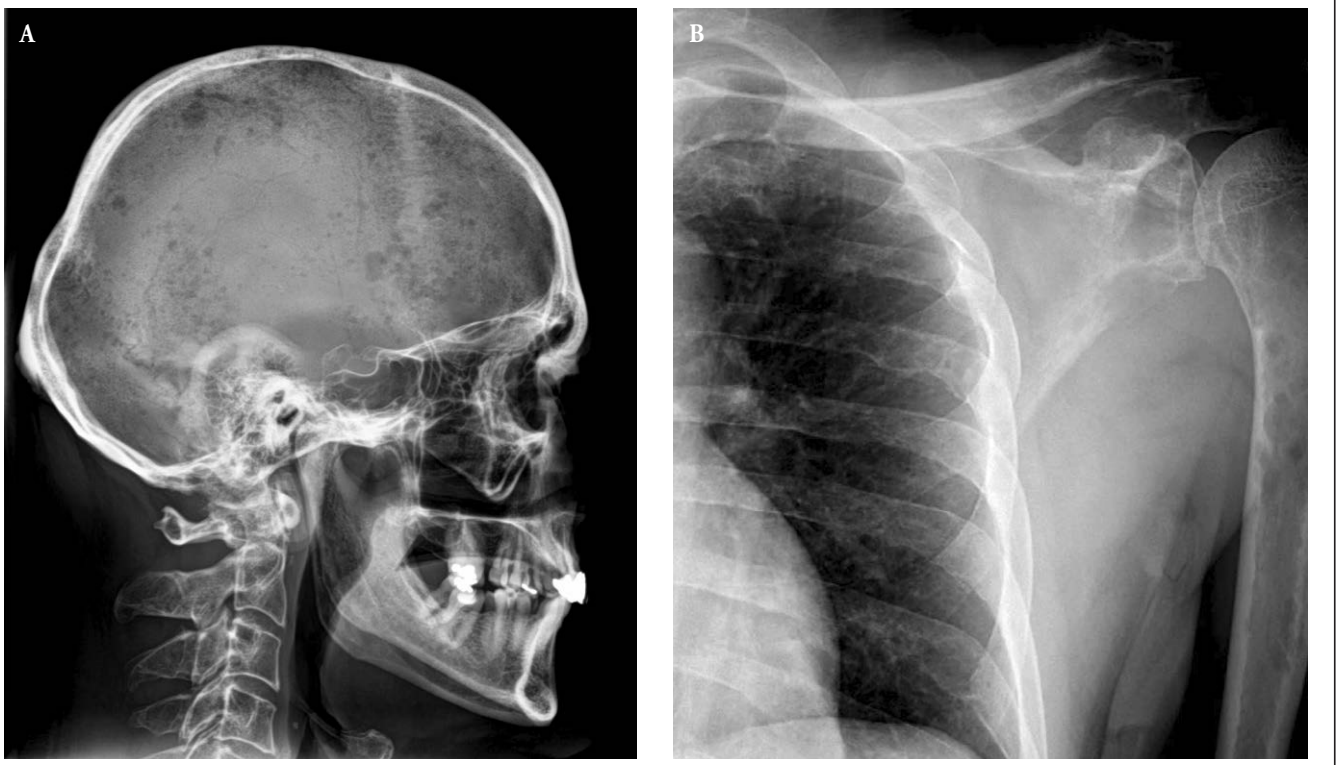


***Figura 1** - A. Tipiche lesioni a stampo a livello del cranio alla radiografia tradizionale in paziente con MM. B. Lesioni osteolitiche all'omero con erosione della corticale ossea presenti nello stesso paziente.*

zionato, per cui un paziente con lesioni litiche all'Rx dello scheletro *in toto* è candidato ad iniziare terapia specifica [2]. Tuttavia i limiti di questa tecnica di imaging sono molteplici e riguardano in particolare la scarsa sensibilità della metodica, poiché le lesioni litiche diventano evidenti all'Rx dello scheletro *in toto* quando almeno il 30-50% della sostanza ossea viene perduto [6, 7]. Inoltre, alcune aree dello scheletro sono difficilmente valutabili, in particolare la pelvi e le vertebre in relazione alla natura spugnosa caratteristica dell'osso in queste sedi; vi è una scarsa riproducibilità del dato tra diversi osservatori; la radiografia standard non distingue tra fratture patologiche e fratture su base osteoporotica [4, 6]. Infine, va sottolineato come l'indagine sia relativamente lunga e richieda vari cambi di posizione per il paziente, tanto che la rende scarsamente tollerabile nel caso di pazienti con dolori ossei importanti. Sulla base di quanto sopra riportato, nelle linee guida dell'*European Myeloma Network* (EMN) pubblicate nel 2015 l'Rx dello scheletro *in toto*, sebbene ancora utilizzata presso molti Centri, non viene più considerata come il gold standard nell'inquadramento del paziente con MM, e viene sostituita dalla TC *total body* a basso dosaggio [8].

TC a basso dosaggio (LDTC)

La LDTC *total body* è stata introdotta per primo da Horger *et al.* per permettere di identificare lesioni osteolitiche nello scheletro *in toto* con elevata accuratezza, senza la necessità di mezzo di contrasto e con una dose di radiazioni da 2 a 3 volte inferiore rispetto alla TC standard [9]. Numerosi studi di confronto hanno dimostrato come la sensibilità della LDTC sia significativamente superiore alla radiografia standard nel definire la presenza di lesioni litiche, sebbene in casistiche con scarsa numerosità [10-13]. In questi studi, è stato riportato che il numero di lesioni litiche identificate dalla LDTC è circa il triplo di quelle dimostrate alla radiografia standard dello scheletro [14] e che in circa il 20-25% dei pazienti con Rx scheletro sistemico negativo sono in realtà dimostrabili lesioni litiche alla LDTC [10-13]. Nello studio retrospettivo con numerosità maggiore recentemente pubblicato nell'ambito dell'IMWG, che considerava 146 pazienti con MM sintomatico e 66 con MM *smouldering*, la LDTC era in grado di dimostrare la presenza di lesioni litiche, particolarmente a livello di scheletro assiale, nel 25,5% dei casi in cui la radiografia standard risultava negativa, e più specificatamente nel 22,2% dei pazienti con MM *smouldering*, definendo quindi in questi casi una malattia attiva [15].

I principali vantaggi della LDTC *total body* includono a) maggiore sensibilità diagnostica, in particolare nelle sedi dove la sensibilità dell'Rx scheletro assiale è bassa, come vertebre e pelvi (Figura 2); b) superiorità nella stima del rischio di fratture e instabilità ossea; c) la durata dell'esame, che di regola è inferiore a 5 minuti, che nel caso di pazienti con importante sintomatologia dolorosa è un aspetto rilevante; d) maggiore qualità e risoluzione delle immagini in 3D che presentano un'alta risoluzione, utile per pianificare biopsie ed interventi terapeutici; e) la dimostrazione di sedi non attese di mieloma e/o la dimostrazione di patologie non sospettate (in particolare a livello polmonare) [9, 14, 17-19]. Gli svantaggi della metodica sono invece

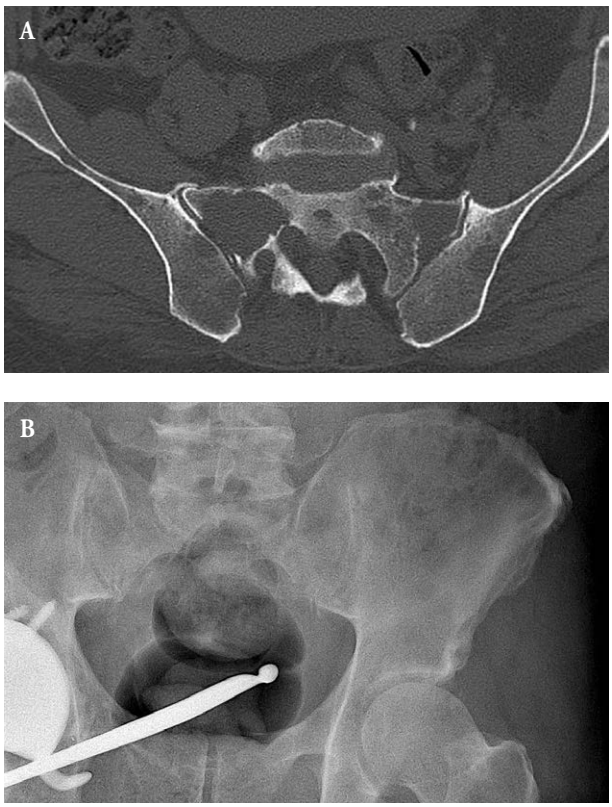


***Figura 2** - A. Ampia lesione osteolitica a livello del bacino dimostrata con LDTC. La stessa lesione non era evidenziabile alla radiografia standard (B).*

legati ad un maggiore tempo richiesto ai radiologi per la refertazione e alla mancanza di sensibilità nel distinguere tra fratture patologiche e fratture su base osteoporotica. La metodica inoltre non è disponibile in molti Centri. Infine, per quanto la quantità di radiazioni sia inferiore a quella della TC standard, risulta comunque essere circa il triplo di quella dell'Rx dello scheletro sistemico. Poiché la LDTC è sostanzialmente un'indagine morfologica, i limiti principali della tecnica sono considerati la scarsa capacità di definire l'infiltrazione midollare in assenza di perdita di tessuto osseo e la limitata capacità di definire l'attività di malattia in aree litiche (valutata sulla base delle Unità di Hounsfield, HU), specialmente a livello delle ossa spugnose delle vertebre e della pelvi. In queste sedi infatti la densità alla TC è in funzione della composizione del midollo osseo (più o meno grassoso) e della presenza di trabecole ossee mineralizzate, rendendo difficile determinare se il midollo grassoso è stato sostituito da tessuto mielomatoso [20].

La RM, in particolare in diffusione, viene considerata in questa condizione la tecnica di scelta per definire il grado di infiltrazione cellulare. Tuttavia, in presenza di osteolisi inequivocabili (con diametro > 5 mm), le informazioni che si possono derivare dalla LDTC vanno interpretate sulla base di dati recenti che suggeriscono come anche lesioni litiche con densità alla TC di midollo grassoso (HU <0), ancorché negative alle valutazioni funzionali (PET e MRI-DWI) sono invece caratterizzate da un infiltrato di plasmacellule francamente patologico [21], indicando quindi malattia attiva (Figura 3).

Infine, dubbi sono stati sollevati dal fatto che l'elevata sensibilità della LDTC possa identificare precocemente lesioni litiche che tuttavia potrebbero non essere clinicamente rilevanti per la storia naturale della malattia, determinando invece un inizio precoce di terapia in quanto interpretate come espressione di mieloma sintomatico [15].

Va ricordato a proposito che nelle ultime linee guida IMWG la pre-

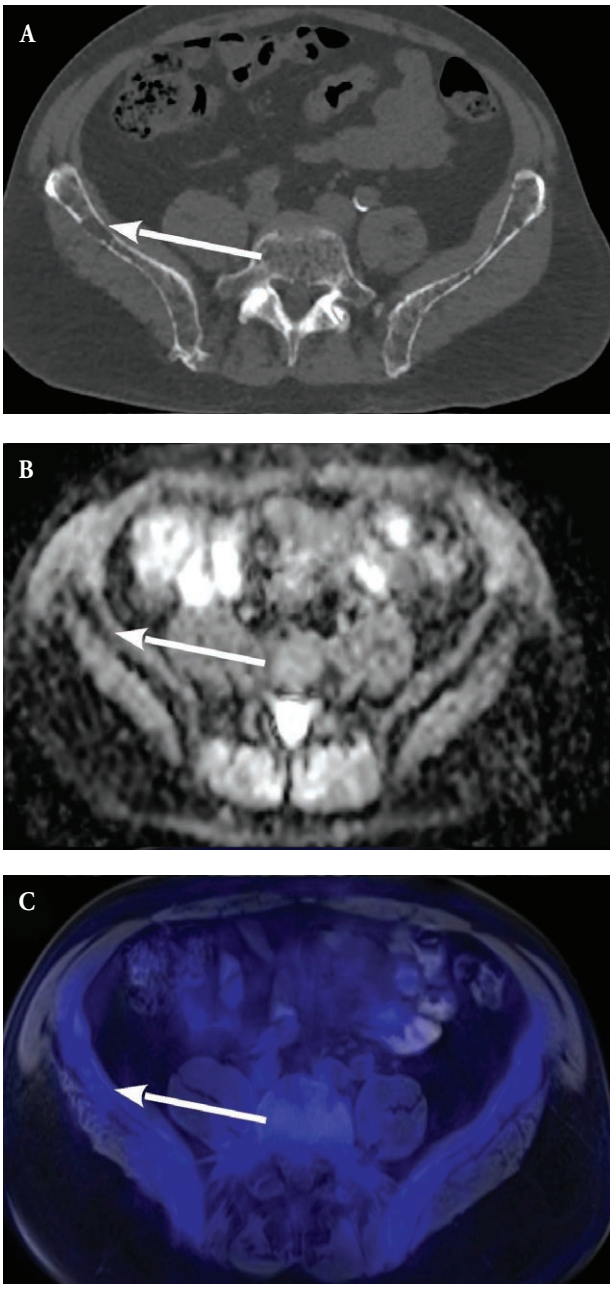


***Figura 3** - A. Lesione litica di 7 mm dimostrata alla TC a basso dosaggio (indicata dalla freccia). La lesione presenta una densità compatibile con midollo grassoso (HU -46). B. La stessa lesione valutata in RM in DWI presenta un valore di ADC compatibile con midollo grassoso. C. La stessa lesione non presenta aumentata captazione di glucosio (SUV Standardized Uptake Value, max 1,09). La biopsia mirata (non riportata) era compatibile con infiltrato di plasmacellule disperse tra adipociti.*

senza di una lesione litica del diametro di almeno 5 mm viene giudicata sufficiente per definire mieloma attivo [2]. Questo punto cruciale è stato affrontato in uno studio recente retrospettivo nell'ambito IMWG che ha dimostrato il significato predittivo di malattia sintomatica in pazienti con MM *smouldering* e lesioni ossee osteolitiche dimostrate alla LDTC, con tempo di progressione di 38 mesi in caso di presenza di lesioni litiche *vs* 82 mesi nel caso non fossero presenti [15]. Sarà tuttavia necessario valutare in studi prospettici la rilevanza delle lesioni dimostrate alla LDTC. Nella Figura 4 è riportato un esempio di LDTC in paziente con MM.

RMN *total body*

A differenza dell'Rx dello scheletro *in toto* e della LDTC, che rappresentano delle indagini di tipo morfologico, in quanto evidenziano la perdita di tessuto osseo, la RM, come anche la PET, sono indagini di tipo funzionale poiché sono in grado di valutare la microcircolazione e la diffusione interstiziale di molecole d'acqua o l'*uptake* di glucosio, rispettivamente, che sono marcatori surrogati di attività tumorale. Nel MM, la RM *total body* o dove non disponibile, la RM della colonna vertebrale e pelvi, è riconosciuta essere la migliore tecnica disponibile per definire l'infiltrazione di plasmacellule nel midollo, in assenza di esposizione a radiazioni. Le differenze tra le due indagini non sono così marginali, in quanto sebbene la RM dello scheletro assiale (della colonna vertebrale e del bacino) non riconosca lesioni solo nel 10% dei pazienti, in uno studio di confronto tra le due metodiche il numero totale di lesioni dimostrate nello scheletro extra assiale, e quindi riconosciute solo dalla RM *total body* era di 204 (47%) su 441 totali, con un incremento di circa il 50% sul numero delle lesioni riconosciute alla sola analisi dello scheletro assiale [22]. Le sequenze RM più informative nel MM sono quelle pesate in T1, T2 con soppressione del grasso e STIR (*short time inversion recovery*) e tipicamente le lesioni mielomatose risultano ipointense in T1 e iperintense in T2/STIR. Quando utilizzato il mezzo di contrasto, il segnale del gadolinio è più intenso nelle sequenze T1 con soppressione del grasso. Va ricordato tuttavia che i pazienti con mieloma presentano frequentemente danno renale ed il contrasto va utilizzato con cautela in questi casi. Si riconoscono cinque diversi aspetti (Figura 5) di interessamento midollare in corso di mieloma: a) pattern normale (dimostrabile nel 15-25% dei pazienti con mieloma); b) pattern focale che consiste di aree localizzate di infiltrazione di cellule mielomatose del diametro di almeno 5 mm (dimostrabili in 30-50% dei pazienti con mieloma; c) pattern diffuso, rappresentato dalla completa sostituzione del normale midollo con infiltrato plasmacellulare (dimostrabile nel 25-40% dei pazienti con mieloma; d) un pattern misto focale e diffuso (dimostrabile nel 10% dei pazienti con mieloma); e) un pattern variegato o di tipo sale e pepe caratterizzato da innumerevoli piccole aree focali, corrispondente a midollo con circoscritte isole adipose insieme a

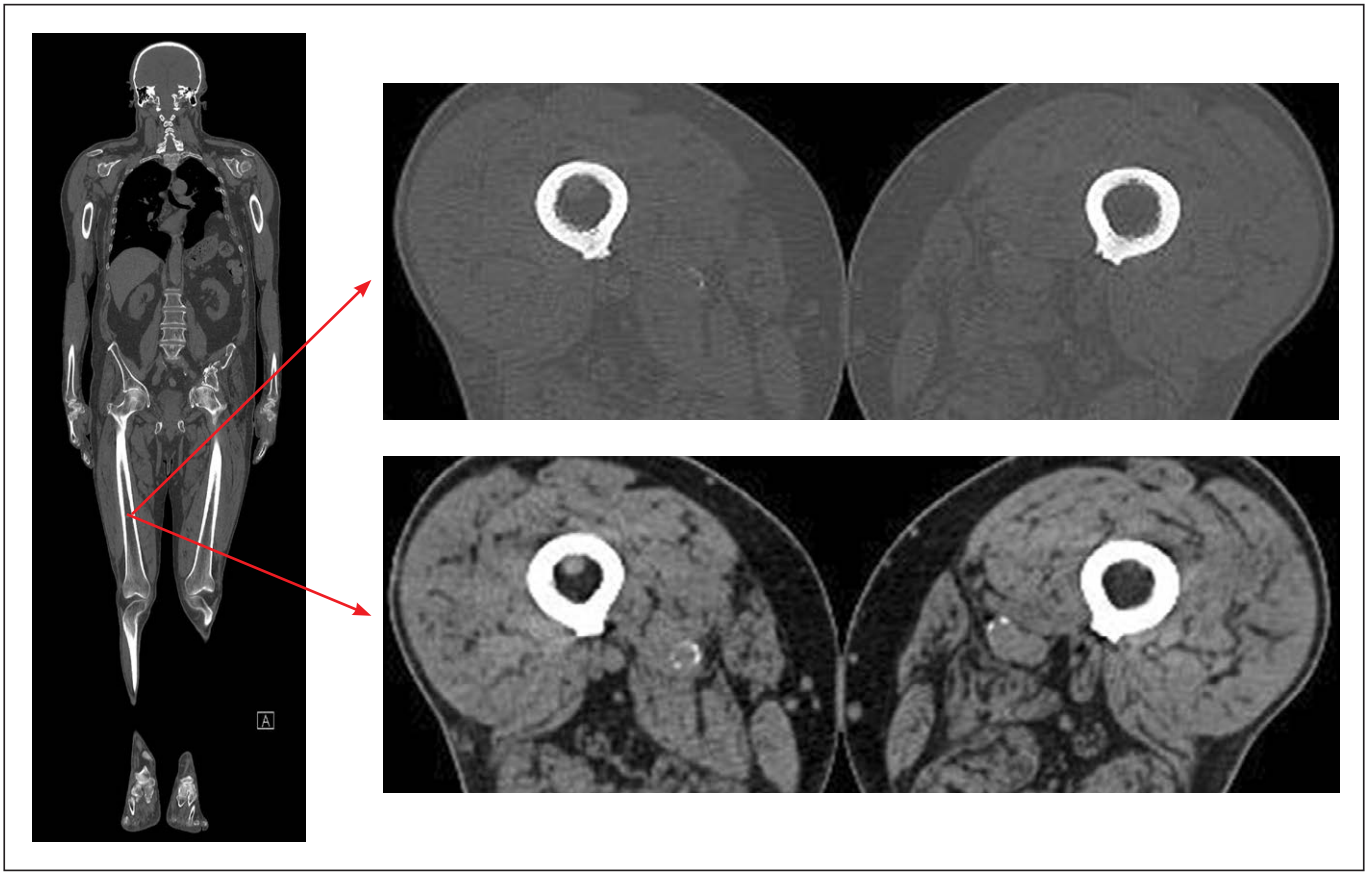


***Figura 4** - TC a basso dosaggio in paziente con MM. È evidente una lesione a livello del femore destro a livello intramidollare.*

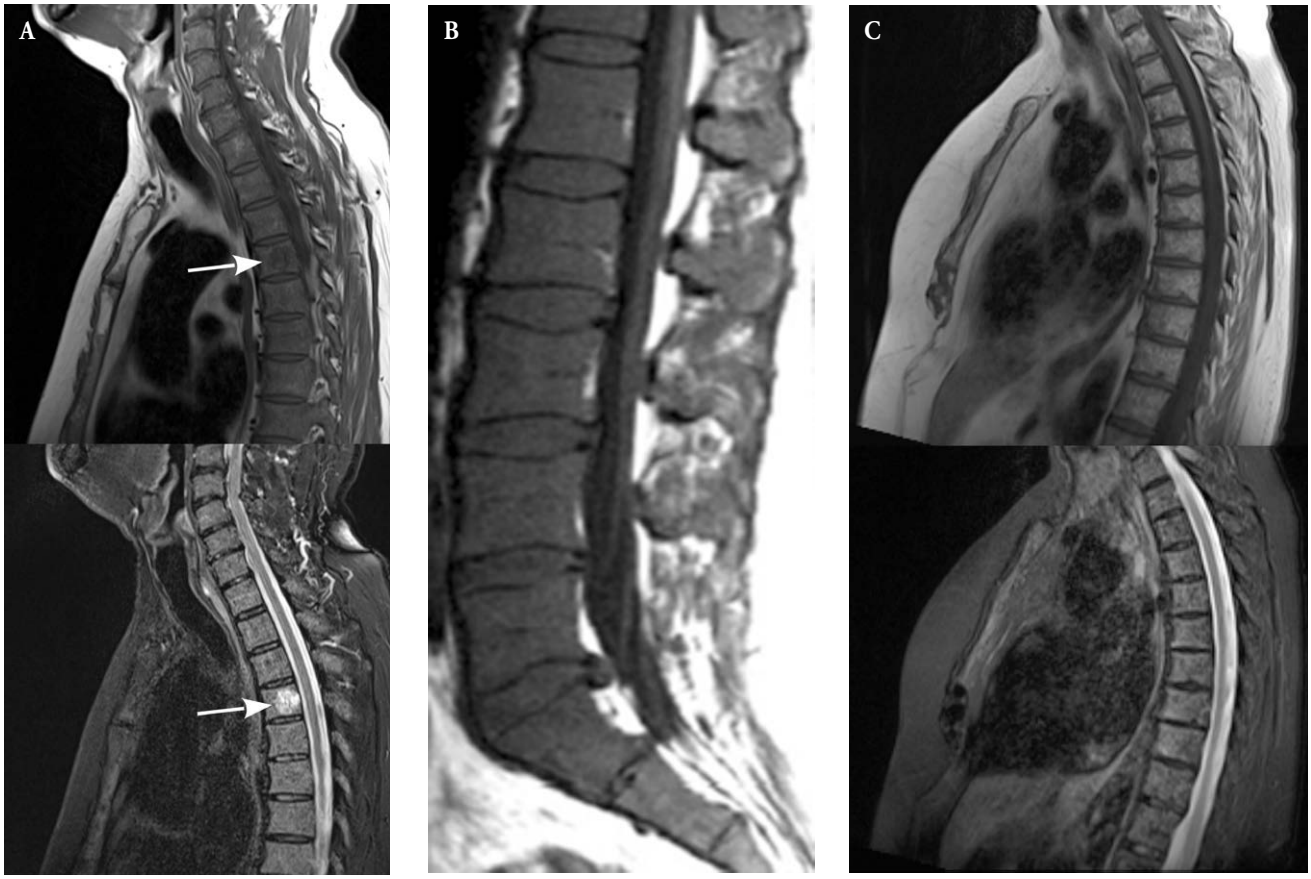


***Figura 5** - Diversi pattern di interessamento midollare in corso di MM dimostrati alla RM. Pannello A: Lesione focale in T1 (sopra) e T2 (sotto) indicata dalla freccia. Pannello B. Pattern di malattia diffusa. Pannello C. Pattern di malattia a sale e pepe o variegata.*

midollo con infiltrazione plasmacellulare modesta (< 20%) [23]. Diversi studi [24-27] ed una metanalisi [28] hanno dimostrato che la RM è più sensibile dell'Rx dello scheletro *in toto* nel riconoscere interessamento dell'osso in corso di mieloma, in particolare nella valutazione dello scheletro assiale. Inoltre, studi con numerosità limitata hanno dimostrato un vantaggio della RM *total body* nei confronti della LDTC o della PET/TC nel definire la presenza di malattia ossea in pazienti con mieloma alla diagnosi [29-30]. In particolare la RM dello scheletro assiale si è dimostrata più sensibile della PET/TC nel riconoscere la malattia diffusa. Per quanto riguarda invece la capacità di riconoscere le lesioni focali, la RM e la PET/TC si sono dimostrate ugualmente sensibili [31].

Per quanto riguarda il significato prognostico della RM, la presenza di malattia diffusa è stata dimostrata correlare con l'alto rischio citogenetico e lo stadio avanzato di malattia (ISS 3) [32], con riduzione della sopravvivenza rispetto ai pazienti con lesioni focali o pattern normale di RM [33-36], sia in epoca pre- che post- introduzione dei nuovi farmaci. È stato anche sviluppato per pazienti candidati ad autotrapianto uno score RM che definisse i pazienti ad alto rischio, basato sulla presenza di malattia diffusa, > 25 lesioni focali alla RM *total body* o più di 7 alla RM assiale. Se associato alla presenza di citogenetica ad alto rischio, questo score è in grado di identificare pazienti con prognosi particolarmente sfavorevole [37]. Non vi sono tuttavia al momento indicazioni per terapie differenziate nei pazienti con alto rischio.

Un discorso a parte merita il ruolo della RM nel MM *Smouldering*, dove viene utilizzata per discriminare i pazienti con malattia attiva, e che richiede quindi terapia, da quello con malattia non attiva [2]. Vari studi hanno dimostrato come almeno il 40-50% dei pazienti con MM *Smouldering* e normale Rx dello scheletro *in toto* hanno alterazioni alla RM [25-27].

In particolare due studi hanno dimostrato che pazienti con > 1 lesione focale alla RM avevano una probabilità di progressione a malattia sintomatica del 70% circa a due anni [38-39]. Sulla base di questi studi, l'IMWG ha incluso l'uso della RM *total body* (o se non disponibile la RM dello scheletro assiale) nel *work up* dei pazienti con MM *smouldering*. Rimane ancora tuttavia da stabilire il migliore *timing* del follow up radiologico dei pazienti con MM *smouldering* e RM dello scheletro negativa. In uno studio retrospettivo, Mertz *et al*. avevano dimostrato, eseguendo RM seriate ogni 3-6 mesi, che circa metà dei 63 pazienti con MM *smouldering* studiati presentavano progressione di malattia alla RM e circa il 40% sviluppava danno d'organo, secondo il classico CRAB (ipercalcemia, anemia, insufficienza renale e lesioni scheletriche).

La progressione alla RM risultava una variabile indipendente di progressione a malattia sintomatica [40]. Studi prospettici sono in corso per definire il miglior *timing* della RM in questi pazienti.

Vantaggi e limiti

Il principale vantaggio della RM nei confronti della LDTC o della TC convenzionale è rappresentato dalla capacità di discriminare tra midollo normale e midollo con infiltrato mielomatoso. Questo aspetto risulta particolarmente utile nella distinzione tra fratture patologiche e non, in quanto la RM è in grado di differenziare il mieloma da fratture su base osteoporotica in > 90% dei casi [41]. Inoltre la RM è in grado di riconoscere facilmente la presenza di plasmocitomi extramidollari, che rappresentano un'evenienza in circa il 20% dei pazienti in corso di malattia [42]. La RM risulta particolarmente utile nel *work up* di pazienti con plasmocitoma solitario, dove può rivelare la presenza di addizionali lesioni ossee in circa un terzo dei pazienti [43], determinando quindi il passaggio ad una terapia sistemica.
La RM è in grado di localizzare precisamente sedi di compressione midollare o di radici nervose in previsione di intervento chirurgico e terapia radiante. Infine la RM è utile nella diagnosi di amiloidosi cardiaca. Le principali limitazioni riguardano la lunga durata dell'esame, l'evidenza che alcune sedi, tra cui il cranio, le clavicole e le coste risultano di difficile valutazione per artefatti da movimento [44, 45], le problematiche riferibili a claustrofobia e la presenza di protesi che non permettano lo svolgimento dell'esame e, infine, gli alti costi.

Nuove tecniche

La RM in diffusione (DWI) è una metodica funzionale che si basa sulla diffusività delle molecole d'acqua nel tessuto: tanto maggiore la cellularità tanto minore il movimento browniano delle molecole d'acqua, che risultano intrappolate tra le cellule. La RM in DWI utilizza il calcolo del coefficiente di diffusione apparente (ADC) per distinguere diversi pattern tessutali, in correlazione con la massa tumorale. L'interessamento midollare diffuso e focale presentano dei valori di ADC differenti, e distinti da quelli del midollo osseo normale [46]. Particolarmente interessante risulta la modifica dell'ADC in corso di terapia ed in particolare l'incremento a livello di lesioni focali in corso di trattamento, espressione di lisi cellulare riferita alla terapia. In questo modo è possibile distinguere pazienti responsivi da quelli non responsivi a terapia [47]. In uno studio recente, sebbene su un basso numero di casi la RM in DWI si è dimostrata nettamente più sensibile nel definire la malattia diffusa rispetto alla PET/TC [48].
La RM *Dinamic Contrast Enanced* (DCE) è una tecnica di RM che registra le modalità di distribuzione del mezzo di contrasto sia all'interno che all'esterno della circolazione sanguigna in uno specifico periodo di tempo. La DCE RM correla particolarmente con la microcircolazione di una specifica area. In considerazione dell'aumentata angiogenesi che caratterizza il mieloma, la DCE RM è in grado di ottenere informazioni con significato prognostico nei pazienti con MM [49-51]. Il limite principale di questa metodica riguarda l'utilizzo del contrasto, che in pazienti con complicazioni renali come spesso avviene nel MM potrebbe rappresentare un problema.
La PET/RM combina nello stesso tempo due tecnologie con un elevato potenziale sia morfologico che funzionale nei pazienti con MM. In considerazione del fatto che alcune lesioni sono riconosciute dalla RM e non dalla PET (e viceversa), la PET/RM risulta estremamente informativa durante tutte le fasi di malattia mielomatosa, dalla diagnosi alla valutazione di malattia minima residua. Sachpekidis *et al.* hanno recentemente dimostrato che PET/RM e di PET/TC identificano un numero comparabile di lesioni, sebbene l'intensità del SUV nella PET/RM risulti ridotto di circa il 10% rispetto al SUV della PET/TC per motivi di attenuazione del segnale in RM [52].
Sebbene quindi molto promettenti, questi nuovi sviluppi della RM presentano ancora problematiche non chiarite. Tra queste vi è la mancanza di standardizzazione delle metodiche; inoltre, non è chiaro il tempo che deve trascorrere per la valutazione della risposta (in particolare per la RM in DWI); vi sono infine numerosi falsi positivi, legati a modifiche fisiologiche del microambiente midollare, alle modifiche dell'ADC in relazione alla risoluzione del danno da mieloma e del recupero delle condizioni basali, all'utilizzo di fattori di crescita granulocitari, e all'età stessa.

PET/TC

La PET/TC è una tecnica di indagine funzionale che combina la dimostrazione di attività ipermetabolica a livello midollare e extramidollare (PET) con la presenza di lesioni, osteolitiche o espansive (TC). Il potere risolutivo di questa metodica è di 0,5 cm, scrinando in un tempo relativamente breve, compreso in circa 20-40 minuti, tutto il corpo. La PET/TC è in grado di distinguere tra malattia attiva e inattiva, risultando particolarmente utile come mezzo di monitoraggio della risposta alla terapia, con valore predittivo sulla evoluzione di molti tumori, in particolare i linfomi.
Numerosi studi hanno dimostrato che la PET/TC è più sensibile della radiografia standard nella dimostrazione di lesioni osteolitiche nel MM [30, 53-55] e recentemente è stata pubblicata una metanalisi su 798 pazienti da 18 studi differenti dove è stato comparato il dato della PET/TC con la radiografia dello scheletro *in toto* e la RM. Questo studio ha confermato come la RM sia la migliore tecnica per la valutazione dell'interessamento del MM a livello vertebrale, mentre la PET/TC emerga come una tecnica con sensibilità maggiore dell'Rx scheletro *in toto* nel definire l'estensione della malattia ossea alla diagnosi [56].
Nanni *et al* [57] hanno dimostrato che nei pazienti con plasmocitoma solitario, la PET/TC ha evidenziato la presenza di ulteriori lesioni mielomatose nel 40% dei casi, configurando quindi il quadro come malattia sistemica e non localizzata.
Rispetto alla RM, vari studi hanno dimostrato che la PET/TC presenta prestazioni comparabili, sebbene la RM risulti più sensibile nella definizione di malattia midollare diffusa [29, 30, 54]. Il valore prognostico della PET/TC è stato dimostrato sia alla diagnosi che dopo terapia [58-63]. La presenza di 3 o più lesioni focali è stata proposta come marcatore di malattia ad alto rischio, indipendente da altri fat-

tori prognostici come il profilo genico [61]. In uno studio del gruppo di Bologna, in 192 pazienti trattati con autotrapianto, la presenza di malattia extramidollare e un SUVmax > 4,2 alla PET/TC eseguita alla diagnosi, oltre che la persistenza di PET/TC positività a fine terapia correlava con una ridotta PFS dei pazienti [58]. Di particolare interesse sono alcuni studi che valutavano il ruolo della PET/TC nel MM *smouldering*. In uno studio italiano, 16% dei pazienti con MM *smouldering* con Rx dello scheletro *in toto* negativo per la presenza di lisi presentavano positività alla PET/TC. La mediana di tempo alla progressione di questi pazienti era di 1,1 anni, rispetto a 4,5 anni dei pazienti con PET/TC negatività, con una probabilità di progressione a 2 anni dei pazienti con PET/TC positività del 58% [55]. Un altro studio della Mayo Clinic ha valutato il ruolo della PET/TC in 188 pazienti con MM *smouldering*. La PET/TC era positiva nel 39% dei pazienti. La probabilità di progressione a mieloma sintomatico a 2 anni era del 75% per i pazienti con PET/TC positività contro il 30% per i pazienti con PET/TC negatività. Questa probabilità ulteriormente aumentava se il dato di aumentato metabolismo veniva combinato con la presenza di lesione osteolitica dimostrata alla TC [64].

I dati di questi due studi supportano in maniera sostanziale l'integrazione di nuove tecniche di imaging nell'inquadramento dei pazienti con MM, come proposto nei nuovi criteri IMWG, secondo i quali la dimostrazione di lesioni osteolitiche alla PET/TC è un criterio per la definizione di MM attivo [2].

Sebbene esuli dallo scopo di questo lavoro, va sottolineato come la PET/TC sia stata inclusa tra le metodiche richieste per la definizione di negatività di malattia minima residua [65]. In uno studio prospettico recente del gruppo francese in pazienti candidati al trapianto autologo e trattati in induzione secondo lo schema velcade lenalidomide e desametasone, era stato valutato il ruolo predittivo della PET/TC e della RM dopo l'induzione e prima del mantenimento con lenalidomide. Entrambe le tecniche erano positive alla diagnosi in più del 90% dei pazienti. Dopo la terapia di induzione e prima del mantenimento più pazienti continuavano ad avere una RM positiva rispetto alla PET/TC (89% *vs* 38%), probabilmente dovuta alla rapida riduzione di attività metabolica alla PET/TC. Questa caratteristica era associata a vantaggio in PFS e OS dei pazienti con una OS a 2 anni del 94,2% nel gruppo PET/TC negatività rispetto a 72,9% nel gruppo con persistenza di PET/TC positività [66].

Oltre a quanto già accennato sul ruolo della PET/TC nel plasmocitoma isolato [57, 67], un ruolo rilevante alla PET/TC è dimostrato nella diagnosi e monitoraggio del MM non secernente o oligosecernente, dove la metodica contribuisce nella definizione di lesioni ossee attive [68]. Tra i limiti della PET/TC va menzionato il dato della mancanza di standardizzazione e delle controversie riguardo ai livelli di positività del SUV, tanto che attualmente i valori del SUV non vengono considerati nell'ambito del consensus del IMWG sulla PET/TC recentemente pubblicato [65]. Un tentativo di superare questo limite è stato fatto da un gruppo di esperti italiani, che hanno introdotto nuovi criteri per l'interpretazione delle immagini PET [69]. Sarà tuttavia necessario valutare in trial clinici l'impatto di questi criteri.

Altri fattori limitanti della PET/TC riguardano il costo, la mancata disponibilità in molti centri ed i numerosi falsi negativi risultanti da eventi infiammatori non correlati alla attività della malattia. Recentemente è stato dimostrato che nell'11% dei pazienti con MM con presenza di malattia ossea dimostrabile alla RM in DWI, la PET/TC risultava negativa per la mancanza di un enzima coinvolto nel metabolismo del glucosio, la esochinasi 2 [70] (Tabella 1 e 2).

Rx scheletro *in toto*	TC a basso dosaggio	RM	PET/TC
Disponibile in qualsiasi centro	Elevata sensibilità e specificità	Elevata sensibilità e specificità	Elevata sensibilità e specificità
Lungo background di utilizzo	Visualizza bene la malattia extramidollare, le lesioni litiche e l'interessamento midollare	Ottima visualizzazione di malattia extramidollare	Ottima visualizzazione di malattia extramidollare
Utilizza basse dosi di radiazioni (1.2 mSV)	Rapido tempo di acquisizione	Ottima visualizzazione di malattia midollare diffusa	Identifica le lesioni litiche (con la TC)
Bassi costi	Radiazioni contenute (3,7 mSV)	Distingue tra fratture patologiche e da osteoporosi	Valuta la massa tumorale e il carico di malattia
	Ottima tolleranza dai pazienti	Non radiazioni	Significato prognostico delle lesioni focali
	Costo contenuto	Significato prognostico delle lesioni focali	Gold standard per valutare la risposta alla terapia
		Elevata potenzialità con nuove tecniche (DWI e DCE)	

***Tabella 1** - Vantaggi delle differenti tecniche di imaging nel MM.*

Rx scheletro *in toto*	TC a basso dosaggio	RM	PET/TC
Bassa sensibilità e specificità	Non ancora stabilito il valore prognostico del n. di lesioni	Alto costo	Alto costo (> di RM)
Scarsa visualizzazione di alcune sedi (coste, pelvi e colonna vertebrale)	Scarsa valutazione dell'interessamento midollare	Disponibilità limitata, in particolare per la *total body*	Disponibilità limitata
Evidenzia lisi solo dopo perdita di 30-50% di osso	Non vede bene alcune sedi, come coste e cranio	Lungo tempo di acquisizione	Falsi positivi per infezioni o altro
Lungo tempo di acquisizione		Limitazione da claustrofobia o perché portatori di oggetti metallici	Scarsa risoluzione spaziale
Scarsa tolleranza dai pazienti		Non vede le lesioni litiche	Mancanza di standardizzazione
Esame osservatore dipendente			
Non valuta la risposta alla terapia			

***Tabella 2** - Limiti delle differenti tecniche di imaging.*

Conclusioni

Dopo che per molti anni l'imaging è sempre stato un tallone di Achille nella diagnostica del mieloma, recentemente grazie alla disponibilità e alla diffusione di tecniche di imaging estremamente sensibili è possibile un inquadramento molto preciso del paziente con mieloma. La LDTC *total body* probabilmente rappresenta la migliore tecnica nella individuazione di lesioni litiche nel paziente con MM alla diagnosi, sostituendosi via via all'Rx dello scheletro *in toto*, che è ancora peraltro utilizzato in molti centri. La RM *total body* (o dove non disponibile, la RM della colonna vertebrale e del bacino) dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti con MM *smouldering* per definire la presenza o meno di malattia attiva, che quindi richiede terapia specifica, sulla base della presenza di lesioni focali. La PET/TC sembra inferiore alla RM nel definire l'interessamento midollare nel paziente con mieloma, ma rappresenta probabilmente la migliore metodica per valutare la risposta completa e il follow up dei pazienti con MM. È auspicabile inoltre che nuovi studi che utilizzino le nuove tecniche di RM come la DWI e DCE ed una maggiore diffusione di PET/TC possano contribuire a meglio definire il ruolo di queste tecniche nella diagnosi e follow up dei pazienti con MM, in particolare in epoca di malattia minima residua.

Bibliografia

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic Proceedings. 2003;78(1):21-33.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-e548.
3. Kyle RA & Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia. 2009;23(1):3-9.
4. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. Leukemia. 2009;23(9):1545-56.
5. Greenspan A. Malignant bone tumors II. Orthopedic radiology: a practical approach. 3rd ed.: Lippincott Williams & Wilkins. 2000. Pag.697-700.
6. Terpos E, Moulopoulos LA, Dimopoulos MA. Advances in imaging and the management of myeloma bone disease. J Clin Oncol. 2011;29(14):1907-15.
7. Zamagni E, Cavo M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. Br J Haematol. 2012;159(5):499-513.
8. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica. 2015;100(10):1254-66.
9. Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U, Vonthein R, Trabold T, Heuschmid M, et al. Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. Eur J Radiol. 2005;54(2):289-97.
10. Wolf MB, Murray F, Kilk K, Hillengass J, Delorme S, Heiss C, et al. Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. Eur J Radiol. 2014;83(7):1222-30.
11. Mahnken AH, Wildberger JE, Gehbauer G, Schmitz-Rode T, Blaum M, Fabry U, et al. Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography. AJR Am J Roentgenol. 2002;178(6):1429-36.

12. Kröpil P, Fenk R, Fritz LB, Blondin D, Kobbe G, Mödder U, et al. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventionalradiography in staging of multiple myeloma. Eur Radiol. 2008;18(1):51-8.
13. Hinge M, Andersen KT, Lund T, Jørgensen HB, Holdgaard PC, Ormstrup TE, et al. Baseline bone involvement in multiple myeloma - a prospective comparison of conventional X-ray, low-dose computed tomography, and 18flourodeoxyglucose positron emission tomography in previously untreated patients. Haematologica. 2016;101(10):e415-e418.
14. Princewill K, Kyere S, Awan O, Mulligan M. Multiple myeloma lesion detection with whole body CT versus radiographic skeletal survey. Cancer Invest. 2013;31(3):206-11.
15. Hillengass J, LA Moulopoulos, S Delorme, V Koutoulidis, J Mosebach, T Hielscher, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. BCJ. 2017; 7(8): e599.
16. Pianko MJ, Terpos E, Roodman GD, Divgi CR, Zweegman S, Hillengass J, et al. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease. Clin Cancer Res. 2014;20(23):5888-97.
17. Ippolito D, Besostri V, Bonaffini PA, Rossini F, Di Lelio A, Sironi S. Diagnostic value of whole-body low-dose computed tomography (WBLDCT) in bone lesions detection in patients with multiple myeloma (MM). Eur J Radiol. 2013;82(12):2322-27.
18. Kröpil P, Fenk R, Fritz LB, Blondin D, Kobbe G, Mödder U, et al. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma. Eur Radiol. 2008;18(1):51-8.
19. Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP, Gleeson JP, Fitzpatrick P, Byrne B, et al. Accuracy of whole-body low-dose multidetector CT (WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions, and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI). Skeletal Radiol. 2009;38(3):225-36.
20. Nishida Y, Matsue Y, Suehara Y, Fukumoto K, Fujisawa M, Takeuchi M et al. Clinical and prognostic significance of bone marrow abnormalities in the appendicular skeleton detected by low-dose whole-body multidetector computed tomography in patients with multiple myeloma. Blood Cancer J 2015;5(7):e329.
21. Lico A, Barilà G, Crimì F, Checuz L, Berno T, Vio S, et al. Myeloma Lytic Bone Lesions Characterization with WB-LDCT and 18f-FDG PET/MRI. ASU Annual Meeting 2017;130(1):1788.
22. Bäuerle T, Hillengass J, Fechtner K, Zechmann CM, Grenacher L, Moehler TM, et al. Multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: importance of whole-body versus spinal MR imaging. Radiology. 2009;252(2):477-85.
23. Waheed S, Mitchell A, Usmani S, Epstein J, Yaccoby S, Nair B, et al: Standard and novel imaging methods for multiple myeloma: Correlates with prognostic laboratory variables including gene expression profiling data. Haematologica. 2013;98(1):71-8.
24. Walker R, Barlogie B, Haessler J, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy JD Jr, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. J Clin Oncol. 2007;25(9):1121-28.
25. Moulopoulos LA, Varma DG, Dimopoulos MA, Leeds NE, Kim EE, Johnston DA, et al. Multiple myeloma: spinal MR imaging in patients with untreated newly diagnosed disease. Radiology. 1992;185(3):833-40.
26. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, Weber DM, Delasalle KB, Libshitz HI, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. J Clin Oncol. 1995;13(1):251-6.
27. Kastritis E, Terpos E, Moulopoulos L, Spyropoulou-Vlachou M, Kanellias N, Eleftherakis-Papaiakovou E, et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. Leukemia. 2013;27(4):947-53.
28. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, Kamphuis MH, Raijmakers PG, Pieters-van den Bos IC, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. Br J Haematol. 2013;162(1):50-61.
29. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, Schoenberg SO, Lang N, Bartl R, et al. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. AJR Am J Roentgenol. 2008;190(4):1097-1104.
30. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, Englaro E, Castellucci P, Geatti O, et al. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. Haematologica. 2007;92(1):50-5.
31. Waheed S, Mitchell A, Usmani S, Epstein J, Yaccoby S, Nair B, et al. Standard and novel imaging methods for multiple myeloma: correlates with prognostic laboratory variables including gene expression profiling data. Haematologica. 2013;98(1):71-8.
32. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Christoulas D, Kastritis E, Anagnostou D, Koureas A, et al. Diffuse MRI marrow pattern correlates with increased angiogenesis, advanced disease features and poor prognosis in newly diagnosed myeloma treated with novel agents. Leukemia. 2010;24(6):1206-12.
33. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Kastritis E, Christoulas D, Gkotzamanidou M, Roussou M, et al. Diffuse pattern of bone marrow involvement on magnetic resonance imaging is associated with high risk cytogenetics and poor outcome in newly diagnosed, symptomatic patients with multiple myeloma: a single center experience on 228 patients. Am J Hematol. 2012;87(9):861-4.
34. Mai EK, Hielscher T, Kloth JK, Merz M, Shah S, Raab MS, et al. Association between magnetic resonance imaging patterns and baseline disease features in multiple myeloma: analyzing surrogates of tumour mass and biology. Eur Radiol. 2016;26(11):3939-48.
35. Moulopoulos LA, Gika D, Anagnostopoulos A, Delasalle K, Weber D, Alexanian R, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. Ann Oncol. 2005;16(11):1824-28.
36. Song MK, Chung JS, Lee JJ, Min CK, Ahn JS, Lee SM, et al. Magnetic resonance imaging pattern of bone marrow involvement as a new predictive parameter of disease progression in newly diagnosed patients with multiple myeloma eligible for autologous stem cell transplantation. Br J Haematol. 2014;165(6):777-85.
37. Mai EK, Hielscher T, Kloth JK, Merz M, Shah S, Raab MS, et al. A magnetic resonance imaging-based prognostic scoring system to predict outcome in transplant-eligible patients with multiple myeloma. Haematologica. 2015;100(6):818-25.
38. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bäuerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. J Clin Oncol. 2010;28(9):1606-10.
39. Kastritis E, Moulopoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. Leukemia. 2014;28(12):2402-3.
40. Merz M, Hielscher T, Wagner B, Sauer S, Shah S, Raab MS, et al: Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. Leukemia. 2014;28(9):1902-8.
41. Baur A, Stäbler A, Brüning R, Bartl R, Krödel A, Reiser M, et al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. Radiology. 1998;207(2):349-56.
42. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M, et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. Ann Oncol. 2010;21(2):325-30.

43. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, Fuller L, Libshitz HI, Alexanian R. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. J Clin Oncol. 1993;11(7):1311-5.

44. Walker R, Barlogie B, Haessler J, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy JD Jr, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. J Clin Oncol. 2007;25(9):1121-8.

45. Schreiman JS, McLeod RA, Kyle RA, Beabout JW. Multiple myeloma: evaluation by CT. Radiology. 1985;154(2):483-6.

46. Pearce T, Philip S, Brown J, Koh DM, Burn PR. Bone metastases from prostate, breast and multiple myeloma: differences in lesion conspicuity at short-tau inversion recovery and diffusion-weighted MRI. Br J Radiol 2012;85(1016):1102-6.

47. Lacognata C, Crimì F, Guolo A, Varin C, De March E, Vio S. Diffusion-weighted whole-body MRI for evaluation of early response in multiple myeloma. Clin Radiol. 2017;72(10):850-7.

48. Pawlyn C, Fowkes L, Otero S, Jones JR, Boyd KD, Davies FE, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI: a new gold standard for assessing disease burden in patients with multiple myeloma? Leukemia. 2016;30(6):1446-8.

49. Hillengass J, Zechmann C, Bäuerle T, Wagner-Gund B, Heiss C, Benner A, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging identifies a subgroup of patients with asymptomatic monoclonal plasma cell disease and pathologic microcirculation. Clin Cancer Res. 2009;15(9):3118-25.

50. Merz M, Ritsch J, Kunz C, Wagner B, Sauer S, Hose D, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for assessment of antiangiogenic treatment effects in multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2015;21(1):106-12.

51. Merz M, Moehler TM, Ritsch J, Bäuerle T, Zechmann CM, Wagner B, et al. Prognostic significance of increased bone marrow microcirculation in newly diagnosed multiple myeloma: results of a prospective DCE-MRI study. Eur Radiol. 2016; 26(5):1404-11.

52. Sachpekidis C, Hillengass J, Goldschmidt H, Mosebach J, Pan L, Schlemmer HP, et al. Comparison of (18)F-FDG PET/CT and PET/MRI in patients with multiple myeloma. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2015;5(5):469-78.

53. Lütje S, de Rooy JW, Croockewit S, Koedam E, Oyen WJ, Raymakers RA. Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma. Ann Hematol. 2009;88(12):1161-8.

54. Breyer RJ III, Mulligan ME, Smith SE, Line BR, Badros AZ. Comparison of imaging with FDG PET/CT with other imaging modalities in myeloma. Skeletal Radiol. 2006;35(9):632-40.

55. Zamagni E, Nanni C, Gay F, Pezzi A, Patriarca F, Bellò M, et al. 18F-FDG PET/CT focal, but not osteolytic, lesions predict the progression of smoldering myeloma to active disease. Leukemia. 2016;30(2):417-22.

56. van Lammeren-Venema D, Regelink JC, Riphagen II, Zweegman S. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in assessment of myeloma-related bone disease: a systematic review. Cancer. 2012;15;118(8):1971-81.

57. Nanni C, Rubello D, Zamagni E, Castellucci P, Ambrosini V, Montini G, et al. 18F-FDG PET/CT in myeloma with presumed solitary plasmocytoma of bone. In Vivo. 2008;22(4):513-7.

58. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. Blood. 2011;118(23):5989-95.

59. Patriarca F, Carobolante F, Zamagni E, Montefusco V, Bruno B, Englaro E, et al. The role of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose integrated with computed tomography in the evaluation of patients with multiple myeloma undergoing allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(6):1068-73.

60. Fonti R, Pace L, Cerchione C, Catalano L, Salvatore B, De Luca S, et al. 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in the prediction of outcome of patients with multiple myeloma: a comparative study. Clin Nucl Med. 2015;40(4):303-8.

61. Bartel TB, Haessler J, Brown TL, Shaughnessy JD Jr, van Rhee F, Anaissie E, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. Blood. 2009;114(10):2068-76.

62. Lapa C, Lückerath K, Malzahn U, Samnick S, Einsele H, Buck AK, et al. 18 FDG-PET/CT for prognostic stratification of patients with multiple myeloma relapse after stem cell transplantation. Oncotarget. 2014;5(17):7381-91.

63. Cascini GL, Falcone C, Console D, Restuccia A, Rossi M, Parlati A, et al. Whole-body MRI and PET/CT in multiple myeloma patients during staging and after treatment: personal experience in a longitudinal study. Radiol Med. 2013;118(6):930-48.

64. Siontis B, Kumar S, Dispenzieri A, Drake MT3, Lacy MQ2, Buadi F2 et al. Positron emission tomography-computed tomography in the diagnostic evaluation of smoldering multiple myeloma: identification of patients needing therapy. Blood Cancer J. 2015;5:e364.

65. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2017;18(4):e206-e217.

66. Moreau P, Attal M, Caillot D, Macro M, Karlin L, Garderet L, et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. J Clin Oncol. 2017;35(25):2911-18.

67. Caers J, Paiva B, Zamagni E, Leleu X, Bladé J, Kristinsson SY, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. J Hematol Oncol. 2018;11(1):10.

68. Lonial S, Kaufman JL. Non-secretory myeloma: a clinician's guide. Oncology. 2013;27(9):924-8.

69. Nanni C, Versari A, Chauvie S, Bertone E, Bianchi A, Rensi M, et al. Interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma (IMPeTUs): final results. IMPeTUs (Italian myeloma criteria for PET USe).Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(5):712-19.

70. Rasche L, Angtuaco E, McDonald JE, Buros A, Stein C, Pawlyn C, et al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. Blood. 2017;130(1):30-4.

Parole Chiave

Imaging, mieloma multiplo, TC a basso dosaggio *total body*, RM *total body*, PET/TC.

Indirizzi per la corrispondenza

Renato Zambello
Dipartimento di Medicina dell'Università di Padova,
Ematologia e Immunologia Clinica
Via Giustiniani 2, 35128 Padova.
Telefono: +39-049-821-8651
Fax: +39-049-821-1970
E-mail: r.zambello@unipd.it

Remissione molecolare



Elena Zamagni, Michele Cavo

Istituto di Ematologia "Seragnoli", Università di Bologna

Introduzione

Il mieloma multiplo (MM) è una neoplasia delle plasmacellule (PC), tipicamente caratterizzata da un marcatore, detto proteina monoclonale (*M component*, MC), che può essere rappresentato da immunoglobuline intatte (Ig) o catene leggere libere. Questi marcatori tumorali altamente specifici sono strumenti utili per il monitoraggio clinico-laboratoristico della malattia e costituiscono la base dei criteri di risposta [1]. Ciononostante, i recenti progressi nella comprensione della biologia del MM e la disponibilità di tecniche a più elevata sensibilità hanno portato a modifiche nella definizione di risposta e sono stati introdotti concetti come profondità di risposta e malattia minima residua (MMR). Questi temi sono attualmente di particolare rilevanza a causa dello sviluppo di numerosi nuovi agenti, altamente efficaci, capaci di indurre una marcata percentuale di risposte di elevata qualità. Test sensibili come l'analisi della catena leggera libera serica (sFLC) [2] e l'analisi della catena leggera/pesante (HLC) [3] sono stati introdotti per valutare ulteriormente la produzione cellulare oltre all'elettroforesi delle proteine del siero/urina (SPE/UPE) e l'immunofissazione (IFE). Inoltre, sono stati ottenuti progressi significativi nel rilevamento della MMR a livello midollare (BM), esplorando la clonalità cellulare mediante citofluorimetria a flusso multiparametrico (MFC), in biologia molecolare con quantitative *allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction* (ASO qPCR) e *Next Generation Sequencing* (NGS) [4-7]. Dati consolidati indicano una chiara associazione tra la profondità della risposta e gli *outcomes* a lungo termine [8]; di conseguenza l'MMR potrebbe potenzialmente diventare un biomarcatore dell'efficacia del trattamento. Inoltre, è possibile applicare tecniche di imaging sensibili come la tomografia ad emissione di positroni/tomografia computerizzata (PET/TC) e la risonanza magnetica (MRI) [9, 10] per valutare la risposta metabolica e MMR al di fuori del BM. La rilevanza della MMR nel MM è stata ufficialmente sancita nel 2016 dall'*International Myeloma Working Group* (IMWG), con l'immissione nei nuovi criteri di valutazione della risposta [11].

In questa revisione, verranno discussi i progressi raggiunti per il monitoraggio della risposta e in particolare dell'MMR e il suo potenziale utilizzo per la prognosi e la gestione dei pazienti con MM.

Malattia minima residua

La profondità di risposta è clinicamente rilevante nel MM [8], tuttavia l'outcome a lungo termine dei pazienti che ottengono la remissione completa (RC) è piuttosto eterogeneo [12], a dimostrazione della necessità di approcci più sensibili per definire la MMR. Allo scopo, sono state sviluppate tre metodiche, una di tipo cellulare, la MFC, e due di tipo molecolare, ASO qPCR e il NGS, che sono in grado di rilevare MMR a livelli molto profondi, potendo raggiungere una sensibilità di 1 su 10^5/10^6 cellule di MM.

Citofluorimetria a flusso multiparametrico

La MFC permette la caratterizzazione fenotipica delle PC e la quantificazione delle diverse popolazioni cellulari e dei loro corrispondenti livelli di espressione antigenica [4-5, 13]. Infatti, le PC tumorali sono caratterizzate da un numero significativo di fenotipi aberranti, consentendo spesso una distinzione con le PC normali. Il fenotipo aberrante è in genere specifico in ogni singolo paziente e stabile nel tempo, rendendo così possibile la distinzione delle PC anormali da tutte le altre cellule nei diversi campioni durante il decorso della malattia [14]. Ci potrebbero essere piccoli cambiamenti del fenotipo nel tempo (in relazione alla selezione clonale di cellule chemio-MMR resistenti); tuttavia, ottimizzata e validata, la MFC può sempre distinguere tra PC tumorali e normali e questi piccoli cambiamenti non influenzano la specificità o sensibilità della metodica.

Negli ultimi anni, la sensibilità della MFC è aumentata grazie alla valutazione simultanea di più di 8 marcatori e alla valutazione di un numero maggiore di cellule rispetto a quanto era possibile in precedenza con gli strumenti a 4 colori [13]. I marcatori più comunemente utilizzati per identificare e discriminare le PC normali o aberranti includono CD138, CD38, CD45, CD56, CD19, CD27, CD28, CD81, CD117 e catene leggere k e λ citoplasmatiche. Diversi studi hanno dimostrato che la valutazione MFC di MMR negatività è un biomarker migliore della RC per valutare l'efficacia del trattamento, risultando in una migliore correlazione con la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e globale (OS), sia dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT), che dopo terapie a dosi convenzionali e/o con nuovi farmaci [15-18]. Inoltre, il ruolo prognostico del monitoraggio della MMR con MFC è

stato confermato indipendentemente dal profilo citogenetico dei pazienti. La valutazione combinata di citogenetica alla diagnosi e MMR con MFC dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) è risultato essere un approccio molto efficace per identificare i pazienti con un duraturo controllo di malattia [4, 5, 15-18] (Tabella 1). La valutazione MMR con MFC è applicabile praticamente in tutti i pazienti con MM, senza richiedere il campione alla diagnosi per definire profili fenotipici specifici per il paziente. Viceversa, un potenziale limite è rappresentato dalla necessità di analizzare il campione a fresco, entro 36 ore dalla raccolta [14].

La necessità di standardizzazione ha recentemente portato allo sviluppo di un metodo chiamato citofluorimetria a flusso di nuova generazione (*next generation flow*, NGF). Questa tecnica si basa su due tubi a 8 colori ciascuno, con un pannello di anticorpi ottimizzato che unisce antigeni di superficie per l'identificazione delle PC fenotipicamente aberranti con l'espressione della catena leggera intra-citoplasmatica k e λ, per confermare la clonalità [19]. Questo approccio è stato convalidato dal consorzio europeo Euroflow e la maggior parte dei laboratori può applicarla, nonostante non vi sia una totale uniformità nei pannelli di anticorpi, nei fluorocromi specifici e nel numero di cellule analizzate [20]. Inoltre, l'NGF incorpora un controllo di qualità della cellularità del campione di midollo, mediante rilevazione simultanea dei precursori delle cellule B, eritroblasti, precursori mieloidi e/o mastociti. Questa informazione è fondamentale per garantire la qualità del campione e per identificare aspirati di midollo emodiluiti, che possono portare a risultati falsi negativi. È stato inoltre dimostrato che l'impiego di anticorpi monoclonali anti CD38 non influenza negativamente la valutazione MMR in NGF. Infine, la possibilità di eseguire un profilo immunitario completo, incluse le cellule T, B, NK, così come i macrofagi e altre cellule mieloidi al momento della valutazione MMR, potrebbe anche essere predittiva di outcome in pazienti che ricevono terapie

STUDIO	Protocollo	N° di pazienti	MFC	Risultati
Paiva et al. 2008 [4]	GEM2000: VBMCP/VBAD + ASCT	295	4 colori	MMR- al giorno 100 dopo ASCT è predittiva di PFS e OS superiori, sia tra l'intera popolazione di pazienti che tra i pazienti che hanno ottenuto CR
Paiva et al. 2011 [15]	GEM2005 pazienti > 65 anni: VMP *vs* VTP	102	4 colori	MMR- dopo 6 cicli di induzione si traducono in PFS e TTP superiori rispetto a CR o CR più normale sFLC ratio
Paiva et al. 2012 [16]	GEM2000: VBMCP/VBAD + ASCT GEM2005 pazienti <65 anni: VBMCP/VBAD *vs* VD o TD o VTD +ASCT	241	4 colori	MMR+ al giorno 100 dopo ASCT e presenza di citogenetica al basale ad alto rischio in FISH sono gli unici fattori indipendenti che predicono per CR non duratura
Rawstron et al. 2013 [5]	MRC Myeloma IX trial: Percorso intensivo: CTD *vs* CVAD + ASCT Percorso non intensivo: MP *vs* CTDa	 378 245	6 colori	Percorso intensivo: MMR- al giorno 100 dopo ASCT è predittiva di PFS e OS favorevoli. Percorso non intensivo: la valutazione MMR dopo la terapia di induzione non sembra essere predittiva del risultato
Roussel et al. 2014 [17]	Fase II: VRD + ASCT	31	7 colori	PFS stimata a 3 anni: 100% in MMR- *vs* 23% in MMR +
Paiva et al. 2016 [18]	Studio PETHEMA/ GEM2010MAS65: schema sequenziale *vs* alternato VMP / Rd	162	8 colori	MMR- al ciclo 9 correlato con TTP e OS prolungati rispetto ai pazienti in RC ma MMR + e quelli non in RC
Paiva et al. 2017 [22]	Studio PETHEMA/GEM2012: VRD + ASCT + VRD	419	NGF	PFS mediana pazienti negativi non raggiunta *vs* 40 mesi pazienti positivi

MFC: citometria a flusso multiparametrico; VBMCP: vincristina, carmustina, melfalan, ciclofosfamide, prednisone; VBAD: vincristina, carmustina, doxorubicina, desametasone; ASCT: trapianto autologo di cellule staminali; PFS: sopravvivenza libera da progressione; OS: sopravvivenza globale; CR: risposta completa; VMP: bortezomib-melphalan-prednisone; VTP: bortezomib-talidomide-prednisone; VT: bortezomib-talidomide; VP: bortezomib-prednisone; TTP: tempo alla progressione; sFLCR: rapporto κ / λ della catena leggera libera; V: bortezomib; TD: talidomide-desametasone; VTD: bortezomib-talidomide-desametasone; FISH: ibridazione in situ a fluorescenza; CTD: ciclofosfamide-talidomide-desametasone; CVAD: ciclofosfamide-vincristina-doxorubicina-desametasone; MP: melfalan-prednisolone; CTDa: CTD attenuato; VRD: bortezomib-lenalidomide-desametasone; Rd: lenalidomide-desametasone

Tabella 1 *- Valutazione della MMR con MFC.*

immunomodulanti [21] e può aiutare a identificare i pazienti che, nonostante una persistente MMR, presentano una prolungata sopravvivenza a lungo termine, a causa della sorveglianza immunitaria attiva. Il valore prognostico della NGF è stato molto recentemente dimostrato in un ampio studio prospettico spagnolo su oltre 400 pazienti con MM di nuova diagnosi, raggiungendo la sensibilità di 10^6; i pazienti MMR positivi mostravano una PFS significativamente peggiore. Il valore prognostico dell'NGF permaneva in diversi sottogruppi di pazienti, e in particolare in quelli con malattia ad alto rischio citogenetico [22].

ASO qPCR

ASO qPCR è una metodica ben standardizzata e altamente sensibile. Viene impiegata per identificare i ri-arrangiamenti di uno o più dei tre geni della catena pesante delle immunoglobuline (Ig H, Ig Lκ e Ig Lλ), specifici per le PC clonali e fornisce una quantificazione accurata della MMR. Questo marcatore di sequenza nucleotidica primaria è stabile nel corso della malattia; inoltre, possono essere utilizzati sia campioni freschi che congelati. Alcuni studi hanno dimostrato il valore prognostico del monitoraggio PCR-MMR [23]. ASO qPCR e MFC sono stati confrontati in una vasta serie di pazienti che avevano ottenuto almeno una risposta parziale alla terapia e entrambi i metodi sono risultati strumenti validi per monitorare l'efficacia del trattamento e prevedere gli outcome, con curve di sopravvivenza quasi sovrapponibili [6]. Inoltre, un'analisi in pazienti con MM trattati con nuovi farmaci e ASCT e monitorati per MMR con PCR sia *nested* che quantitativa fino alla ricaduta, ha mostrato come la cinetica MMR fosse predittiva di ricaduta, suggerendo l'utilità di un monitoraggio MMR a lungo termine [24]. I principali limiti dell'ASO qPCR sono rappresentati dai costi, dalla necessità di un prelievo basale per definire gli oligonucleotidi allele-specifici per ciascun paziente e da una applicabilità relativamente bassa, pari al 60-70%, a causa di campioni diagnostici inadeguati e/o della mancanza di un marcatore molecolare adatto. La PCR digitale (*droplet digital*, ddPCR) è stata recentemente riportata come uno strumento affidabile per il rilevamento dell'MMR con maggiore applicabilità, ridotta intensità di lavoro e una maggiore precisione rispetto ad ASO qPCR [25].

Next generation sequencing

La metodica di *next generation sequencing* consente di tracciare il gene Ig, identificando così l'esatta sequenza del clone maggiore, oltre che possibili cloni co-esistenti minori e permettendo di seguire eventuali fluttuazioni indotte dalla pressione selettiva durante il follow up.

NGS è stata associata a un'applicabilità superiore al 90% e a un livello di sensibilità almeno uguale all'ASO qPCR e potenzialmente maggiore rispetto alla MFC a 8 colori, pari a 10^6 [7, 26-27]. La sensibilità di questo approccio è condizionata dalla capacità di discriminare la presenza di una sequenza monoclonale nelle sequenze Ig del campione basale; tuttavia, impiegando ogni possibile combinazione VJ per ciascun locus delle Ig, la tecnologia NGS è associata ad un alto livello di successo [28]. Inoltre, controlli interni consentono una robusta quantificazione di questo saggio. La stessa metodologia di *immunosequencing* sopra descritta per la valutazione dei loci dell'Ig è stata applicata con successo alla tipizzazione del recettore delle cellule T presenti nei campioni dei pazienti. È possibile così utilizzare due diverse aliquote dello stesso campione di DNA genomico per tracciare la malattia residua utilizzando i loci Ig e anche determinare il repertorio delle cellule T mature.

È emerso da vari studi che la negatività della MMR definita da NGS è associata a un più prolungato controllo di malattia [26, 27-29], con un valore prognostico almeno paragonabile alla MFC a 8 colori [29]. Recentemente, il valore prognostico dell'MMR valutata con NGS è stato dimostrato anche nei pazienti con malattia ricaduta/refrattaria trattati con l'anticorpo monoclonale daratumumab associato a bortezomib o lenalidomide [30,31].

Metanalisi

Due recenti metanalisi hanno raccolto i dati di tutte le pubblicazioni inerenti all'MMR nel MM dopo il 1990 fino al 2016.

La prima metanalisi, condotta dal gruppo DFCI/IFM [32], ha analizzato tutte le pubblicazioni in lingua inglese tra il 1990 e il 2016 su MEDLINE, che descrivessero studi controllati randomizzati o prospettici non randomizzati o studi di coorte sull'impatto dell'MMR su PFS e/o OS, in almeno 20 pazienti con MM. Il limite minimo di rilevamento dell'MMR è stato fissato a 10^4. Di 430 studi, solo 50 soddisfacevano i parametri inziali; di questi, 18 sono stati esclusi per mancanza di dati completi e 11 per altri vizi formali nella metodica MMR. Sono pertanto rimasti 21 studi nella metanalisi. L'impatto dell'MMR sulla PFS è stato riportato in 14 studi (1.273 pazienti) e in 12 studi su OS (1.100 pazienti). I pazienti che raggiungevano la negatività dell'MMR (660) mostravano una PFS migliore rispetto a quelli MMR positivi (613) (HR = 0,41; IC 95% 0,36-0,48; p < 0,0001), con PFS mediana di 54 mesi per pazienti MMR negativi e 26 mesi per quelli MMR-positivi. Inoltre, i pazienti MMR negativi presentavano una OS migliore rispetto a quelli che restavano MMR positivi (HR = 0,57; IC 95% 0,46-0,71; p < 0,0001), con OS mediana di 98 e 82 mesi, rispettivamente. Focalizzando l'analisi sui pazienti che ottenevano una RC, cinque studi riportavano il dato di PFS (574 pazienti), e sei studi quello di OS (616 pazienti). Il raggiungimento dell'MMR negatività è stato associato con PFS e OS significativamente migliori (HR per PFS 0,44; IC 95% 0,34-0,56; p < 0,0001 e HR per OS 0,47; IC 95% 0,33-0,67; p < 0,0001), con PFS e OS mediane di 56 e 112 mesi, rispettivamente, per i pazienti MMR negativi e 34 e 82 mesi, rispettivamente, per pazienti MMR positivi. Cinque studi hanno infine valutato lo stato MMR prima e dopo ASCT, trovando un progressivo incremento del *rate* di MMR negatività dopo ASCT. Analogamente, due studi hanno valutato lo stato MMR dopo la terapia di mantenimento e hanno rilevato che quest'ultima ha aumentato la percentuale di pazienti che raggiungevano e mantenevano la negatività all'MMR. Questa metanalisi ha anche mostrato che i pazienti con citogenetica favorevole che raggiungevano l'MMR negatività sperimentavano la miglior sopravvivenza, sia rispetto ai pazienti MMR positivi, che rispetto a quelli con citogenetica favorevole. Al contrario, i

pazienti con citogenetica ad alto rischio che rimanevano MMR positivi avevano il peggior outcome.

La seconda metanalisi, pubblicata da MSKCC/NCI [33], si è basata su una ricerca sistematica della letteratura condotta nel 2015 su MEDLINE (tramite PubMed), EMBASE e su Cochrane's Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Sono stati identificati 20 studi clinici su pazienti affetti da MM di nuova diagnosi con informazioni sull'MMR. Dopo un'attenta revisione, sono rimasti solo quattro studi in cui l'MMR fosse chiaramente correlata con l'outcome in termini di PFS e OS [4, 34-36]. Nonostante alcune differenze intrinseche tra gli studi inclusi (ad esempio i criteri di inclusione, i farmaci impiegati o le tecnologie dell'MMR), tutti i risultati erano consensuali nel mostrare una PFS prolungata a favore della negatività MMR. Nel complesso, la metanalisi ha mostrato che i pazienti che raggiungevano MMR negatività (*vs* MMR persistentemente positiva) presentavano migliore PFS (HR = 0,35; IC 95% 0,27-0,46; p < 0,001). Tre dei suddetti studi avevano informazioni su OS [4, 34,35]; di questi uno è stato escluso per carenza di eventi nella finestra di analisi [34]. I pazienti che raggiungevano l'MMR negatività avevano una OS migliore rispetto agli MMR positivi (HR = 0,48; IC 95% 0,33 - 0,70; p < 0,001).

Questi risultati sono stati recentemente confermati dal gruppo spagnolo in un'analisi congiunta di tre studi clinici PETHEMA/GEM su 609 pazienti, che ha dimostrato che l'MMR negatività ha superato il valore prognostico della RC per PFS e OS [37]. Nel lavoro del gruppo spagnolo e nella maggior parte degli studi inclusi nella metanalisi di Munshi *et al.* l'MMR è stata per lo più valutata mediante MFC, con un livello di sensibilità mediamente di 10^4. [32]

Risposta metabolica e valutazione della MMR extramidollare

L'infiltrazione delle PC a livello midollare può essere disomogenea, aumentando così la probabilità di una valutazione falsa negativa. Inoltre, è stato dimostrato da uno studio prospettico statunitense, in cui i pazienti venivano monitorati in modo seriato con imaging e con biopsie delle lesioni, che nel MM è presente una eterogeneità spaziale, con possibilità di diversi cloni di malattia, a differente composizione e rischio citogenetico-molecolare, che coesistono nel midollo e nelle lesioni focali fuori dal midollo [38]. Infine, la valutazione midollare non consente di captare eventuale MMR in siti extra-midollari (*extra medullary disease*, EMD), un fenomeno che viene rilevato in modo crescente, attraverso un uso più estensivo di metodiche di imaging più sensibili e grazie al prolungamento della sopravvivenza dei pazienti con MM [39,40]. Localizzazioni extramidollari di malattia, in un contesto di MMR negatività midollare, sono più frequenti in pazienti con EMD alla diagnosi (5-10%) o in quelli con plasmocitomi para-midollari, a partenza ossea [22]. La persistenza di EMD conferisce una prognosi particolarmente sfavorevole, anche nell'era dei nuovi farmaci, a causa della resistenza alla terapia, e della sopravvivenza più breve [41,42]. Le localizzazioni di cellule di mieloma al di fuori della cavità midollare dell'osso sono, infatti, segni di diffusione metastatica della malattia.

Per tutti i su riportati motivi, l'IMWG ha introdotto nei criteri di valutazione della MMR nel MM la categoria definita *Imaging-MMR*, che richiede, oltre alla normalizzazione dell'MMR midollare con una delle due metodiche in uso, l'assenza di lesioni focali alla PET/TC [11]. Per identificare la presenza di lesioni residue post-terapia, è necessario l'impiego di metodiche funzionali, che valutino o il metabolismo del tumore o l'infiltrazione midollare [43].

18F-fluorodesossiglucosio tomografia ad emissione di positroni/tomografia computerizzata (FDG-PET / TC)

La PET con 18F-FDG è una eccellente metodica di imaging per valutare l'attività metabolica del tumore e monitorare la risposta al trattamento, alla luce della sua capacità di distinguere tra malattia attiva e inattiva (ad es. fibrotica); in aggiunta, la componente TC permette di definire con precisione la localizzazione anatomica delle aree di malattia [43].

Diversi studi hanno dimostrato un ruolo prognostico per le lesioni PET positive dopo terapia [9,41,44]. Inoltre, è stato riportato che la negatività PET/TC è correlata al raggiungimento di una risposta di alta qualità alla terapia [9, 44]. In due studi prospettici in pazienti con MM di nuova diagnosi candidati ad ASTC, la PET/TC è stata valutata molto precocemente durante terapia (ad esempio al giorno +7 dall'inizio della terapia di induzione) [41] o prima del primo ASCT [44]; in entrambi, la completa soppressione di iper-metabolismo nelle lesioni focali (FLs) prediceva per una prolungata PFS e OS. In un terzo studio prospettico, sempre nella stessa tipologia di pazienti, la persistenza di metabolismo tumorale con elevato SUV (*standardized uptake value*) dopo il trattamento di induzione con talidomide-desametasone era un marker predittivo precoce di ridotta PFS dopo ASCT, mentre la completa negatività PET post-doppio ASCT era un fattore indipendente correlato a PFS e OS [9]. Infine, in una ulteriore serie prospettica di 134 pazienti con MM di nuova diagnosi, eleggibili a ASCT, trattati con un regime di induzione comprendente bortezomib, lenalidomide e desametasone, seguito o meno da ASCT *up-front* e terapia di mantenimento di 1 anno con lenalidomide, la PET/TC è stata valutata dopo la terapia di induzione e prima del mantenimento [45].

La normalizzazione della PET/TC dopo terapia di induzione (32% dei pazienti) è stata associata ad un significativo miglioramento della PFS, mentre la negatività PET/TC prima del mantenimento (62%) prediceva per una prolungata PFS e OS. Inoltre, il valore prognostico della PET/TC pre-mantenimento si è dimostrato indipendente e complementare alla valutazione di MMR eseguita nel midollo con citofluorimetria con sensibilità di 1 cellula su 10.000 [45].

Ulteriori studi retrospettivi, su numeri inferiori di pazienti, hanno confermato il valore di FDG-PET/TC combinata con i parametri di laboratorio nel predire il rischio di progressione dopo terapia a dosi elevate o convenzionali [46-48] (Tabella 2). Infine, è stato molto recentemente dimostrato dal gruppo di Little Rock che la prognosi dei pazienti che ottengono una negativizzazione delle FLs durante o al termine del trattamento presentano un outcome simile ai pazienti senza lesioni focali al basale, esprimendo quindi una forte indicazione a proseguire il trattamento fino a negativizzazione del metabo-

lismo glucidico [49]. Sulla base di questi studi, l'IMWG attualmente raccomanda la PET/TC come migliore metodica di imaging per valutare la risposta metabolica alla terapia [50].

In uno dei suddetti studi, il ruolo prognostico della PET/TC veniva valutato nei pazienti che avevano raggiunto la RC dopo ASCT, rilevando un minor rischio di progressione o morte per chi normalizzava completamente il metabolismo glucidico [9]. In uno studio retrospettivo su 189 pazienti eleggibili o meno a ASCT, la FDG-PET/TC è stata valutata alla diagnosi e dopo la fine del trattamento. La CR convenzionalmente definita è stata raggiunta nel 53% dei casi, ma nel 29% dei pazienti la PET/TC è rimasta positiva. Per questi ultimi pazienti, la PFS e OS mediane erano significativamente più brevi rispetto a quelle dei pazienti che normalizzavano completamente la PET [51].

Al contrario, in uno studio prospettico su 45 pazienti di nuova diagnosi trattati con una tripletta di nuovi farmaci di seconda generazione, non è stata trovata alcuna relazione tra il grado di risposta PET/TC e la risposta clinica, stato MMR o PFS [27].

È tuttavia importante sottolineare che, per il monitoraggio MMR, possono essere erroneamente interpretati risultati falsi positivi, in

Riferimento	Studio	Nr. paz	Trattamento	Tempo di valutazione	Parametro valutato	Endpoint
Bartel et al. 2009 [44]	Prospettico	239	Nuovi farmaci + CHT + doppio ASCT	Pre ASCT	Normalizzazione *vs* persistenza dell'*uptake* di FDG	PFS: 63% *vs* 89% a 30 mesi dal primo ASCT
Dimitrakopoulou-Strauss et al. 2009 [48]	Prospettico	19	CHT	Dopo il primo ciclo CHT	SUV > 4	PFS a 18 mesi: ridotta
Zamagni et al. 2011 [9]	Prospettico	192	TD + doppio ASCT	- Post TD - Post doppio ASCT	SUV > 4,2 *vs* ≤ 4,2 SUV > 4,2 *vs* ≤ 4,2	PFS a 4 anni: 44% *vs* 69% (p = 0,007) PFS a 4 anni: 47% *vs* 32% (p = 0,02) OS a 4 anni: 79% *vs* 66% (p = 0,02)
Usmani et al. 2013 [41]	Prospettico	302	Nuovi farmaci + CHT + doppio ASCT	Post trattamento giorno 7	FLs 0 *vs* 1-3 *vs* > 3	PFS: 84% *vs* 78% *vs* 56% (p <0,0003) OS: 87% *vs* 82% *vs* 63% (p <0,0001)
Beksac et al. 2014 [46]	Retrospettivo	139	CHT + ASCT	Dopo ASCT	SUV > 4,2 SUV > 3,35	PFS a 3 anni: ridotta (p = 0,05) OS a 3 anni: ridotta (p = 0,037)
Patriarca et al. 2015 [47]	Retrospettivo	54	Allo-SCT	6 mesi dopo Allo-SCT	PET/CT pos *vs* neg	PFS a 2 anni da Allo-SCT: 25% *vs* 51% (p = 0,03) OS a 2 anni da Allo-SCT: 81 *vs* 47 (p = 0,001)
Moreau et al. 2017 [45]	Prospettico	134	VRD +/- ASCT,	- Dopo VRD - Prima del mantenimento	PET/CT pos *vs* neg PET/CT pos *vs* neg	PFS a 30 mesi: 60% *vs* 79% (p = 0,04) PFS a 30 mesi: 54,4% *vs* 75,9% (p = 0,0004)
Zamagni et al. 2015 [51]	Retrospettivo	189	CHT, nuovi farmaci +/- ASCT	3 mesi dopo la terapia	PET/CT pos *vs* neg	PFS: mediana 38 *vs* 52 mesi, (p = 0,0319) OS a 5 anni : 71% *vs* 90% (p = 0,00014)
Korde et al. 2015 [34]	Prospettico	45	KRd	Dopo KRd	PET/CT pos/parziale *vs* neg/ridotto	PFS a 18 mesi: 82% *vs* 89% (p = n)

CHT, chemioterapia; ASCT, trapianto autologo di cellule staminali; FDG, ^{18}fluoro-deossi-glucosio; PFS, sopravvivenza libera da progressione; SUV, valore standardizzato di *uptake*; TD, talidomide + desametasone; OS, sopravvivenza globale; PET, tomografia ad emissione di positroni; CT, tomografia computerizzata; TTP, tempo alla progressione; allo-SCT, trapianto di cellule staminali allogeniche; MTV, volume metabolico del tumore; VRD, Velcade + lenalidomide + desametasone; PT, pazienti; KRd, carfilzomib + lenalidomide + desametasone; *vs, versus*

***Tabella 2** - Risposta metabolica e valutazione di MMR con FDG-PET/CT.*

caso di altri processi infettivi o infiammatori coesistenti, o falsi negativi, qualora il tumore non capti l'FDG. In particolare, è stato dimostrato dal gruppo di Little Rock, che una percentuale variabile tra il 10 e il 15% dei pazienti all'esordio non possiede l'enzima esochinasi, deputato a intrappolare l'FDG nella cellula; per tale motivo questi pazienti risultano falsamente negativi alla PET con FDG, che non rappresenta quindi uno strumento adeguato ai fini della valutazione della risposta metabolica alla terapia [52]. Differenti radiofarmaci sono stati usati in alcuni studi, per lo più retrospettivi, e hanno dimostrato di offrire una maggiore sensibilità rispetto all'FDG [50]; tra questi è stato molto recentemente testato in un modello murino l'impiego del daratumumab marcato con rame 64 e DOTA [53]. Tuttavia, la necessità di una produzione in loco, il costo più elevato e la mancanza di standardizzazione, non ne consentono al momento un uso su larga scala. Viceversa, il processo di standardizzazione della PET con FDG è in corso, attraverso una accurata analisi descrittiva basata sulla scala di Deauville in uso nei linfomi [54], a cui seguirà un'analisi combinata di più studi prospettici.

Risonanza magnetica nucleare (RMN)

La RMN, assiale o *whole body* (WB), è la tecnica di imaging elettiva per valutare il grado di infiltrazione midollare da parte delle PC, visibile ancor prima della distruzione ossea, senza esposizione alle radiazioni ionizzanti [55]. I cambiamenti nei pattern di RMN possono essere correlati con la risposta alla terapia e possono essere utilizzati per valutare gli effetti del trattamento anti-mieloma. In particolare, gli approcci funzionali alla risonanza magnetica, come DCE (*Dynamic Contrast Enhanced*) e DWI (*Diffusion Weighted Imaging*), sono lo strumento preferito per valutare la malattia dopo la terapia [56,57]. Infatti, l'impiego della RMN convenzionale è gravato da una elevata incidenza di falsi positivi, in quanto FLs si normalizzano molto tardivamente dopo terapia. In particolare, la DWI RMN consente la valutazione quantitativa della taglia tumorale, misurando il coefficiente di diffusione apparente (ADC), influenzato dalla microarchitettura del tessuto e correlato alla cellularità del midollo. L'esperienza iniziale con WB DWI RMN, su piccoli numeri di pazienti con MM, in diverse fasi di malattia, ha mostrato un'elevata sensibilità della tecnica, in particolare per rilevare la malattia diffusa del midollo, una maggiore correlazione con i campioni istologici di midollo rispetto alla PET/TC e cambiamenti significativi nell'ADC in pazienti in remissione dopo terapia, sia precocemente sia al termine del trattamento [58-63]. Al momento, l'impiego su larga scala della DWI RMN per la valutazione della risposta metabolica alla terapia è impedito dall'assenza di consenso sull'interpretazione dei risultati, che devono tenere in considerazione le modifiche del microambiente e della cellularità midollari secondari alla necrosi, all'uso dei fattori di crescita e all'età, che avvengono in corso di terapia. Sforzi in tal senso sono in questo momento in atto.

Sono in corso alcuni studi prospettici di confronto della WB DWI RMN nella valutazione della risposta alla terapia con FDG PET/TC; tali studi potranno definire i maggiori benefici di una metodica e dell'altra in diverse tipologie di pazienti e in diversi momenti, durante o alla fine della terapia.

Biopsia liquida

Per superare il problema dell'eterogeneità spaziale, da un lato, e quindi la necessità di valutare l'MMR dentro e fuori dal midollo e la difficoltà di eseguire nel follow up dei pazienti biopsie midollari seriate, sarebbe ideale avere un test che rileva la presenza e le caratteristiche molecolari di eventuali sub-cloni residui, anche a bassa carica, nel sangue periferico. Un approccio molecolare da sangue periferico permetterebbe, infatti, di rilevare sia l'eventuale presenza di recidiva di malattia, ma anche di analizzare la composizione molecolare dettagliata delle cellule presenti, per identificare potenziali target terapeutici. Lo studio dell'MMR o delle caratteristiche del/i clone/i prende il nome di biopsia liquida. Sono possibili diversi approcci.

Da un lato è stata segnalata l'esistenza di cellule circolanti di mieloma (o utilizzando il termine più generale, cellule tumorali circolanti [CTCs]) [64,65], pur se talora in numero limitato. Una completa analisi genomica delle CTC di mieloma è stata resa possibile da una metodologia recentemente sviluppata, che utilizza diluizioni seriali altamente sensibili e isolamento della *single cell*, associate con amplificazione di tutto il genoma [66,67]. Questo approccio fornisce un robusto *profiling* trascrittomico, consentendo di rilevare l'espressione in media di > 3700 parametri, con risoluzione della singola cellula, ottenendo importanti informazioni su potenziali mutazioni *driver* e bersagli terapeutici. Ci sono una serie di tecnologie per isolare le CTC [68], che vanno dalla citofluorimetria a flusso ad alta velocità all'isolamento cellulare microfluidico. Le CTC sono isolate con una sensibilità di 10^5, riproducono fedelmente il pattern delle mutazioni somatiche presenti nel midollo e identificano accuratamente le traslocazioni cromosomiche, con conseguente over-espressione di oncogeni chiave associati al MM.

D'altro canto, sono stati identificati acidi nucleici tumorali liberi rilasciati nel sangue periferico dalle cellule tumorali (cfDNA, *circulating free* DNA) [69]. I problemi principali riscontrati nei primi tentativi di impiego di questa metodica sono stati la sensibilità, inferiore rispetto a quella midollare, l'identificazione del target molecolare da seguire (il riarrangiamento dei geni delle immunoglobuline non sembra essere ideale come nel midollo) e la presenza di un fondo elevato di frammenti di DNA da cellule non tumorali. Recentemente, è stato dimostrato che il sequenziamento ultra-profondo del cfDNA isolato dal plasma sanguigno riproduce i profili mutazionali e la relativa composizione sub-clonale presente negli aspirati di midollo abbinati, ma in aggiunta identificando alcune mutazioni aggiuntive (sensibilità 96%, specificità 100%) [70]. Gli approcci sopra descritti sono complessi e costosi al momento, ma soprattutto esistono ancora problemi relativi alla sensibilità, rispetto all'analisi midollare, e all'interpretazione dei dati. Tuttavia, la biopsia liquida rappresenta verosimilmente il futuro della valutazione MMR nel MM, come succede oggi in altre patologie (prima fra tutte la leucemia mieloide cronica).

Valutazione della MMR

Nel 2016 l'IMWG ha pubblicato il primo documento di consenso sull'impiego dell'MMR nel MM [11]. La rilevanza clinica sugli out-

come di ottenere una negativizzazione dell'MMR durante o dopo terapia è stata incontrovertibilmente dimostrata. Tuttavia, numerosi quesiti rimangono a tutt'oggi aperti e molti studi, che potenzialmente potrebbero offrire una risposta, sono ancora in corso o appena stati pianificati [71].

Il primo problema attualmente presente è quello della sensibilità richiesta per meglio rappresentare un marker di sopravvivenza. Infatti, nel documento di consenso IMWG, la definizione di negatività MMR richiede una sensibilità minima di 1 su 10^5 cellule nucleate. La tecnologia NGS raggiunge regolarmente un livello di sensibilità di 10^6 [14]. La tecnologia NGF può facilmente raggiungere un livello di sensibilità di 10^5, se non di 10^6, quando si utilizza l'approccio EuroFlow [18-20]. Nello studio francese IFM 2009 [29], che valutava l'MMR sia con citofluorimetria di prima generazione, con sensibilità di 10^4, che con NGS, con sensibilità di 10^6, quest'ultima si è dimostrata in grado di rifinire maggiormente il rischio di progressione o morte dei pazienti rispetto alla prima, indicando quindi che 10^6 potrebbe essere il *cut-off* ideale per la definizione della MMR negatività.

Un altro quesito aperto è se sia necessario impiegare, nella pratica clinica, sia NGS che NGF, se una delle due metodiche, considerata una pari sensibilità, sia superiore all'altra o se siano da considerarsi complementari. Nel complesso, sembra che entrambe le tecniche possano essere utilizzate per valutare MMR, nonostante alcune differenze in termini di applicabilità, disponibilità, costi, necessità di un campione basale o fresco, caratterizzazione cellulare (Tabella 3). Abbiamo discusso come, in attesa di un eventuale ruolo della biopsia liquida per la valutazione della MMR, sia ad oggi necessario, in virtù dell'eterogeneità spaziale del MM, valutare anche la presenza di eventuali lesioni focali residue fuori dal midollo con metodiche di imaging funzionali. Uno studio prospettico ha chiaramente dimostrato la complementarietà della PET/TC con la citofluorimetria a flusso a 7 colori [45]. Nel complesso, la concordanza tra le due tecniche era bassa. Quale sia la relazione tra la MMR midollare con l'attuale massima sensibilità (10^6) e la risposta metabolica PET è un dato non noto. Inoltre, rimane aperto il problema di come integrare nella pratica clinica le due valutazioni.

Altre importanti questioni rimangono irrisolte: dal punto di vista pratico una riguarda quali siano i pazienti da monitorare per MMR, solo quelli che hanno raggiunto la RC o anche i pazienti in VGPR? I diversi studi pubblicati consideravano un diverso subset di pazienti. Qual è poi la tempistica migliore di valutazione? E ancora è utile una valutazione precoce durante il trattamento?

Un'altra considerazione importante è rappresentata dalla probabile necessità di considerare, allo scopo di modulare in futuro il trattamento, una MMR sostenuta e non semplicemente un singolo raggiungimento della MMR negatività. Attualmente, il consenso dell'IWMG ha proposto la definizione di MMR negatività sostenuta come conferma della negatività di NGS/NGF e PET a distanza di almeno un anno [11]; tuttavia, tale definizione è stata eseguita arbitrariamente. Similmente, andrà rifinito il concetto di recidiva, se per la pratica clinica quotidiana sia necessario considerare una ri-positivizzazione dell'MMR (e come definita, con quale sensibilità, con quale metodica e per quante conferme successive) come un'indicazione a riprendere un trattamento interrotto o modificare un trattamento in corso. Il discorso si complica se si introduce il concetto di valore della MMR in diversi sottogruppi di pazienti, per esempio sulla base del rischio citogenetico-molecolare, dell'età, del tipo di terapia.

Trovare una risposta a tutti i quesiti aperti costituirà la via fondamentale per poter impiegare la MMR come obiettivo primario nei trial clinici e per paragonare diversi regimi di terapia; questo consentirà di avere un obiettivo affidabile e verificabile in un tempo più breve rispetto agli outcome di sopravvivenza. Infatti, l'approvazione accelerata di un farmaco potrà essere concessa sulla base di un endpoint surrogato che ragionevolmente preveda un beneficio clinico. In proposito, è in atto uno sforzo internazionale da parte

Parametro	NGF	ASO qPCR	NGS	PET/CT
Valutazione quantitativa	Sì	Sì	Sì	Sì
Applicabilità	~ 100%	60-70%	≥ 90%	75%
Campione/esame di riferimento	Non obbligatorio	Obbligatorio	Obbligatorio	Non obbligatorio ma preferibile
Costo	Intermedio	Alto	Alto	Alto
Sensibilità	≥ 1 su 10^6	≥ 1 su 10^6	≥ 1 su 10^6	Lesioni ≥ 5 mm
Standardizzazione	si	sì	Si ma appannaggio di una company	In corso
Valore prognostico indipendente dell'MMR	Si per PFS e OS	Si per PFS e OS	Si per PFS e OS	Si per PFS e OS

NGF: citofluorimetria di nuova generazione; ASO qPCR: reazione a catena della polimerasi oligonucleotidica allele specifica; NGS: sequenziamento di prossima generazione; PET/TC: tomografia a emissione di positroni/tomografia computerizzata.

***Tabella 3** - Confronto di diverse metodiche per valutare la MMR nel MM.*

di alcune istituzioni, che hanno unificato i dati di alcuni grossi studi clinici prospettici, comprensivi di valutazione dell'MMR, per andare in questa direzione. Inoltre, la risposta ai suddetti quesiti consentirà verosimilmente di impiegare l'MMR nella pratica clinica quotidiana per modulare la terapia, vale a dire per risparmiare terapia nei pazienti stabilmente negativi e per proseguire o modificare la terapia nei pazienti positivi o ad alto rischio di recidiva.

Conclusioni

La disponibilità di marcatori tumorali specifici nel MM sta alla base dei criteri di risposta, che sono stati ampiamente definiti dall'IMWG. Tuttavia, il recente sviluppo di tecniche ad alta sensibilità, unitamente ai tassi di risposta di elevata qualità ottenuti dall'uso di numerosi nuovi agenti altamente efficaci e all'associazione tra la profondità della risposta e gli outcome a lungo termine, hanno portato l'IMWG ad introdurre una nuova categoria di risposta, la valutazione di MMR. Come dimostrato da numerosi studi, la valutazione di MMR deve essere eseguita studiando eventuali cellule residue midollari ma anche potenziali lesioni focali residue al di fuori del midollo.

Le due metodiche midollari maggiormente esplorate ad oggi sono la citofluorimetria (NGF) e la valutazione molecolare (NGS). Sono stati fatti progressi significativi nello sviluppo di queste tecnologie, che attualmente raggiungono in modo affidabile la sensibilità di 10^5-10^6. Numerosi studi clinici prospettici e due metanalisi forniscono dati robusti a sostegno della correlazione tra l'ottenimento di MMR negatività e outcome in termini di PFS e OS. Per quanto riguarda la valutazione extra midollare o metabolica, i maggiori dati disponibili riguardano la PET/TC, con recenti nuovi sviluppi della MRI con DWI. La Tabella 3 riassume le principali caratteristiche delle 3 tecniche di valutazione della MMR. La biopsia liquida, attualmente altamente sperimentale e per la quale sono in corso raffinamenti tecnologici, rappresenterà verosimilmente in futuro un importante strumento con cui valutare contemporaneamente il DNA e le cellule circolanti, provenienti da siti diversi, e l'eterogeneità clonale spaziale e temporale.

Numerosi sono i quesiti aperti, tra cui la correlazione tra MMR all'interno e all'esterno del midollo, la tempistica di valutazione e il livello di sensibilità ideali, il valore in diversi *subset* di pazienti, il concetto di MMR sostenuta. Ciononostante, l'inclusione della MMR nei criteri di risposta IMWG recentemente rivisti rappresenta un forte riconoscimento da parte della comunità internazionale del mieloma della necessità urgente di monitoraggio della MMR nell'ambito di protocolli clinici, ma anche nella pratica quotidiana. L'auspicio è quello di riuscire, sperabilmente in alcuni anni, a integrare la MMR negli end-point degli studi prospettici di confronto dei farmaci, in modo da poterla utilizzare come guida per il trattamento e per il follow up dei pazienti. Un uso ottimale della MMR condurrà, infine, a personalizzare la strategia terapeutica.

Bibliografia

1. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006;20(9):1467-73.
2. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin Chem. 2001;47(4):673-680.
3. Bradwell AR, Harding SJ, Fourrier NJ, Wallis GL, Drayson MT, Carr-Smith HD, et al. Assessment of monoclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin kappa/lambda ratios. Clin Chem. 2009;55(9):1646-55.
4. Paiva B, Vidriales MB, Cervero J, Mateo G, Perez JJ, Montalban MA, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. Blood. 2008;112(10):4017-23.
5. Rawstron AC, Child JA, de Tute RM, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, et al. Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study. J Clin Oncol. 2013;31(20):2540-7.
6. Puig N, Sarasquete ME, Balanzategui A, Martinez J, Paiva B, Garcia H, et al. Critical evaluation of ASO RQ-PCR for minimal residual disease evaluation in multiple myeloma. A comparative analysis with flow cytometry. Leukemia. 2014;28(2):391-7.
7. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, Gonzalez M, Barrio S, Ayala R, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. Blood. 2014;123(20):3073-9.
8. Chanan-Khan AA, Giralt S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. J Clin Oncol. 2010;28(15):2612-2624.
9. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. Blood. 2011;118(23):5989-95.
10. Hillengass J, Ayyaz S, Kilk K, Weber MA, Hielscher T, Shah R, et al. Changes in magnetic resonance imaging before and after autologous stem cell transplantation correlate with response and survival in multiple myeloma. Haematologica. 2012; 97(11):1757-60.
11. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016;17(8):e328-46.
12. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. Blood. 2014; 124(20):3043-51.
13. Van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, et al. EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708). EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. Leukemia 2012; 26(9):1908-75.

14. Flores-Montero J, de Tute R, Paiva B, Perez JJ, Bottcher S, Wind H, et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MMR detection in multiple myeloma. Cytometry B Clin Cytom. 2016;90(1):61-72.
15. Paiva B, Martinez-Lopez J, Vidriales MB, Mateos MV, Montalban MA, Fernandez-Redondo E, et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. J Clin Oncol. 2011;29(12):1627-33.
16. Paiva B, Gutierrez NC, Rosinol L, Vidriales MB, Montalban MA, Martinez-Lopez J, et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Blood. 2012;119(3):687-91.
17. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, Hulin C, Leleu X, Benboubker L, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. J Clin Oncol. 2014;32(25):2712-7.
18. Paiva B, Cedena MT, Puig N, Arana P, Vidriales MB, Cordon L, et al. Minimal residual disease monitoring and immune profiling in multiple myeloma in elderly patients. Blood. 2016;127(25):3165-74.
19. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. Blood. 2015;125(20):3059-68.
20. Keeney M, Halley JG, Rhoads DD, Ansari MQ, Kussick SJ, Karlon WJ, et al. Marked Variability in Reported Minimal Residual Disease Lower Level of Detection of 4 Hematolymphoid Neoplasms: A Survey of Participants in the College of American Pathologists Flow Cytometry Proficiency Testing Program. Arch Pathol Lab Med. 2015;139(10):1276-80.
21. Paiva B, Cedena MT, Puig N, Arana P, Vidriales MB, Cordon L, et al. Minimal residual disease monitoring and immune profiling in multiple myeloma in elderly patients. Blood. 2016;127(25):3165-74.
22. Paiva B, Puig N, Cedena MT, Cordòn L, Vidriales MB, Burgos L, et al. Impact of next generation flow minimal residual disease monitoring in multiple myeloma: results from the PETHEMA/GEM2012 trial. ASH Annual Meeting Abstracts. 2017;130(1):905.
23. Cavo M, Terragna C, Martinelli G, Ronconi S, Zamagni E, Tosi P, 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(1):355-7.
24. Ferrero S, Ladetto M, Drandi D, Cavallo F, Genuardi E, Urbano M, et al. Long-term results of the GIMEMA VEL-03-096 trial in MM patients receiving VTD consolidation after ASCT: MMR kinetics' impact on survival. Leukemia. 2015;29(3):689-95.
25. Drandi D, Kubiczkova-Besse L, Ferrero S, Dani D, Passera R, Mantoan B, et al. Minimal Residual Disease Detection by Droplet Digital PCR in Multiple Myeloma, Mantle Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma: A Comparison with Real-Time PCR. J Mol Diagn. 2015;17(6):652-60.
26. Ladetto M, Brüggemann M, Monitillo L, Ferrero S, Pepin F, Drandi D, et al. Next-generation sequencing and real-time quantitative PCR for minimal residual disease detection in B-cell disorders. Leukemia. 2014;28(6):1299-307.
27. Kirsch I, Vignali M, Robins H. T-cell receptor profiling in cancer. Mol Oncol. 2015;9(10):2063-70.
28. Carlson CS, Emerson RO, Sherwood AM, Desmarais C, Chung MW, Parsons JM, et al. Using synthetic templates to design an unbiased multiplex PCR assay. Nat Commun. 2013;4:2680.
29. Avet-Loiseau H, Lauwers V, Corre J, Moreau P, Attal M, Munshi N. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Final Analysis of the IFM2009. ASH Annual Meeting Abstracts. 2017;130(S1):435.
30. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;375(14):1319-1331.
31. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;375(8):754-66.
32. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;3(1):28-35.
33. Landgren O, Devlin S, Boulad M, Mailankody S. Role of MMR status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis. Bone Marrow Transplant. 2016;51(12):1565-1568.
34. Korde N, Roschewski M, Zingone A, Kwok M, Manasanch EE, Bhutani M, et al. Treatment With Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone With Lenalidomide Extension in Patients With Smoldering or Newly Diagnosed Multiple Myeloma. JAMA Oncol. 2015;1(6):746-54.
35. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, Teruel AI, Lopez de la Guia A, Lopez J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? Blood. 2014;124(12):1887-93.
36. Silvennoinen R, Kairisto V, Pelliniemi TT, Putkonen M, Anttila P, Säily M, et al. Assessment of molecular remission rate after bortezomib plus dexamethasone induction treatment and autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients. Br J Haematol. 2013;160(4):561-4.
37. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, Cordon L, Cedena MT, Puig N, et al. Depth of response in multiple myeloma: a pooled analysis of three PETHEMA/GEM clinical trials. J Clin Oncol. 2017;35(25):2900-2910.
38. Rasche L, Chavan SS, Stephens OW, Patel PH, Tytarenko R, Ashby C, et al. Spatial genomic heterogeneity in multiple myeloma revealed by multi-region sequencing. Nat Commun. 2017;8(1):268.
39. Blade J, de Larrea CF, Rosinol L. Extramedullary involvement in multiple myeloma. Haematologica 2012;97(11):1618-1619.
40. Lu YY, Chen JH, Lin WY, Liang JA, Wang HY, Tsai SC, et al. FDG PET or PET/CT for detecting intramedullary and extramedullary lesions in multiple Myeloma: a systematic review and meta-analysis. Clin Nucl Med. 2012;37(9):833-7.
41. Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, Crowley J, Hoering A, Petty N, et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. Blood. 2013;121(10):1819-1823.
42. Ghimire K, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Incidence and survival outcomes of extramedullary myeloma. ASH Annual Meeting Abstracts. 2013;122(21):3141.
43. Zamagni E, Cavo M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. Br J Haematol. 2012;159(5):499-513.
44. Bartel TB, Haessler J, Brown TL, Shaughnessy JD, Jr., van Rhee F, Anaissie E, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. Blood. 2009;114(10):2068-76.
45. Moreau P, Attal M, Caillot D, Macro M, Karlin L, Garderet L, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and 18Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial: results of the IMAJEM study. J Clin Oncol 2017;35(25):2911-2918.
46. Beksac M, Gunduz M, Ozen M, Ozturk SMB, Kucuk O, Ozkan E. Impact of PET-CT response on survival parameters following autologous stem cell transplantation among patients with multiple myeloma: comparison of two cut-off values. ASH Annual Meeting Abstracts. 2014;124(21):3983.

47. Patriarca F, Carobolante F, Zamagni E, Montefusco V, Bruno B, Englaro E, et al. The role of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose integrated with computed tomography in the evaluation of patients with multiple myeloma undergoing allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(6):1068-73.

48. Dimitrakopoulou-Strauss A, Hoffmann M, Bergner R, Uppenkamp M, Haberkorn U, Strauss LG. Prediction of progression-free survival in patients with multiple myeloma following anthracycline-based chemotherapy based on dynamic FDG-PET. Clin Nucl Med 2009;34(9):576-84.

49. Davies FE, Rosenthal A, Rasche L, Petty NM, McDonald JE, Ntambi JA, et al. Treatment to suppression of focal lesions on positron emission tomography-computed tomography is a therapeutic goal in newly diagnosed multiple myeloma. Haematologica. 2018;103(6):1047-1053.

50. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of 18F-FDG positron emmission tomography/computed tomography in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2017;18(4): e206-e217.

51. Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, Tacchetti P, Pezzi A, Pantani L, et al. PET/CT Improves the Definition of Complete Response and Allows to Detect Otherwise Unidentifiable Skeletal Progression in Multiple Myeloma. Clin Cancer Res. 2015;21(19):4384-90.

52. Rasche L, Angtuaco E, McDonald JE, Buros A, Stein C, Pawlyn C, et al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. Blood. 2017;130(1):30-34.

53. Caserta E, Chea J, Minnix M, Viola D, Vonderfecht S, Yazaki P, et al. Copper 64-labeled daratumumab as a PET/CT imaging tracer for multiple myeloma. Blood. 2018;131(7):741-745.

54. Nanni C, Versari A, Chauvie S, Bertone E, Bianchi A, Rensi M, et al. Interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma (IMPeTUs): final results. IMPeTUs (Italian myeloma criteria for PET USe). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(5):712-719.

55. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. J Clin Oncol. 2015;33(6):657-64.

56. Messiou C, Giles S, Collins DJ, West S, Davies FE, Morgan GJ, et al. Assessing response of myeloma bone disease with diffusion-weighted MRI. Br J Radiol. 2012;85:e1198-203.

57. Dutoit JC, Claus E, Offner F, Noens L, Delanghe J, Verstraete KL. Combined evaluation of conventional MRI, dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion weighted imaging for response evaluation of patients with multiple myeloma. Eur J Radiol. 2016;85:373-82.

58. Lin C, Luciani A, Belhadj K, Deux JF, Kuhnowski F, Maatouk M, et al. Multiple myeloma treatment response assessment with whole-body dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology. 2010;254(2):521-31.

59. Bourillon C, Rahmouni A, Lin C, Belhadj K, Beaussart P, Vignaud A, et al. Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-weighted Imaging of Multiple Myeloma Lesions: Correlation with Whole-Body Dynamic Contrast Agent-enhanced MR Imaging. Radiology. 2015;277(3):773-83.

60. Horger M, Weisel K, Horger W, Mroue A, Fenchel M, Lichy M. Whole-body diffusion-weighted MRI with apparent diffusion coefficient mapping for early response monitoring in multiple myeloma: preliminary results. AJR Am J Roentgenol. 2011;196(6):W790-5.

61. Giles SL, Messiou C, Collins DJ, Morgan VA, Simpkin CJ, West S, et al. Whole-body diffusion-weighted MR imaging for assessment of treatment response in myeloma. Radiology. 2014;271(3):785-94.

62. Hillengass J, Bäuerle T, Bartl R, Andrulis M, McClanahan F, Laun FB, et al. Diffusion-weighted imaging for non-invasive and quantitative monitoring of bone marrow infiltration in patients with monoclonal plasma cell disease: a comparative study with histology. Br J Haematol. 2011;153(6):721-8.

63. Latifoltojar A, Hall-Craggs M, Rabin N, Popat R, Bainbridge A, Dikaios N, et al. Whole body magnetic resonance imaging in newly diagnosed multiple myeloma: early changes in lesional signal fat fraction predict disease response. Br J Haematol. 2017;176(2):222-233.

64. Nowakowski GS, Witzig TE, Dingli D, Tracz MJ, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2005;106(7):2276-9.

65. Vij R, Mazumder A, Klinger M, O'Dea D, Paasch J, Martin T, et al. Deep sequencing reveals myeloma cells in peripheral blood in majority of multiple myeloma patients. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014;14(2):131-139.e1.

66. Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, Cruz-Gordillo P, Lawrence MS, Auclair D, et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. Cancer Cell. 2014;25(1):91-101.

67. Lohr JG, Kim S, Gould J, Knoechel B, Drier Y, Cotton MJ, et al. Genetic interrogation of circulating multiple myeloma cells at single-cell resolution. Sci Transl Med. 2016;8:363ra147.

68. Hyun KA, Kim J, Gwak H, Jung HI. Isolation and enrichment of circulating biomarkers for cancer screening, detection, and diagnostics. Analyst 2016;141(2):382-92.

69. Hocking J, Mithraprabhu S, Kalff A, Spencer A. Liquid biopsies for liquid tumors: emerging potential of circulating free nucleic acid evaluation for the management of hematologic malignancies. Cancer Biol Med. 2016;13(2):215-25.

70. Manier S, Park J, Capelletti M, Bustoros M, Freeman SS, Ha G, et al. Whole-exome sequencing of cell-free DNA and circulating tumor cells in multiple myeloma. Nat Commun. 2018;9(1):1691.

71. Moreau P, Zamagni E. MMR in multiple myeloma: more questions than answers? Blood Cancer J. 2017;7(12):639.

Parole Chiave

Mieloma multiplo, malattia minima residua, sopravvivenza, citofluorimetria, biologia molecolare.

Indirizzi per la corrispondenza

Elena Zamagni
e.zamagni@unibo.it
Cell. 3356217319

Mieloma *smouldering*



Tommaso Caravita di Toritto[*], *Agostina Siniscalchi*[°], *Paolo de Fabritiis*[°]

** UOSD Ematologia, Ospedale S.Spirito, ASL RM1, Roma; ° UOC Ematologia, Ospedale S.Eugenio, ASL RM2, Roma*

Introduzione

Il mieloma multiplo (MM) è una malattia ematologica caratterizzata dalla proliferazione clonale di un gruppo di plasmacellule (PC) che, nella maggior parte dei casi, producono una componente monoclonale sierica espressione di una produzione in eccesso di proteine anticorpali. Rappresenta il secondo tumore ematologico per frequenza ed è caratteristicamente una patologia dell'anziano con età mediana di insorgenza tra i 65 ed i 70 anni. È costantemente preceduto da una fase di gammopatia monoclonale asintomatica, classificata come gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS) o mieloma multiplo *smouldering* (SMM). Queste due condizioni sono caratterizzate dalla mancanza di sintomi, intesi come presenza di danno d'organo, da una diversa incidenza, con una maggiore frequenza per la MGUS, e da una propensione alla trasformazione in MM, significativamente maggiore nella condizione denominata SMM [1].

Negli ultimi dieci anni sono enormemente aumentate le conoscenze cliniche e biologiche sul MM, così permettendo una migliore comprensione dei meccanismi di progressione, il riconoscimento di parametri predittivi e lo sviluppo di nuovi farmaci più efficaci e con una minore tossicità rispetto alla chemioterapia tradizionale [1]. Su queste basi, sono stati recentemente rivisti i criteri diagnostici per il MM dall'*International Myeloma Working Group* (IMWG), con l'intento di identificare precocemente i pazienti che hanno un rischio di progressione entro due anni superiore all'80% [2] attraverso l'impiego dei cosidetti biomarcatori di malignità, potendo quindi beneficiare di una terapia senza aspettare il danno d'organo. Pertanto, una quota di pazienti, precedentemente riconosciuta come SMM, viene attualmente classificata come MM e sottoposta a terapia. Tuttavia, il mieloma definito SMM comprende una popolazione di pazienti molto eterogenea, con un differente rischio di progressione, per il quale viene raccomandata, al di fuori degli studi clinici, la sola osservazione [3].

In considerazione di una terapia farmacologica sempre più efficace, mirata e con minore tossicità, rimane una questione aperta se i pazienti con alto rischio di progressione debbano essere sottoposti a terapia o solo osservati nel tempo.

In questo articolo dopo aver fornito la definizione di SMM ed i principali avanzamenti sulle conoscenze clinico-biologiche della malattia, presentando parametri e modelli di rischio di progressione, verranno illustrati i maggiori studi clinici condotti e le attuali raccomandazioni per la gestione di questi pazienti.

Definizione

La prima descrizione di questa patologia risale al 1980, quando Kyle e Greipp pubblicarono una revisione della casistica di 334 pazienti con diagnosi di MM, seguiti presso la Mayo Clinic, dove furono identificati 6 pazienti che soddisfacevano i criteri diagnostici per il MM senza averne il decorso aggressivo e rimanendo in assenza di sintomi per un periodo di almeno 5 anni. In analogia ad una precedente descrizione di un quadro di leucemia acuta in assenza di sintomi definita SMM [4], i ricercatori indicarono questi pazienti come affetti da una nuova entità nosologica che definirono *smoldering multiple myeloma* [5] (Tabella 1). Nello stesso anno, Alexanian descrisse 20 pazienti con una diagnosi di mieloma indolente, asintomatici, che non mostravano progressione di malattia e non richiedevano terapia per almeno 3 anni [6].

	1	2	3	4	5	6
Età alla diagnosi	70	73	61	57	63	61
Sesso	M	M	M	F	F	F
Isotipo CM g/dL	IgGk	IgGλ	IgGk	IgGk	IgGk	IgAλ
Plasmocitosi %	16	17	17	11	13	10
Hb g/dL iniziale	13,1	13,5	15,5	11,7	12,2	12,8
Hb g/dL ultima	12,8	13,8	14,2	12,6	12,7	13,5
BJ g/24 ore	0,30	0,50	0,06	0,39	negativa	0,06
Follow up (anni)	16	5	5	6	5	5
CM = componente monoclonale; Hb = emoglobina; BJ = proteinuria di Bence Jones						

***Tabella 1** - Alcune delle principali caratteristiche riportate nella descrizione dei 6 casi di MM smoldering descritti da Kyle e Greipp [4].*

Le successive diverse definizioni utilizzate non sono state uniformi, presentando consistenti differenze nella descrizione del tempo di progressione e dei parametri predittivi [7].

Nel 2003 sono stati pubblicati dall'IMWG i criteri per la classificazione delle gammopatie monoclonali, del MM e dei disordini correlati, tra cui il SMM, definito come asintomatico e caratterizzato dalla presenza di una componente monoclonale sierica (CM) ≥ 3g/dL e/o la presenza di PC clonali ≥ 10%, in assenza di un danno d'organo quale conseguenza della proliferazione clonale che si manifesta tipicamente con ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e lesioni ossee come conseguenza della proliferazione clonale plasmacellulare (Tabella 2) [8]. Questa definizione viene confermata nelle raccomandazioni per la gestione dei pazienti con MGUS e SMM pubblicate nel 2010 dal IMWG, dove peraltro vengono analizzati i fattori di rischio predittivi di progressione in funzione della gestione clinica ottimale [9].

Recentemente, l'IMWG ha aggiornato i criteri diagnostici per il MM, con l'intento di identificare precocemente i pazienti che necessitino di una terapia, senza aspettare il danno d'organo, attraverso l'impiego dei cosidetti biomarcatori di malignità (Tabella 3) che permettono di individuare pazienti con un rischio di progressione entro due anni superiore all'80%. Pertanto, una quota di pazienti, precedentemente riconosciuta come SMM, viene adesso classificata come MM e sottoposta a terapia. Attualmente la diagnosi di SMM si basa sulla presenza di una componente monoclonale IgG o IgA ≥ 3 g/dL (≥ 0,5 g/dL se componente urinaria) e/o una quota di PC midollari > 10 e < 60%, in assenza di sintomi specifici o amiloidosi [2].

	MGUS*	SMM	MM
CM g/dL	< 3	≥ 3 e/o	Siero e/o urine
PC clonali midollari %	< 10	≥ 10	≥ 10 o plasmocitoma
Danno d'organo: Ipercalcemia: Ca >11,5 mg/dL Insuff. Renale: Creat. >1,7 mM/L Anemia: Hb < 10g/dl o ↓Hb > 2g/dL vn Lesioni ossee (*Bone lesions*) Altre: iperviscosità sintomatica, amiloidosi, infezioni batteriche ricorrenti (> 2 episodi in 12 mesi)	No * no evidenza di malattie linfoproliferative	No	Sì

***Tabella 2** - Criteri per la classificazione MGUS, SMM, MM: IMWG 2003 [8].*

	CM	Plasmocitosi midollare clonale	Sintomatologia
MGUS	< 3g/dL e/o BJ < 0,5 g/L	< 10%	No CRAB o amiloidosi
SMM	> 3g/dL e/o BJ > 0,5g/24 ore e/o	> 10% < 60%	No EDM o amiloidosi
MM	-	≥ 10% oppure diagnosi istologica di plasmocitoma dell'osso o extramidollare	EDM (almeno uno)

Eventi che definiscono il mieloma (EDM)

Evidenza di un danno d'organo che può essere attribuito alla proliferazione clonale plasmacellulare:

CRAB:

- Ipercalcemia: Ca > 0,25 mmol/L (> 1 mg/dL) maggiore del limite superiore o > 2,75 mmol/L (> 11 mg/dL);
- Insufficienza renale: clearance creatinina < 40 mL/min o creatininemia > 177 µmol/L (> 2 mg/dL);
- Anemia: Livelli emoglobina > 20 g/L sotto il limite inferiore normale emoglobina < 100 g/L;
- Lesioni ossee: una o più lesioni litiche valutate con Rx scheletro standard, TC o 18F-FDG PET-TC.

Biomarcatori di malignità:

- Plasmocitosi midollare clonale ≥ 60%
- Rapporto sFLC (*Freelite, The Binding Site Group*): ≥ 100
- RMN ≥ 1 lesione focale (≥ 5 mm)

***Tabella 3** - Nuovi criteri diagnostici IMWG e diagnosi differenziale MGUS, SMM e MM [2].*

Epidemiologia

Il MM rappresenta circa l'1% di tutte le neoplasie e circa il 10% di tutti i tumori ematologici [1,10]. La sua incidenza in Europa è di 4,5-6 casi anno/100.000, con un'età mediana alla diagnosi di circa 70 anni ed una mortalità di 4,1/100.000 casi/anno [10,11,12].
È costantemente preceduto da una fase di gammopatia monoclonale asintomatica (MGUS) che ha un tasso di progressione globale dell'1%/anno, o da uno SMM, il cui tasso di progressione globale è del 10%/anno per i primi 5 anni, del 3%/anno per i 5 anni successivi e poi di circa 1% all'anno [9].
Incidenza e prevalenza del SMM nella popolazione generale non sono ben definite. In un recente studio di Hveding Blimark *et al.*, che hanno utilizzato il registro svedese dei MM dal 2008 al 2015, raccogliendo un totale di 4.904 pazienti con nuova diagnosi di MM (NDMM), sono stati riportati 916 (18,6%) SMM, utilizzando i criteri IMWG del 2003 [12].
In un precedente studio, che utilizzava lo stesso registro svedese dal 2008 al 2011, i casi totali di NDMM riportati erano 2.494, tra i quali vi erano 360 (14,4%) SMM e tra questi 104 (28,8%) avevano un SMM ad alto rischio (HR) secondo il modello della Mayo Clinic, pari al 4,2% di tutti i NDMM, ed un'incidenza di 0,44 casi per 100.000/anno [13]. In uno studio recentemente pubblicato sulla prevalenza, incidenza e sopravvivenza dei pazienti con SMM negli USA, che analizzava dati raccolti dal SEER dal 2003 al 2011, venivano riportati 86.327 MM totali, di cui 13,7% erano SMM con un'età mediana alla diagnosi di 67 anni, un'incidenza annuale pari a 0,9 casi/100.000 persone ed una sopravvivenza mediana di 54,8 mesi [14]. Peraltro, considerando che lo SMM è una condizione asintomatica, è verosimile che questi numeri sottostimino la reale incidenza di questa patologia [15].

Etiopatogenesi

I precisi meccanismi eziopatogenetici che determinano il MM non sono noti, anche se sono stati identificati molteplici fattori di rischio. In termini di esposizioni ambientali ed occupazionali, le radiazioni nucleari ed i derivati del petrolio sono gli unici fattori di rischio riconosciuti, sebbene alcuni studi epidemiologici suggeriscano che anche altre esposizioni ambientali, inclusi i pesticidi, comportino una maggiore incidenza di mieloma negli agricoltori, nei falegnami e nei lavoratori del cuoio. Una familarità per MGUS, SMM, MM o altre malattie linfoproliferative B, è stata riconosciuta come un fattore di rischio da oltre 50 anni. Analisi di *linkage*, parametriche e non parametriche, in casi familiari di MM e/o MGUS, hanno identificato i loci 1q e 4q come regioni interessate dalle mutazioni genetiche germinali [16].
Il MM è una patologia clonale molto complessa. La progressione, da una condizione asintomatica, si sviluppa attraverso un processo di trasformazione multistep che rappresenta la conseguenza dell'acquisizione sequenziale di eventi genetici come anormalità cromosomiche, mutazioni genetiche ed alterazioni epigenetiche che portano ad un'alterata espressione genica [17,18,19].
La crescita del mieloma è accompagnata da alterate interazioni tra le cellule tumorali con le varie componenti del microambiente midollare [19,20]. Inoltre, dati recenti suggeriscono che la progressione MGUS-SMM-MM è anche sostenuta dalla competizione tra subcloni e l'emergenza del più adatto [17,21].
Al momento, non sono disponibili biomarcatori validi e riproducibili in grado di discriminare individui con alto rischio di progressione in mieloma attivo [22].

Parametri predittivi di progressione

La prognosi del SMM è molto variabile e per la corretta gestione del paziente è fondamentale valutare il potenziale rischio di progressione in malattia sintomatica, attraverso l'uso di parametri predittivi che sono stati identificati nel tempo. Perché questi parametri abbiano una rilevanza clinica, devono avere la possibilità di essere facilmente accessibili, eseguiti routinariamente, facilmente riproducibili e validati [3].

Componente monoclonale

In uno studio retrospettivo pubblicato nel 2007 e condotto presso la Mayo Clinic, venivano analizzati 276 pazienti con SMM e il rischio di progressione era correlato alla massa tumorale, espressa come plasmocitosi midollare e livelli basali di CM alla diagnosi. Il tempo mediano alla progressione (TP) per pazienti con CM ≥ 4 g/dL era di 18 mesi contro i 75 mesi riportati per pazienti con CM ≤ 4 g/dL ($p < 0,001$). Inoltre, in questo studio anche un isotipo IgA era correlato ad un maggior rischio di progressione rispetto ad un isotipo IgG (TP 27 mesi *vs* 75 mesi, $p < 0,004$) [23], confermando il dato già riportato da altri autori [24]. Un recente studio di ricercatori danesi ha confermato la correlazione tra livelli di CM e progressione, in particolare per livelli di CM > 3 g/dL [25].
Diversi studi hanno valutato e indicato la proteinuria di Bence Jones (BJ) come un fattore di rischio di progressione indipendente. In uno studio della Mayo Clinic l'escrezione di una BJ ≥ 500 mg/24 h e/o una plasmocitosi midollare ≥10% erano associate ad un rischio di progressione del 28% a cinque anni e permettevano di porre la definizione dei SMM a catene leggere [26].
In uno studio retrospettivo spagnolo, la presenza di BJ veniva indicata come un fattore di rischio indipendente e veniva identificato un sottogruppo di pazienti con BJ ≥ 500 mg/24 h a rischio maggiore (TP 13 mesi) [27].

Immunoparesi

La riduzione dei livelli di immunoglobuline non coinvolte, definita immunoparesi, sembra essere correlata alla massa tumorale, risultando meno frequente nella MGUS e nell'amiloidosi rispetto al SMM [28]. È stata valutata in molti studi e ritenuta un fattore di rischio indipendente per la progressione del SMM in malattia attiva [23,25,29]. La mancata conferma di questa correlazione in alcuni altri studi [27,30,31], probabilmente riflette la mancanza di una univoca interpretazione della definizione e misurazione dell'immunoparesi [32].

Catene leggere libere nel siero

La determinazione delle FLC (*Free Light Chain*) a livello sierico è un'analisi che permette di valutare le catene leggere circolanti nel siero non legate alle catene pesanti [33]. La dimostrazione che nei disordini clonali delle plasmacellule esista un eccesso di produzione di un singolo tipo di catene leggere, che determina un caratteristico alterato rapporto tra catena leggera coinvolta e non coinvolta, ha comportato un sempre maggiore uso di questo test nella valutazione delle discrasie plasmacellulari [34].

Una serie di pubblicazioni ha dimostrato che nel SMM il rapporto FLC (catene coinvolte/non coinvolte) rappresenta un significativo fattore di progressione in malattia sintomatica, a partire dal lavoro del gruppo della Mayo Clinic che identificava un rapporto ≥ 8 per definire una popolazione a maggiore rischio evolutivo, presentando un TP di 30 mesi contro 110 mesi per rapporto < 8 (*hazard ratio*, 2,3; IC 95% 1,6-3,2; p < 0,001) [35]. Studi successivi hanno confermato la validità di questo parametro predittivo, dimostrando che il rischio di progressione associato ad un alterato FLC ratio è un *continuum* patologico e per valori ≥100 è possibile identificare una popolazione di pazienti ad altissimo rischio evolutivo [36,37,31]. Sulla base di questi dati, l'IMWG ha considerato il rapporto FLC un biomarcatore di malignità per la diagnosi di mieloma multiplo [2]. Comunque, diversi ricercatori suggeriscono una particolare attenzione nell'uso delle FLC per l'inizio di una terapia specifica in pazienti identificati come SMM ad altissimo rischio, perché ritengono non sufficientemente validato questo parametro, anche per la mancata correlazione con una progressione in malattia attiva riportata in un recente studio [25].

Plasmocitosi midollare

La plasmocitosi midollare, insieme alla concentrazione della CM, è uno dei parametri che descrive la massa tumorale ed è stata correlata al rischio di trasformazione nelle gammopatie monoclonali [24,9]. In uno studio della Mayo Clinic veniva segnalato un TP significativamente ridotto per plasmocitosi superiori al 20% [23]. Studi successivi, hanno dimostrato che una plasmocitosi > 60%, sebbene estremamente rara, debba essere considerata come un fattore di rischio indipendente che porta a progressione in malattia attiva entro due anni in circa il 90% dei casi [31,38]. Questa osservazione è stata successivamente validata in altri studi [36,39] e questo parametro è stato inserito come biomarcatore di malignità, sufficiente ad iniziare un trattamento attivo, nella revisione dei criteri diagnostici per la diagnosi di MM [2].

Anomalie genetiche tumorali

Nello sviluppo del MM sono coinvolte numerose alterazioni cromosomiche e molecolari, con interessamento prevalente della regione 14q32, sito dei geni codificanti per le catene pesanti delle immunoglobuline (Ig), della regione 13q14 e anomalie come l'iperdiploidia [40,41], per alcune delle quali è riconosciuto un significato prognostico [20,42,43]. Queste alterazioni possono intervenire precocemente in pazienti con MGUS e SMM. Il gruppo della Mayo Clinic è stato il primo ad analizzare l'influenza prognostica delle anomalie citogenetiche in una serie di 351 pazienti con SMM, identificando un sottogruppo ad alto rischio con t(4;14) e/o del(17p), che presentava un TP significativamente inferiore (24 mesi) rispetto agli altri sottogruppi di pazienti. Dall'analisi di questi dati emergeva che anche la duplicazione del braccio lungo del cromosoma 1, amp(1q21), e l'iperdiploidia potevano essere considerati come ulteriori fattori di rischio di progressione per il SMM [31].

L'impiego di tecnologie di analisi del genoma sempre più complesse e ad alta risoluzione, come lo studio del profilo di espressione genica (GEP), hanno permesso di ottenere informazioni utili per una stratificazione di rischio più accurata, ma che necessita, tuttavia, di ulteriori validazioni [44]. Inoltre, un recente studio su SMM ad alto rischio ha valutato lo stato mutazionale di questi pazienti, indicando che il profilo molecolare sembra essere diverso da quello di pazienti con MM attivo, suggerendo possibili implicazioni per l'inizio della terapia precoce [45].

Immunofenotipo

La caratterizzazione immunofenotipica, tramite citometria a flusso multiparametrica, ha una valenza diagnostica e prognostica importante nel SMM, essendo in grado di distinguere e quantificare la composizione del comparto plasmacellulare, differenziando le cellule tumorali da quelle normali, attraverso l'identificazione di un fenotipo aberrante definito come assenza di CD19 e/o CD45, diminuita espressione di CD38 ed aumentata espressione di CD56 [46, 47]. In uno studio condotto su 93 pazienti con SMM, Perez-Persona *et al.* trovarono che il 60% aveva un fenotipo delle plasmacellule midollari aberrante simile al MM ed in questi pazienti il rischio di progressione era significativamente maggiore se paragonato a quello dei pazienti con un tasso di aberrazione minore [48,49].

Plasmacellule circolanti e indice proliferativo delle plasmacellule midollari

Il MM è caratterizzato dalla proliferazione delle plasmacellule clonali nel midollo osseo ed alcune caratteristiche come il *plasma cell labeling index* (PCLI) e le plasmacellule circolanti correlano con la prognosi. Il PCLI è una misura delle PC midollari in fase S e permette una valutazione della capacità proliferativa del clone plasmacellulare [50]. Uno studio su 175 pazienti con SMM ha dimostrato che un alto tasso proliferativo delle PC clonali è associato ad un alto rischio di progressione, con un TP di 1,2 anni in pazienti con PCLI ≥ 1 rispetto a 2,6 anni per pazienti con PCLI < 1(p < 0,001) [51].

Sempre il gruppo della Mayo Clinic ha dimostrato che alti livelli di PC circolanti (> $5x10^6$/L e/o > 5% per 100 cellule monucleate (MNC) positive per immunoglobuline citoplasmatiche), valutate con metodiche immunoistochimiche, identificano pazienti con SMM ad alto rischio di progressione [52]. Successivamente, lo stesso gruppo ha migliorato l'identificazione delle PC circolanti (PCc), utilizzando metodiche di citometria a flusso multiparametrica, dimostrando che pazienti con SMM che avevano un

numero di PCc ≥ 150/150.000 MNC avevano un TP inferiore ai 9 mesi rispetto a quelli con un valore inferiore, per i quali non veniva raggiunta la mediana (p<0,001) [53].
Questi dati necessitano di ulteriore validazione, ma suggeriscono che la determinazione delle PCc tramite citometria multiparametrica a flusso rappresenta un potenziale nuovo biomarcatore di malignità.

Pattern evolutivo

Nel SMM l'evoluzione dei parametri della malattia dopo l'iniziale diagnosi rappresenta un elemento importante per la stima del rischio di progressione. Il concetto di pattern evolutivo fu originariamente introdotto dai ricercatori spagnoli quindici anni fa [54]. Sulla base del tipo di cambiamento nel tempo della CM sierica, il SMM è stato classificato in evolutivo e non evolutivo. Il pattern evolutivo del SMM è definito dai seguenti criteri: (1) aumento della CM di almeno il 10% nei primi 12 mesi di osservazione dalla diagnosi, per una CM all'esordio > 3 g/dL; (2) progressivo incremento della CM in ciascuna misurazione annuale per un periodo di 3 anni, per una CM all'esordio ≤ 3 g/dL. Lo stesso gruppo ha recentemente pubblicato uno studio retrospettivo condotto su 206 pazienti con diagnosi di SMM e seguiti dal gennaio 1973 al dicembre 2012 presso l'ematologia dell'Università di Barcellona. Il TP del SMM con pattern evolutivo è di 1,1 anni, con un tasso di progressione del 71% a 3 anni. Pertanto, gli autori sottolineano che il riconoscimento di un pattern evolutivo peggiora significativamente la diagnosi di un SMM, indipendentemente dai fattori di rischio presenti alla diagnosi, e permette di identificare una sottopolazione di pazienti ad altissimo rischio che potrebbe beneficiare di un trattamento precoce [55]. Anche il gruppo della Mayo Clinic ha recentemente validato questo modello in una serie di 191 pazienti con SMM ed ha identificato come fattori prognostici indipendenti aggiuntivi: un'infiltrazione midollare plasmacellulare ≥ 20% ed un cambiamento evolutivo dell'emoglobina (eHb) (diminuzione ≥ 0,5 g/dL entro 12 mesi dalla diagnosi). Sulla base di questi parametri hanno proposto un nuovo modello di stratificazione del rischio che permette di suddividere i pazienti in quattro gruppi con un TP significativamente diverso: 12,3, 4,2, 2,8 anni e 1,0 anno per la presenza rispettivamente di nessuno, 1, 2 o 3 fattori di rischio (p < 0,001) [56].

Diagnostica per immagini

Le nuove metodiche di diagnostica radiologica hanno permesso di aggiornare i criteri per la definizione di MM e SMM, fornendo anche utili informazioni prognostiche. I primi studi con RMN a livello della colonna vertebrale sono stati condotti in soggetti con diagnosi di mieloma asintomatico e la presenza di un pattern focale è stato associato ad una progressione più rapida rispetto a quello diffuso o variegato [57, 58].
Hillengass *et al.* [59], hanno valutato recentemente il ruolo della RMN nel follow up di pazienti con SMM. Una progressione di malattia radiologica, definita come il rilevamento di nuove lesioni focali o l'aumento del diametro di lesioni focali già esistenti e una nuova progressiva infiltrazione diffusa era identificato come parametro per classificare pazienti con SMM ad alto rischio di progressione in malattia sintomatica [60].
Per quanto il ruolo della PET/TC sia stato valutato anche nel SMM, i dati a tutt'oggi disponibili sono limitati. In uno studio pubblicato recentemente, che si proponeva lo scopo di valutare l'impatto di lesioni focali in assenza di lesioni litiche sottostanti in pazienti con diagnosi di SMM, è stato riportato che il 16% di una serie di 120 pazienti aveva una 18F-FDG PET/TC positiva in assenza di lesioni osteolitiche. Questi pazienti mostravano un maggior rischio di progressione in malattia sintomatica (58% a 2 anni) ed una TP più breve (mediana 1,1 anni), rispetto a quelli con PET/TC negativa che avevano un rischio di progressione a 2 anni del 33% ed un TP mediano di 4,5 anni [61]. Peraltro, anche il gruppo della Mayo Clinic ha identificato, in una serie di 122 pazienti con SMM, un sottogruppo con 18F-FDG PET/TC positiva che mostrava caratteristiche prognostiche sfavorevoli. I pazienti con PET/TC positiva mostravano un tasso di progressione in malattia sintomatica del 75% entro 2 anni ed un TP di 21 mesi, contro il 30% di progressione a due anni ed i 60 mesi di TP registrati per quelli con PET/TC negativa [62].
In un recente *consensus statement* dell'IMWG sul ruolo della PET/TC nella gestione del MM e di altre discrasie plasmacellulari, è stato definito il ruolo attuale di questa metodica nella gestione dei pazienti con SMM. Gli Autori dichiarano che pazienti che soddisfano i criteri per la diagnosi di SMM, ma hanno una o più lesioni litiche documentate in 18F-FDG PET/TC devono essere diagnosticati come mieloma multiplo che richiede terapia, in accordo con le ultime linee guida per la diagnosi di mieloma [2]. Pertanto, la PET/TC deve essere eseguita in caso di SMM con Rx scheletro negativo per lesioni ossee, se non si può effettuare una RMN di tutto il corpo. Inoltre, dati preliminari suggeriscono un ruolo predittivo della 18F-FDG PET/TC e se ne raccomanda l'impiego in studi prospettici per stabilirne il ruolo nel SMM [63].

Valutazione del rischio di progressione

Nel 2014, l'IMWG ha riclassificato i pazienti con SMM e con plasmocitosi ≥ 60%, o sFLC ratio ≥ 100 o più di una lesione focale in RMN come MM [2]. A tutt'oggi non esistono parametri universalmente riconosciuti in grado di predire la progressione del mieloma *smouldering* in malattia attiva. Il SMM rappresenta uno stadio intermedio tra MGUS e MM ed ha un rischio di progressione in malattia sintomatica di circa il 10% nei primi cinque anni che poi decresce significativamente [9]. Il rischio di progressione varia considerevolmente tra i singoli pazienti, pertanto l'identificazione di parametri prognostici affidabili è di cruciale importanza. Come descritto nei paragrafi precedenti, il rischio di progressione nel SMM dipende dalla massa tumorale, come risulta dal livello della CM e della percentuale di PC midollari [9,23,24,25,26,28], e da numerosi altri fattori prognostici [23,25,29,27,43,44,47,48,51,53,54,55,57,58,63].
Sono stati costruiti numerosi modelli predittivi, sulla base dei vari

fattori prognostici individuati, anche se fino ad ora i più studiati, e successivamente validati in uno studio clinico prospettico, sono quelli della Mayo Clinic e del gruppo spagnolo PETHEMA [23,48]. Il modello della Mayo Clinic usa il livello della CM sierica e la plasmocitosi midollare. Queste due variabili sono usate per classificare il SMM in tre gruppi di rischio: 1) CM > 3 g/dL e plasmocitosi > 10%; 2) CM ≤3 g/dL e plasmocitosi > 10%; 3) CM > 3 g/dL e plasmocitosi ≤10%. La mediana del TP in mieloma sintomatico risulta significativamente differente nei tre gruppi (rispettivamente 2, 8 e 19 anni), mentre la probabilità di progressione a 15 anni è rispettivamente dell'87%, 70% e 39%.

Il modello sviluppato dagli spagnoli usa due fattori di rischio in presenza di una plasmocitosi ≥ 10%: immunofenotipo aberrante > 95% delle PC clonali e immunoparesi, definita come una riduzione ≥ 25% di almeno una delle immunoglobuline non coinvolte. Pazienti con entrambi i fattori di rischio avevano una mediana di 23 mesi alla progressione, rispetto a 73 mesi in presenza di un solo fattore di rischio e una mediana non ancora raggiunta in assenza di fattori di rischio. In uno studio randomizzato condotto dal gruppo spagnolo, i pazienti erano definiti come SMM ad alto rischio se soddisfacevano sia i criteri della Mayo Clinic che quelli spagnoli [64]. Questo studio dimostrava che i pazienti ad alto rischio, così definiti, avevano un tempo mediano alla progressione in malattia sintomatica di 24 mesi, confermando la validità di questi criteri. Entrambi gli studi indicavano che la probabilità di progressione del paziente identificato come a basso rischio era quasi equivalente a quella dei pazienti con MGUS (1% anno).

I modelli della Mayo Clinic e del Gruppo spagnolo hanno consentito di effettuare un'iniziale stratificazione di rischio che è stata migliorata utilizzando ulteriori fattori prognostici. Infatti, Dispenzieri e colleghi, hanno dimostrato che il valore prognostico del modello della Mayo Clinic iniziale può essere perfezionato aggiungendo il test delle FLC come ulteriore variabile [34]. Nel 2013 è stato pubblicato uno studio prospettico che si proponeva di definire il grado di concordanza tra questi due modelli di rischio e che dimostrava un significativo grado di discrepanza tra i due modelli (concordanza 28,6%) nel classificare questi pazienti, sottolineando la necessità di sviluppare studi prospettici che validino l'uso di fattori di rischio attendibili individuati su basi molecolari e di imaging funzionale, per individuare correttamente pazienti da arruolare in trials clinici per la valutazione di un trattamento precoce [65]. Il dato dell'importanza delle FLC non è, peraltro, stato confermato anche in un recente studio di ricercatori danesi che hanno proposto un nuovo modello di valutazione del rischio basato sullo studio delle seguenti variabili: CM >3 g/dL e immunoparesi [25]. Comunque, in questi ultimi anni sono stati sviluppati e proposti ulteriori modelli di rischio che incorporano nuove caratteristiche cliniche e biologiche [25,30,53,55,66]. I componenti di questi modelli non sono identici ed il rischio individuale di ogni paziente dovrebbe essere valutato sulla base di tutti i dati disponibili piuttosto che sull'uso di un singolo modello [67].

Esistono diversi modelli in grado di identificare una popolazione di pazienti con un rischio di progressione in malattia sintomatica a due anni ≥ 80% che, se validati, potrebbero essere considerati un criterio addizionale per iniziare un trattamento precoce. Particolarmente efficaci e promettenti, sono quelli basati su di un modello di valutazione dinamico dei biomarcatori di malattia, in grado di distinguere un pattern evolutivo da uno non evolutivo [35,44,55,56,66]. Nella tabella 4 sono riportate le principali caratteristiche di una selezione di modelli di stratificazione del rischio di progressione utilizzati nel SMM. Allo stato attuale, i pazienti con diagnosi di SMM dovrebbero essere classificati come:

- pazienti a basso rischio di progressione, caratterizzati dall'assenza dei fattori ad alto rischio, che hanno una probabilità di progressione a 5 anni di circa l'8%. I pazienti di questo gruppo hanno un comportamento simile a quello dei pazienti con MGUS e dovrebbero essere seguiti annualmente;
- pazienti a rischio intermedio che presentano solo alcuni dei fattori predittivi di evoluzione ad alto rischio. È verosimile ipotizzare che questi pazienti rappresentino i veri SMM. Il loro tasso di progressione a 5 anni è del 42% e dovrebbero essere seguiti semestralmente, ad eccezione del primo anno quando è raccomandato un controllo ogni 2-3 mesi per escludere un pattern evolutivo;
- pazienti ad alto rischio, sulla base di uno dei modelli di rischio discussi precedentemente, dei quali circa la metà, potenzialmente, evolve entro due anni dalla diagnosi. Questi pazienti necessitano di un'osservazione clinica a tempo indefinito particolarmente attenta (ogni 2-3 mesi) e, anche se al momento non hanno indicazione ad un trattamento precoce, preferibilmente, dovrebbero essere riferiti ad un centro in grado di inserirli in uno studio clinico [15,67].

Trattamento o osservazione

Storia

La definizione di SMM è stata recentemente rivista dall'IMWG nell'ambito della pubblicazione dei nuovi criteri per la diagnosi di mieloma. Sulla base dell'acquisizione delle nuove conoscenze biologiche, è stato introdotto il concetto di "biomarcatore di malignità" che ha permesso di differenziare una popolazione di pazienti con SMM senza danno d'organo ma meritevole di trattamento, in considerazione di un rischio molto elevato di progressione in malattia sintomatica. Comunque, anche senza questa porzione di pazienti, il SMM rimane una malattia altamente eterogenea, dove è possibile identificare una popolazione con un andamento clinico indolente, sovrapponibile a quello dei pazienti con MGUS, per la quale è indicata l'osservazione clinica ed una popolazione con una malattia ad elevato rischio di progressione sintomatica, che può essere considerata come *early myeloma* e per la quale è giustificato valutare un trattamento precoce. L'attuale raccomandazione clinica di non intervento terapeutico in pazienti con diagnosi di SMM, si basa sulla mancanza di dati clinici che dimostrino un beneficio della terapia precoce in termini di sopravvivenza globale (OS) e qualità della vita (QoL), sull'osservazione che molti pazienti possono rimanere senza terapia per molti anni e sul potenziale rischio di selezionare cloni

	Modello Mayo Clinic (34)		Modello PETHEMA (48)		Modello Heidelberg (31)	Modello SWOG (44)	Modello Danese (25)	Modello evolutivo Mayo clinic (56)	Modello evolutivo Spagnolo (66)
FR	PC≥10% CM>3g/dL sFLCr<0,125≥8		PC>95% Immunop.		Massa tumorale (Mayo Clinic) t(4;14), del17p, o þ1q	CM>2 g/dl FLCc>25 mg/dL GEP risk≥0,26	CM>3 g/dL Immunop.	eMP eHb PC>20%	EP (2 p) CM>3g/dL (1p) Immunop. (1p)
	TP5	**TP**	**TP5**	**TP**	**TP a 3 anni**	**TP a 2 anni**	**TP a 3 anni**	**TP**	**TP a 2 anni**
0			4%	NR		30%	5%	12,3 aa	2,4%
1	25%	10 aa	46%	6 aa	MTb+CAb 15%	29%	21%	4,2 aa	31%
2	51%	5 aa	72%	1,9 aa	MTb+CAa 42%	FR>2 71%	50%	2,8 aa	52%
3	76%	1,9 aa			MTa+CAb 64%			1 aa	80%
4					MTb+CAa 55%				

FR = fattori di rischio, PC = plasmacellule midollari clonali; CM = componente monoclonale; TP5 = tempo mediano alla progressione a 5 anni; GEP = *gene expression profiling*; Immunop. = immunoparesi; eMP = evolutività livelli proteina monoclonale; evolutività livelli Hb; NR = non riportato; TP = tempo mediano alla progressione; MTb = bassa massa tumorale; MTa = alta massa tumorale; CAb = citogenetica a basso rischio; CAa = citogenetica ad alto rischio; EP = pattern evolutivo.

***Tabella 4** - Modelli di stratificazione del rischio di progressione nel SMM.*

resistenti. Gli studi che hanno supportato queste considerazioni partono nei primi anni '90, continuano fino alla prima decade del 2000, e si basano sull'impiego di agenti alchilanti, zolendronato e talidomide. La mancanza di un evidente beneficio in termini di PFS (*Progression Free Survival*) e OS in questi primi studi clinici, può essere spiegata da un arruolamento non selettivo della popolazione che doveva essere trattata e dalla limitata efficacia e scarsa tollerabilità dei farmaci utilizzati [68,69,70,71,72,73,74,75].

Nuovo corso

Nel 2013 sono stati pubblicati da Mateos *et al.* i risultati di uno studio clinico che ha segnato l'inizio della fine di quello che era stato il dogma del non trattare i pazienti con SMM. Gli Autori riportano i dati su 119 pazienti con diagnosi di SMM HR studiati in uno studio randomizzato di fase 3, che valutava un intervento terapeutico con lenalidomide in associazione al desametazone (len-dex) verso la sola osservazione [64]. I pazienti del braccio di trattamento ricevevano 9 cicli di induzione con lenalidomide 25 mg/die per 21 giorni e desametazone 20 mg/die nei giorni 1-4 e 12-15, seguiti da 15 cicli di lenalidomide come singolo agente alla dose di 10 mg/die per 21 giorni. La popolazione ad alto rischio veniva definita dalla presenza sia di plasmocitosi midollare clonale >10% che da una CM > 3 g/dL; doveva avere un fenotipo delle PC midollari aberrante > 95% e immunoparesi nel caso di presenza di uno solo di questi criteri. L'end point primario era rappresentato dal TP in mieloma sintomatico e dopo una mediana di 40 mesi, il TP mediano era significativamente più lungo nei pazienti del braccio len-dex (mediana non raggiunta *vs* 21 mesi; HR 5,59; p < 0,001) insieme ad una migliore OS a 3 anni (94% *vs* 80%; HR = 3,24; p < 0,03). Questo trial è stato recentemente aggiornato e dopo una mediana di 75 mesi, il braccio len-dex continua a mostrare un beneficio in TP (mediana non raggiunta *vs* 23 mesi; HR 0,24; IC 95%, 0,14-0,41; p < 0,0001) [76]. Il profilo di sicurezza è stato accettabile e la maggior parte degli eventi avversi era di grado 1-2. La risonanza e l'importanza di questo lavoro hanno comportato una particolare attenzione sull'analisi dei dati riportati e sono stati quindi individuati diversi limiti per la generalizzazione delle conclusioni. I limiti maggiori sono rappresentati dai criteri utilizzati per la definizione dello SMM HR, dal mancato impiego delle nuove metodiche radiologiche, che potrebbero aver sottorappresentato la popolazione ad alto rischio, e dalla differente gestione delle progressioni biochimiche nei due bracci che potrebbe spiegare un rilievo inaspettato di decessi nel braccio di controllo [3,20,31,77].

Il MM, sintomatico ed asintomatico, è caratterizzato da alti livelli di eterogeneità clonale [17,78] ed una terapia di associazione con tre farmaci, comprendenti un farmaco immunomodulatorio e un inibitore del proteasoma, si è dimostrata capace di ridurre significativamente la massa tumorale in pazienti con NDMM [79,80], nonostante la eterogeneità intra clonale [81].

Recentemente sono stati pubblicati i dati di uno studio pilota condotto dal *National Institute of Health Clinical Center* che valutava l'associazione carlfizomib, lenalidomide e desametazone (KRd), seguita da lenalidomide in mantenimento, in 45 pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi e 12 SMM ad alto rischio, arruo-

lati tra luglio 2011 ed ottobre 2013. I pazienti erano classificati come SMM HR in accordo ai criteri PETHEMA (*Programa para el Tratamiento de Hemopatías Malignas*) e nessuno aveva lesioni litiche rilevate secondo radiografia tradizionale e PET/TC. Il follow up mediano per i pazienti con SMM era di 15,9 mesi e 11 pazienti completavano gli 8 cicli previsti di KRd e successivamente ricevevano la terapia di mantenimento con lenalidomide per due anni. Undici pazienti continuavano a ricevere il trattamento programmato senza evidenza di progressione, un paziente sospendeva la terapia per l'insorgenza di insufficienza cardiaca congestiva. Le risposte più profonde erano osservate nei pazienti con SMM, con un tasso di remissione completa del 100% contro il 62% di quanto registrato negli NDMM [82], e una sostenuta negatività della malattia minima residua per oltre 4 anni nel 63% dei casi [45]. La tossicità registrata era prevalentemente ematologica (linfopenia e piastrinopenia) e gastrointestinale; venivano inoltre riportati due tumori della pelle nel follow up di questi pazienti. Infine, in questo trial, sono stati condotti studi biologici (*exome sequencing and RNA sequencing*) che hanno dimostrato un diverso profilo molecolare tra il SMM HR e il NDMM. Pertanto, l'insieme dei dati clinici e biologici descritti in questo studio supporta l'ipotesi di una biologia degli SMM HR più responsiva al trattamento rispetto a quella degli NDMM, fornendo le basi per programmare studi più ampi con regimi terapeutici in grado di ottenere risposte profonde e durature in questi pazienti.

Le sempre maggiori conoscenze biologiche sui meccanismi patogenetici della progressione tumorale nelle discrasie plasmacellulari, hanno permesso di sviluppare terapie sempre più mirate anche verso potenziali *pathway* di progressione. Uno studio condotto dal Lust e colleghi ha valutato l'associazione di un antagonista per il recettore dell'IL-1 (anakinra), più o meno desametazone, in pazienti con SMM o mieloma indolente [83]. L'osservazione di una riduzione del PCLI e della proteina C reattiva (PCR) nei pazienti rispondenti viene spiegata dalla capacità della anakinra di colpire selettivamente la componente proliferativa delle plasmacellule. Pazienti con una CM stabile e con una riduzione della PCR hanno presentato una migliore PFS. In un aggiornamento dello studio veniva riportato che pazienti con una diminuzione ≥ 40% della PCR mostravano una PFS ed una OS più lunga [84].

L'introduzione degli anticorpi monoclonali nell'armamentario terapeutico per la gestione dei pazienti con MM, ha fornito le basi per un nuovo approccio al trattamento di questi pazienti e, in considerazione dell'efficacia e della sicurezza, ha indotto a pianificare studi nel trattamento precoce di questa malattia e quindi anche in pazienti con diagnosi di SMM HR [85,86,87].

Sono stati recentemente pubblicati i risultati di uno studio di fase 2 condotto su una popolazione con SMM HR per valutare elotuzumab in monoterapia [88]. Il tasso di risposta globale (ORR) riportata era basso, con una PFS a due anni del 69%, inoltre non è stata riportata nessuna associazione tra la proporzione di cellule NK midollari e la riduzione della CM. È in valutazione uno studio di combinazione con elotuzumab, lenalidomide e desametazone in pazienti con SMM con risultati preliminari incoraggianti in termini di ORR e profilo di sicurezza [89].

Sono stati recentemente riportati i dati preliminari di uno studio clinico randomizzato che si propone di valutare tre diverse posologie di daratumumab in monoterapia (prolungata, intermedia e corta) su pazienti con SMM a rischio medio-alto. I risultati dello studio hanno indicato che daratumumab era generalmente ben tollerato, con un profilo di sicurezza paragonabile a daratumumab nel trattamento del mieloma multiplo recidivato/refrattario. Con un follow up mediano di 15,8 mesi (range, 0,0-23,9), sono stati riportati dei risultati migliori nel braccio di terapia prolungato rispetto al braccio intermedio e corto, con una ORR rispettivamente del 56%, 54% e 38% e una PFS a 12 mesi del 95%, 88% e 81% [90].

Allo stato attuale sono allo studio altri trattamenti innovativi nel setting di pazienti con SMM che utilizzano anticorpi monoclonali, da soli o in combinazione, inibitori dei check point immunologici ed altri farmaci di nuova generazione in strategie più o meno complesse, con il tentativo di ritardare o prevenire la progressione del mieloma (Tabella 5) [91].

Nuovi concetti di gestione e terapia

L'attuale raccomandazione per la gestione di soggetti con diagnosi di SMM prevede una stratificazione del rischio che permetta di identificare i pazienti con un alto rischio di progressione in malattia sintomatica e programmare le tempistiche dei controlli ematologici, più o meno ravvicinati, a seconda che il paziente presenti delle caratteristiche biologiche tipo *early* myeloma o tipo gammopatia monoclonale. In considerazione della necessità di escludere un pattern di malattia evolutivo, si raccomanda che il controllo ematologico durante il primo anno dalla diagnosi sia con periodicità ravvicinata, ogni 2-3 mesi. Successivamente, i controlli potranno essere programmati sulla base delle caratteristiche di rischio e quindi: per pazienti a basso rischio, equiparabili ad una gammopatia monoclonale, annuale; per quelli a rischio intermedio bimestrali per ulteriori 5 anni e successivamente annuali; per quelli ad alto rischio ogni 2-3 mesi indefinitivamente [3,15,67].

È importante sottolineare che il *work up* diagnostico del paziente con SMM sia lo stesso previsto per il MM, per escludere una condizione di altissimo rischio che necessita di immediato trattamento (Tabella 6).

Al di fuori degli studi clinici, non è prevista nessuna terapia per i pazienti con diagnosi di SMM, anche se la raccomandazione è di avviare i pazienti classificati come SMM HR in centri specializzati che li possano seguire in maniera completa, eventualmente discutendo un arruolamento in studi clinici.

Attualmente, nell'ambito degli studi clinici per il trattamento dei pazienti con SMM ad alto rischio, è possibile individuare due differenti approcci:

- un approccio più gentile che mira a ritardare l'eventuale progressione e si basa fondamentalmente su principi di immunoterapia, utilizzando prevalentemente anticorpi monoclonali (elotuzu-

NCT numero	Fase	Titolo	Sponsor	Stato
NCT02279394	2	Trial of Combination of EloRd in HR SMM	Dana Farber Institute	Attivo, non sta reclutando
NCT02903381	2	A Phase II Trial If Nivolumab, Rd in HRSMM	Dana Farber Institute	Sospeso
NCT02916771	2	Trial of Combination of IRd in SMM	Dana Farber Institute	In reclutamento
NCT02603887	1	Pembrolizumab for SMM	MD Anderson Cancer Center	Attivo, non sta reclutando
NCT02415413	2	Carfilzomib in Treatment Patients Under 65 Years With HRSMM	PETHEMA	Attivo, non sta reclutando
NCT02943473	2	Study on the Effect of Ibrutinib on HRSMM Pts	Icahn School of Medicine at Mount Sinai	In reclutamento
NCT03301220	3	A Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in HRSMM	Janssen Research & Development, LLC	In reclutamento
NCT01484275	2	A Study of Siltuximab (Anti- IL 6 Monoclonal Antibody) in Patients With HRSMM	Janssen Research & Development, LLC	Attivo, non sta reclutando
NCT02784483	1	Pilot Study Of Anti-Programmed Death Ligand-1 (Anti-PD-L1, Atezolizumab) In Asymptomatic Myeloma	Yale University	Sospeso
NCT01169337	3	Lenalidomide or Observation in Treating Patients With Asymptomatic High-Risk Smoldering Multiple Myeloma	National Cancer Institute (NCI)	Attivo, non sta reclutando
NCT02697383	1	Ixazomib (MLN9708) and Dexamethasone in High Risk Smoldering Multiple Myeloma: A Clinical and Correlative Pilot Study	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	Attivo, non sta reclutando
NCT03289299	2	Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant (ASCENT)	International Myeloma Foundation	Non sta ancora reclutando
NCT02316106	2	A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With SMM	Janssen Research & Development, LLC	Attivo, non sta reclutando
NCT02960555	2	Trial of Isatuximab (SAR650984) in Patients With HRSMM	MD Anderson Cancer Center	In reclutamento
NCT02492750	1/2	Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Anakinra in Treating Patients With Early Stage MM	Mayo Clinic	Sospeso
NCT02492750	1/2	Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Anakinra in Treating Patients With Early Stage MM	Mayo Clinic	Sospeso
NCT02492750	1/2	Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Anakinra in Treating Patients With Early Stage MM	Mayo Clinic	Sospeso

Tabella 5 *- Selezione di studi clinici su SMM in corso (da ClinicalTrials.gov[91]).*

Anamnesi ed esame obiettivo, speciale attenzione per segni e sintomi sistemici associati all'amiloidosi
Esame emocromocitometrico, eventuale ricerca plasmacellule circolanti (non mandatorio)
Valutazione della funzionalità epato-renale compresi creatinemia, azotemia, calcemia, fosfatasi alcalina, albumina, LDH, Beta-2-microglobulina, NT-proBNP
Elettroforesi proteica e immunofissazione sierica, dosaggio immunoglobuline siero, FLC nel siero, raccolta urine 24 ore per elettroforesi ed immunofissazione
Agoaspirato midollare per morfologia, citometria a flusso multiparametrica e FISH
Biopsia ossea
Rx scheletro e/o TC a bassa intensità di dose e/o PET/CT
RMN della colonna e pelvi (se possibile di tutto il corpo)

Tabella 6 *- Work up diagnostico per pazienti con sospetto di SMM.*

mab, daratumumab ed altri) in monoterapia o in associazione con lenalidomide e desametazone [88,89,90];

- un approccio aggressivo con l'intento di prevenire l'evoluzione in malattia attiva e perfino di curare il paziente, eradicando il clone maligno. Questa è la strategia impiegata in programmi terapeutici impegnativi che prevedono lo stesso schema di terapia utilizzato per i pazienti con mieloma attivo di nuova diagnosi eleggibili per una procedura trapiantologica, come negli studi CESAR (*Curative Estrategia Smouldering Alta Riesgo*) condotto dal PETHEMA [92] e nel ASCENT (*Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies*) sponsorizzato dal International Myeloma Foundation/Black Swan Research [91].

Conclusioni e prospettive future

Negli ultimi anni la gestione dei pazienti con MM è cambiata radicalmente, permettendo di ottenere risultati particolarmente importanti in termini di risposte alla terapia con vantaggi significativi in sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza globale e qualità della vita. L'introduzione di nuovi farmaci, sempre più efficaci e con minore tossicità, così come di nuove tecnologiche a livello di biologia molecolare e di diagnostica per immagini per la gestione di questi pazienti, hanno permesso di modificare la filosofia dell'approccio al paziente con MM. Con le nuove raccomandazioni dell'IMWG, i pazienti con SMM ad altissimo rischio sono ora considerati mielomi attivi e, pertanto, è possibile cominciare un trattamento anti mieloma senza aspettare il danno d'organo. Comunque, il SMM continua ad essere una malattia molto eterogenea, che impone la necessità di individuare i pazienti con un maggiore rischio di sviluppare precocemente una malattia attiva. I parametri fino ad oggi utilizzati per costruire modelli di stratificazione del rischio evolutivo non sono universalmente riconosciuti ed utilizzati ed è quindi possibile che nei diversi studi clinici vengano identificate popolazioni differenti. Pertanto è necessario che vengano uniformati i modelli impiegati per la stratificazione del rischio nel SMM e, soprattutto, individuati nuovi e più sicuri biomarcatori che riescano a riconoscere con maggior sicurezza le caratteristiche di malignità.

Infine, nel prossimo futuro sarà necessario valutare i reali potenziali benefici (possibilità di ritardare la malattia sintomatica, miglioramento della QoL, guarigione) e rischi di un trattamento precoce in questi pazienti.

Ai pazienti con SMM ad alto rischio si dovrebbe offrire la possibilità di entrare in studi clinici che testino l'intervento terapeutico precoce. Le strategie attualmente impiegate utilizzano farmaci in monoterapia e/o associazioni terapeutiche. Per pazienti a rischio basso e intermedio una strategia di sola osservazione fino ad eventuale sviluppo del CRAB resta lo *standard of care*. Nel prossimo futuro, è necessario sviluppare studi prospettici per validare e migliorare gli attuali biomarcatori e modelli di stratificazione del rischio, al fine di identificare correttamente e precocemente individui che necessitino di un trattamento precoce [3].

Bibliografia

1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17046.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48.
3. Caers J, Fernández de Larrea C, Leleu X, Heusschen R, Zojer N, Decaux O, et al. The Changing Landscape of Smoldering Multiple Myeloma: A European Perspective. Oncologist. 2016;21(3):333-42.
4. Rheingold JJ, Kaufman R, Adelson E, Lear AN. Smoldering acute leukemia. N Engl J Med. 1963;268:812-5.
5. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. N Engl J Med. 1980;302(24):1347-9.
6. Alexanian R. Localized and indolent myeloma. Blood. 1980;56(3):521-5.
7. Blade J, Dimopoulos M, Rosinol L, Rajkumar SV, Kyle RA. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations. J Clin Oncol. 2010;28(4):690-7.
8. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121(5):749-57.
9. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al; International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia. 2010;24(6):1121-1127.
10. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl4):iv52-iv61.
11. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Bladé J, Mateos MV, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). Blood. 2011;118(17):4519-29.
12. Blimark CH, Turesson I, Genell A, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, et al. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. Haematologica. 2018;103(3):506-513
13. Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. Treatment of high-risk smoldering myeloma. N Engl J Med 2013;369(18):1762-3.
14. Ravindran A, Bartley AC, Holton SJ, Gonsalves WI, Kapoor P, Siddiqui MA, et al. Prevalence, incidence and survival of smoldering multiple myeloma in the United States. Blood Cancer J 2016;6(10):e486.
15. Landgren O. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017; 2017(1):194-204.
16. Bianchi G, Munchi NG. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. Blood 2015;125(20):3049-58.
17. Walker BA, Wardell CP, Melchor L, Brioli A, Johnson DC, Kaiser MF, et al. Intraclonal heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms. Leukemia 2014;28(2):384-90.

18. López-Corral L, Sarasquete ME, Beà S, García-Sanz R, Mateos MV, Corchete LA, et al. SNP-based mapping arrays reveal high genomic complexity in monoclonal gammopathies, from MGUS to myeloma status. Leukemia 2012;26(12):2521-9.

19. Ghobrial IM, Landgren O. How I treat smoldering multiple myeloma. Blood. 2014;124(23):3380-8.

20. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. Blood 2015;125(20):3069-75.

21. Van de Donk NW, Mutis T, Poddighe PJ, Lokhorst HM, Zweegman S. Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. Int J Lab Hematol 2016;38:Supp1:110-22.

22. Cosemans C, Oben B, Arijs I, Daniëls A, Declercq J, Vanhees K, et al, Prognostic biomarkers of progression. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk 2018;18(4):235-248.

23. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. N Engl J Med. 2007;356(25):2582-2590.

24. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. J Clin Oncol. 2002;20(6):1625-34.

25. Sørrig R, Klausen TW, Salomo M, Vangsted AJ, Østergaard B, Gregersen H, et al Smoldering multiple myeloma risk factors for progression: a Danish population-based cohort study. Eur J Haematol. 2016;97(3):303-9.

26. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Melton LJ 3rd, Benson JT, et al. Clinical course of light-chain smouldering multiple myeloma (idiopathic Bence Jones proteinuria): a retrospective cohort study. Lancet Haematol. 2014;1(1):e28-e36.

27. González-Calle V, Dávila J, Escalante F, de Coca AG, Aguilera C, López R, et al. Bence Jones proteinuria in smoldering multiple myeloma as a predictor marker of progression to symptomatic multiple myeloma. Leukemia 2016;30(10):2026-31.

28. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006;354(13):1362-1369.

29. Turesson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Goldin LR, Drayson MT, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. Blood. 2014;123(3):338-45.

30. Kastritis E, Terpos E, Moulopoulos L, Spyropoulou-Vlachou M, Kanellias N, Eleftherakis-Papaiakovou E, et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. Leukemia. 2013;27(4):947-53.

31. Neben K, Jauch A, Hielscher T, Hillengass J, Lehners N, Seckinger A, et al. Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load. J Clin Oncol. 2013;31(34):4325-32.

32. Muchtar E, Kumar SK, Magen H, Gertz MA. Diagnosis and management of smoldering multiple myeloma: the razor's edge between clonality and cancer. Leuk Lymphoma. 2018;59(2):288-299.

33. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin Chem. 2001;47(4):673-80.

34. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia. 2009;23(2):215-24.

35. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Blood. 2008;111(2):785-9.

36. Waxman AJ, Mick R, Garfall AL, Cohen A, Vogl DT, Stadtmauer EA, et al. Classifying ultrahigh risk smoldering myeloma. Leukemia. 2015;29(3):751-3.

37. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. Leukemia. 2013;27(4):941-6.

38. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. N Engl J Med. 2011;365(5):474-5.

39. Rago A, Grammatico S, Za T, Levi A, Mecarocci S, Siniscalchi A, et al. Prognostic factors associated with progression of smoldering multiple myeloma to symptomatic form. Cancer. 2012;118(22):5544-9.

40. Kuehl WM, Bersagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. J Clin Invest. 2012;122(10):3456-63.

41. Robiou du Pont S, Cleynen A, Fontan C, Attal M, Munshi N, Corre J, et al, Genomics of Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2017;35(9):963-967.

42. Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, Caillot D, Hulin C, Marit G, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. J Clin Oncol. 2012;30(16):1949-52.

43. Sawyer JR. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. Cancer Genet. 2011;204(1):3-12.

44. Khan R, Dhodapkar M, Rosenthal A, Heuck C, Papanikolaou X, Qu P, et al. Four genes predict high risk of progression from smoldering to symptomatic multiple myeloma (SWOG S0120). Haematologica. 2015;100(9):1214-21.

45. Mailankody S, Kazandjian D, Korde N, Roschewski M, Manasanch E, Bhutani M, et al. Baseline mutational patterns and sustained MRD negativity in patients with high-risk smoldering myeloma. Blood Adv. 2017;1(22):1911-1918.

46. Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, Bladé J, González M, García-Sanz R, et al. Immunophenotypic characterization of plasma cells significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. Am J Pathol. 1998;152(6):1655-65.

47. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, Bezdickova L, Brooimans RA, Bumbea H, et al. European Myeloma Network. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. Haematologica. 2008;93(3):431-8.

48. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, de Coca AG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. Blood. 2007;110(7):2586-92.

49. Pérez-Persona E, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, de Las Heras N, de Coca AG, et al. Risk of progression in smouldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells. Br J Haematol. 2010;148(1):110-4.

50. Kumar S, Rajkumar SV, Greipp PR, Witzig TE. Cell proliferation of myeloma plasma cells: comparison of the blood and marrow compartments. Am J Hematol. 2004;77(1):7-11.

51. Madan S, Kyle RA, Greipp PR. Plasma cell labeling index in the evaluation of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2010;85(3):300.

52. Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, Witzig TE, Kumar S, Dispenzieri A, et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. Leukemia. 2013;27(3):680-5.

53. Gonsalves WI, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Dingli D, Timm MM, Morice WG,, et al. Quantification of circulating clonal plasma cells via multiparametric flow cytometry identifies patients with smoldering multiple myeloma at high risk of progression. Leukemia. 2017;31(1):130-135.

54. Rosiñol L, Bladé J, Esteve J, Aymerich M, Rozman M, Montoto S, et al. Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. Br J Haematol. 2003;123(4):631-6.

55. Fernández de Larrea C, Isola I, Pereira A, Cibeira MT, Magnano L, Tovar N, et al. Evolving M-protein pattern in patients with smoldering multiple myeloma: impact on early progression, Leukemia. 2018;32(6):1427-1434.

56. Ravi P, Kumar S, Larsen JT, Gonsalves W, Buadi F, Lacy MQ, et al. Evolving changes in disease biomarkers and risk of early progression in smoldering multiple myeloma. Blood Cancer J. 2016;6(7):e454.

57. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TLMoulopoulos LA, Weber DM, Delasalle KB, Libshitz HI et al.. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. J Clin Oncol. 1995;13(1):251-6.

58. Mariette X, Zagdanski AM, Guermazi A, Bergot C, Arnould A, Frija J, et al. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. Br J Haematol. 1999;104(4):723-9.

59. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bäuerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. J Clin Oncol. 2010;28(9):1606-10.

60. Merz M, Hielscher T, Wagner B, Sauer S, Shah S, Raab MS, et al. Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. Leukemia. 2014;28(9):1902-8

61. Zamagni E, Nanni C, Gay F, Pezzi A, Patriarca F, Bellò M, et al. 18F-FDG PET/CT focal, but not osteolytic, lesions predict the progression of smoldering myeloma to active disease. Leukemia. 2016;30(2):417-22.

62. Siontis B, Kumar S, Dispenzieri A, Drake MT, Lacy MQ, Buadi F, et al. Positron emission tomography-computed tomography in the diagnostic evaluation of smoldering multiple myeloma: identification of patients needing therapy. Blood Cancer J. 2015;5:e364.

63. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2017;18(4):e206-e217.

64. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, López. Corral L, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. N Engl J Med. 2013;369(5):438-47.

65. Cherry BM, Korde N, Kwok M, Manasanch EE, Bhutani M, Mulquin M, et al. Modeling progression risk for smoldering multiple myeloma: results from a prospective clinical study. Leuk Lymphoma. 2013;54(10):2215-8.

66. Fernández de Larrea C, Isola I, Cibeira MT, Rosiñol L, Calvo X, Tovar N, et al. Smoldering multiple myeloma: impact of the evolving pattern on early progression. ASH Annual meeting Abstracts. 2014;124(21):3363.

67. Mateos MV, González-Calle V. Smoldering Multiple Myeloma: Who and When to Treat. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(11):716-722.

68. Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, Magnusson B, Rödjer S, Westin J. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I—a randomized study. Eur J Haematol. 1993;50(2):95-102.

69. Riccardi A, Mora O, Tinelli C, Valentini D, Brugnatelli S, Spanedda R, et al. Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: A multicentre randomized study. Br J Cancer. 2000;82(7):1254-60.

70. Detweiler-Short K, Hayman S, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Kumar S, et al. Long-term results of single-agent thalidomide as initial therapy for asymptomatic (smoldering or indolent) myeloma. Am J Hematol. 2010;85(10):737-40.

71. Barlogie B, van Rhee F, Shaughnessy JD Jr, Epstein J, Yaccoby S, Pineda-Roman M, et al. Seven-year median time to progression with thalidomide for smoldering myeloma: Partial response identifies subset requiring earlier salvage therapy for symptomatic disease. Blood. 2008;112(8):3122-5

72. Witzig TE, Laumann KM, Lacy MQ, Hayman SR, Dispenzieri A, Kumar S, et al. A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma. Leukemia. 2013;27(1):220-5.

73. D'Arena G, Gobbi PG, Broglia C, Sacchi S, Quarta G, Baldini L, et al. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: Final results with long-term follow-up of a randomized study. Leuk Lymphoma. 2011;52(5):771-5.

74. Martín A, García-Sanz R, Hernández J, Bladé J, Suquía B, Fernández-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(1):239-42.

75. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, Guglielmelli T, Caravita T, Bongarzoni V, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. Cancer. 2008;113(7):1588-95.

76. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, Corral LL, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smouldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(8):1127-1136.

77. Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A, Rajkumar SV, Kyle RA, Fonseca R, et al. Smoldering multiple myeloma requiring treatment: Time for a new definition? Blood. 2013;122(26):4172-81.

78. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, Van Loo P, Alexandrov LB, Martincorena I, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. Nat Commun. 2014;5:2997.

79. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, Lebovic D, Vesole DH, Jagannath S, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. Blood. 2012;120(9):1801-9.

80. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiplemyeloma. Blood. 2010;116(5):679-86.

81. Roschewski M, Korde N, Wu SP, Landgren O. Pursuing the curative blueprint for early myeloma. Blood. 2013;122(4):486-90.

82. Korde N, Roschewski M, Zingone A, Kwok M, Manasanch EE, Bhutani M, et al. Treatment with carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma. JAMA Oncol. 2015;1(6):746-54.

83. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Gertz MA, Witzig TE, et al. Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1{beta}-induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. Mayo Clin Proc. 2009;84(2):114-22.

84. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Witzig TE, Moon-Tasson LL, Dinarello CA, et al. Reduction in Creactive protein indicates successful targeting of the IL-1/IL-6 axis resulting in improved survival in early stage multiple myeloma. Am J Hematol. 2016;91(6):571-4.

85. Chim CS, Kumar SK, Orlowski RZ, Cook G, Richardson PG, Gertz MA, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. Leukemia. 2018;32(2):252-262.

86. Varga C, Laubach JP, Anderson KC, Richardson PG. Investigational agents in immunotherapy: a new horizon for the treatment of multiple myeloma. Br J Haematol. 2018;181(4):433-446.

87. Terpos E; International Myeloma Society. Multiple Myeloma: Clinical Updates From the American Society of Hematology Annual Meeting, 2017. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018;18(5):321-334.

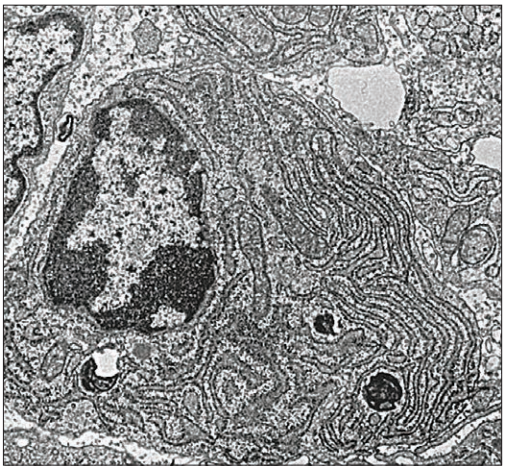
88. Jagannath S, Laubach J, Wong E, Stockerl-Goldstein K, Rosenbaum C, Dhodapkar M, et al, Elotuzumab monotherapy in patients with smouldering multiple myeloma: a phase 2 study. Br J Haematol. 2018 May 29. [Epub ahead of print]

89. Ghobrial, I.M., Badros, A., Vredenburgh J, Matous J, Caola AMet al,. Phase II trial of combination of elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in high-risk smoldering multiple myeloma. ASH Annual Meeting Abstracts. 2016;128(22):976.

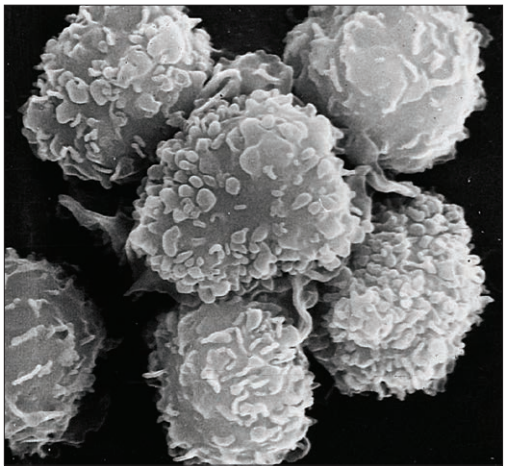
90. Hofmeister CC, Chari A, Cohen Y, Spencer A, Voorhees PM, Estell J, et al Daratumumab monotherapy for patients with intermediate or high-risk smoldering multiple myeloma (SMM): CENTAURUS, a randomized, open-label, multicenter phase 2 study. ASH Annual Meeting Abstracts. 2017;130(1):510.

91. ClinicalTrials.gov Search Results 06/11/2018: smoldering multiple myeloma.

92. Mateos MV, Lopez JM, Rodriguez-Otero P, Ocio EM, Gonzales MS, Oriol A, et al. Curative strategy for high-risk smoldering myeloma (GEM-CESAR): Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) as induction followed By HDT-ASCT, consolidation with KRd and maintenance with Rd. ASH Annual Meeting Abstracts. 2017;130(1):402.



Plasmacellula al ME a trasmissione
(Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).



Plasmacellule al ME a scansione
(Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).

Parole Chiave

Mieloma *smouldering*, stratificazione del rischio, progressione, terapia

Indirizzi per la corrispondenza

Tommaso Caravita di Toritto
UOSD Ematologia, Ospedale S.Spirito
ASL RM1
Borgo S.Spirito 3
00193 ROMA
Tel.: 0668352356
Fax.: 0668352045
Mail: tcaravita@yahoo.it

Trapianto di cellule staminali



Vittorio Montefusco

Ematologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

Introduzione

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche autologhe (auto-SCT) rappresenta la più efficace e maggiormente utilizzata modalità di trattamento dei pazienti affetti da mieloma multiplo (MM) di età inferiore ai 65-70 anni. L'auto-SCT rappresenta una modalità di somministrazione di chemioterapia a dosi sovramassimali, tali per cui, se non vi fosse il salvataggio rappresentato dall'infusione delle cellule staminali in grado di generare una nuova emopoiesi, il paziente avrebbe una fase di citopenia troppo prolungata con un conseguente consistente rischio di mortalità.

Dal punto di vista storico va ricordato come fin dai primi anni '60 fosse noto come il MM sia particolarmente responsivo all'utilizzo di farmaci alchilanti, in special modo al melphalan [1] e come l'incremento di dosaggi di melphalan si associ ad un aumento proporzionale del rischio di mielosoppressione.

Pochi anni prima, negli anni '50, il dr. Thomas aveva effettuato il primo trapianto allogenico nell'uomo, trattando 6 pazienti, tra cui uno affetto da MM [2] e nel 1982 il dr. Osserman aveva effettuato un trapianto singenico in un paziente affetto da MM [3].

Risalgono al 1958 i primi trapianti autologhi di midollo osseo [4] e nel 1981 il dr. Goldman effettuò i primi auto-SCT di cellule staminali da sangue periferico [5]. Nel 1981 il dr. McElwain ed il dr. Powles cercarono di vincere la chemioresistenza delle plasmacellule tumorali somministrando melphalan ad alte dosi (100 mg/m^2 - 140 mg/m^2), ma, a fronte di un elevato numero di risposte, tra cui alcune remissioni complete (RC) osservate in pazienti ad alto rischio, la mortalità legata al trattamento fu elevata, nell'ordine del 15-20%, a causa di una prolungata mielotossicità. [6]

Uno studio successivo dimostrò l'esistenza di una correlazione tra la dose di melphalan e la risposta di malattia [7], indicando la necessità di proseguire lungo la strada della terapia ad alte dosi per ottenere migliori risposte. Nel 1986 il dr. Barlogie propose di fare seguire la somministrazione di melphalan ad alte dosi dall'infusione di midollo osseo autologo, al fine di ovviare alla prolungata citopenia [8], dando così inizio alla fortunate storia dell'auto-SCT nel MM.

Negli anni '90 venne dimostrato come nei pazienti di età ≤65 anni il trapianto autologo fosse superiore rispetto alla chemioterapia convenzionale, sia in termini di sopravvivenza libera da progressione, ricaduta o morte (PFS), sia in termini di sopravvivenza globale (OS) (Tabella 1). Nello stesso periodo si sono svolti diversi studi che avevano come obiettivo quello di valutare se le procedure di *purging ex vivo* del trapianto potessero ridurre il rischio di ricaduta. In particolare due studi che prevedevano un confronto tra auto-SCT standard ed auto-SCT con *purging ex vivo* mediante selezione positiva delle cellule CD34+, con conseguente abbattimento di 3,1 logaritmi della contaminazione tumorale delle cellule staminali, hanno mostrato come non vi sia un vantaggio derivante dalla riduzione della contaminazione tumorale del midollo osseo, suggerendo che la quota di plasmacellule residue nel corpo dopo la terapia di induzione sia responsabile delle successive ricadute di malattia [9-10]. In seguito, all'inizio degli anni 2000, venne confrontata l'efficacia del singolo rispetto al doppio trapianto autologo. Infine, più recentemente, l'auto-SCT è stato confrontato in modo formale con schemi di terapia non trapiantologica basati sui nuovi farmaci.

Nelle sezioni successive verranno discusse le diverse fasi del percorso trapiantologico.

Induzione

La terapia di induzione ha molteplici scopi, il principale dei quali consiste nell'ottenimento di una marcata citoriduzione plasmacellulare midollare, che potrà poi consentire di effettuare una successiva mobilizzazione di cellule staminali con minima contaminazione tumorale. Ulteriori obiettivi della terapia di induzione sono rappresentati dalla necessità di alleviare i sintomi di malattia, che possono essere importanti e spesso invalidanti, migliorare nei tempi più rapidi la funzione renale, normalizzare i livelli di calcio e favorire la decompressione di eventuali lesioni spinali. In generale, esiste un consenso relativo all'utilizzo di combinazioni a 3 farmaci per la prima fase di trattamento dei pazienti candidati a trapianto autologo, che si sono dimostrate superiori alle combinazioni a 2 farmaci. Nel tempo sono state sviluppate triplette con molteplici combinazioni di farmaci e quelle più promettenti prevedono la somministrazione di un inibitore del proteasoma combinato con un farmaco immunomodulatore.

Attualmente in Italia è possibile effettuare la terapia di induzione

con la combinazione di bortezomib-talidomide-desametasone (VTD), sviluppata dal dr. Cavo [11]. La somministrazione di 3 cicli VTD era in grado di ottenere almeno una risposta parziale (PR) nel 93% dei pazienti, e nel 19% dei casi veniva raggiunta la CR. Il trattamento era nel complesso ben tollerato, considerando che, limitatamente alle tossicità di 3°/4°, veniva osservata neuropatia periferica nel 10% e trombosi venosa profonda nel 3% e solo un 4% dei pazienti sospendeva il trattamento per tossicità.

Un'altra possibile combinazione utilizzata per la fase di induzione è rappresentata da bortezomib + ciclofosfamide + desametasone (VCD), in grado di offrire un *overall response rate* (ORR) del 100%, una percentuale di risposte parziali di alta qualità (VGPR) o meglio del 53% ed una percentuale di CR del 47%, con una tossicità accettabile, in particolare per neuropatia di 3°-4° grado del 9% [12]. Tuttavia, di recente, un'analisi caso-controllo, che ha coinvolto 472 pazienti arruolati in 2 grandi studi prospettici che prevedevano un'induzione basata su VTD o VCD seguita da autotrapianto, ha mostrato come VTD sia superiore sia in termini di ottenimento di VGPR (64% *vs* 37%), che RC (19% *vs* 6%) rispetto a VCD [13].

Ulteriori possibili alternative per la terapia di induzione sono rappresentate dalla combinazione di bortezomib + adriblastina + desametasone (PAD), che nello studio Hovon-65 ha mostrato una percentuale di risposte migliori o pari alla VGPR del 42%, con un 7% di RC [14]. La terapia si è tuttavia mostrata mal tollerata, dal momento che il 24% dei pazienti ha sviluppato una neuropatia periferica di 3°-4° grado.

Una variante del VTD, la combinazione VRD, che prevede l'utilizzo dell'IMiD di seconda generazione lenalidomide al posto di talidomide, si è dimostrata altamente efficace nell'indurre risposte di elevata qualità prima della raccolta di cellule staminali. Nello studio IFM-2009, 3 soli cicli VRD hanno consentito di ottenere una risposta pari o migliore di VGPR nel 47% dei casi [15], con una neuropatia periferica del 3°-4° grado del 13%.

Lo studio Evolution ha mostrato che l'aggiunta di un quarto farmaco ad una tripletta basata su bortezomib non porta particolari vantaggi in termini di risposta, per quanto aggiunga tossicità al trattamento. Infatti, l'aggiunta di ciclofosfamide alla combinazione VRD (VRDC) mostra risultati del tutto sovrapponibili al VRD [16].

Esistono al momento grandi aspettative in termini di efficacia di tollerabilità per le combinazioni a 4 farmaci che includano un inibitore del proteasoma, un IMiD, desametasone e un anticorpo monoclonale, in particolare un anti-CD38. I primi trial che prevedono l'utilizzo di questi schemi sono ancora nelle fasi iniziali.

Trapianto autologo

Numerosi studi di fase III hanno mostrato come il singolo auto-SCT sia superiore rispetto ai vari tipi di terapia convenzionale che sono stati utilizzati nel tempo come terapia confronto (Tabella 1). Studi successivi hanno mostrato come il doppio auto-SCT sia fattibile ed in grado di fornire un beneficio aggiuntivo, quanto meno in alcune sottopopolazioni di pazienti.

Lo studio IFM-94 ha infatti mostrato come la sopravvivenza libera da eventi (EFS) a 7 anni fosse superiore per i pazienti che venivano sottoposti a doppio auto-SCT rispetto al singolo (20% *vs* 10%). L'OS a 7 anni era del 42% nei pazienti che ricevevano un doppio auto-SCT rispetto al 21% dei pazienti che ricevevano un solo trapianto. Considerando i soli pazienti con malattia meno chemiosensibile, definiti come coloro che non hanno raggiunto almeno la VGPR dopo il primo auto-SCT, il vantaggio conferito dal 2° auto-SCT era ancora più consistente, dal momento che erano vivi il 43% dei pazienti trattati con doppio autotrapianto, rispetto all'11% che avevano effettuato un solo auto-SCT [17]. Tale osservazione è stata successivamente confermata dallo studio Bologna 96, che ha mostrato come, dopo una fase di induzione con VAD, il doppio auto-SCT fosse superiore in termini di risposte pari o superiori alla VGPR (47% *vs* 33%), di PFS mediana (35 *vs* 23 mesi) e di OS mediana (71 *vs* 65 mesi) rispetto al singolo trapianto, e che il beneficio maggiore si osservasse nei pazienti che non avevano raggiunto la VGPR con il primo auto-SCT [18].

Sebbene ancora attuali, i trial IFM-94 e Bologna 96 erano caratterizzati da una fase di induzione che non includeva nuovi farmaci, pertanto potrebbero esservi dei dubbi relativamente all'applicabilità di tali risultati al contesto attuale. In questo senso è stato effettuato lo studio EMN02 che ha incluso pazienti con MM alla diagnosi eleggibili a trapianto, che ricevevano un'induzione con 3-4 cicli VCD, seguiti da una fase di raccolta di cellule staminali e, quindi, una randomizzazione per la prosecuzione di terapia secondo 3 possibili trattamenti: 1) 4 ulteriori cicli di bortezomib + melphalan orale + prednisone (VMP); 2) un singolo auto-SCT; 3) un doppio auto-SCT. Limitatamente ai bracci del singolo o doppio autotrapianto, l'*interim analysis* di efficacia dello studio mostra come la PFS a 3 anni dei pazienti che ricevono il doppio auto-SCT è del 73%, rispetto al 60% dei pazienti che ricevono un singolo auto-SCT (HR = 0,66). Il beneficio legato al doppio auto-SCT viene mantenuto in tutti i sottogruppi di rischio predefiniti, come la popolazione dei pazienti con malattia ad alto rischio citogenetico, i pazienti con revised-ISS II+III ed i pazienti di età > 55 anni [19].

Lo studio StaMINA, condotto parallelamente in USA, ha confrontato il singolo con il doppio auto-SCT in una popolazione di pazienti che entrava in studio dopo avere ricevuto una fase di induzione che era scelta dal singolo centro. L'*interim analysis* di efficacia mostra come la PFS a 38 mesi sia del 56% per i pazienti che ricevono un doppio auto-SCT, rispetto al 52% dei pazienti che vengono sottoposti ad un solo trapianto [20]. Tuttavia lo studio StaMINA soffre di alcune limitazioni metodologiche, quali, ad esempio:

- una fase di induzione che era scelta liberamente degli sperimentatori rispetto ai 3-4 cicli VCD codificati da EMN02;
- un tempo molto variabile che è intercorso tra l'inizio dell'induzione ed il trapianto (2-12 mesi per StaMINA *vs* 2-3 mesi per EMN02);
- la quota differente di pazienti randomizzati per doppio auto-SCT, che poi non arrivano ad effettuarle il trattamento assegnato (32% per StaMINA *vs* 16% per EMN02).

È possibile che queste sostanziali differenze giustifichino i differenti risultati osservati.

Trapianto autologo nell'epoca dei nuovi farmaci

L'arrivo dei nuovi farmaci ha posto il quesito se sia ancora necessario sottoporre i pazienti a trapianto. È infatti possibile che l'efficacia delle nuove molecole sia tale da superare l'auto-SCT in termini di efficacia e di controllo della malattia. Questo quesito è stato l'oggetto di diversi trial.

Lo studio GIMEMA RV MM 209 ha confrontato, dopo una fase di citoriduzione iniziale con 4 cicli di inalidomide + desametasone (Rd), un doppio auto-SCT rispetto a 6 cicli di Rd associato a melphalan orale (MPR), mostrando come il braccio di terapia più intensivo incrementasse il PFS mediano a 43 mesi rispetto ai 22 mesi del braccio con MPR [21].

Lo studio EMN-441, dopo una fase di induzione comune con 4 cicli Rd, randomizzava i pazienti ad un doppio auto-SCT oppure a 6 cicli di Rd associato a ciclofosfamide orale [22]. Il PFS mediano è stato di 43 mesi per i pazienti assegnati ad auto-SCT, rispetto ai 29 mesi dei pazienti trattati nel braccio non intensivo.

L'analisi *ad interim* dello studio EMN02/HO95 MM, effettuata ad un follow up mediano di 21 mesi, ha confrontato, dopo una fase iniziale di 3-4 cicli con terapia con bortezomib + ciclofosfamide + desametasone (VCD), un programma di auto-SCT verso 4 cicli VMP, mostrando come i pazienti assegnati a trapianto avessero un PFS a 3 anni del 66% rispetto al 57% dei pazienti del braccio VMP [23].

Lo studio IFM 2009, dopo una fase di induzione comune con 3 cicli di lenalidomide + bortezomib + desametasone (RVD), ha randomizzato per un autotrapianto seguito da 2 cicli RVD verso 5 cicli RVD [15]. I risultati della prima analisi di efficacia mostrano un beneficio di PFS a favore del gruppo di terapia con autotrapianto (50 *vs* 26 mesi), senza che però questo si traduca, almeno per ora, in un beneficio in termini di OS.

In sintesi, i dati ad oggi disponibili sono concordi nel supportare l'utilizzo dell'auto-SCT nei pazienti con MM alla diagnosi e mostrano come il ruolo dei nuovi farmaci vada considerato come complementare, ma non sostitutivo, al trapianto.

Consolidamento

Per consolidamento si intende un periodo di trattamento di durata predefinita, generalmente limitata, che viene effettuato dopo auto-SCT al fine di migliorare ulteriormente la profondità della risposta di malattia. Pochi studi hanno avuto come obiettivo la valutazione del ruolo del consolidamento dopo trapianto, anche perché, dal punto di vista metodologico, è difficile discernere l'effetto specifico di tale terapia rispetto a quello delle altre fasi del programma di trattamento. Vi è uno studio ad oggi pubblicato che ha valutato il ruolo di bortezomib nel consolidamento. Tale studio ha posto a confronto una strategia di induzione con VTD rispetto a talidomide + desametasone (TD), quindi un doppio autotrapianto, quindi due cicli di consolidamento con VTD modificato per bortezomib mono-settimanale nei pazienti che erano stati assegnati a tale braccio di trattamento rispetto a 2 cicli TD. Un'analisi pre-pianificata sul ruolo del consolidamento ha mostrato come tale terapia abbia migliorato la profondità delle risposte nei due gruppi, passando da una quota di CR/*near* CR del 49% *vs* 40%, rispettivamente nei bracci VTD e TD prima del consolidamento, al 61% *vs* 47% dopo il trattamento assegnato [24].

Esiste un secondo studio, retrospettivo, che ha effettuato un confronto tra pazienti con MM alla diagnosi trattati nel medesimo arco temporale con due diverse modalità di trattamento. Un gruppo di pazienti aveva un'induzione con VTD, quindi un singolo auto-SCT seguito da 2 cicli VTD, mentre il secondo gruppo di controllo aveva ricevuto solo un'induzione con VTD, quindi un singolo auto-SCT. Da questa analisi emerge come la somministrazione del consolidamento abbia migliorato la profondità delle risposte e ne abbia migliorato la durata, dal momento che a 4 anni dal trapianto erano liberi da progressione il 62% dei pazienti che avevano ricevuto il consolidamento rispetto al 29% del gruppo di controllo [25].

La prossima pubblicazione dei dati dello studio EMN02/Hovon 95 MM, grande studio con disegno fattoriale che, tra i suoi obiettivi, ha anche la valutazione dell'effetto del consolidamento, consentirà di avere ulteriori informazioni sul ruolo di tale fase di trattamento, in particolare considerando che il protocollo prevede anche l'utilità del consolidamento rispetto a quella del mantenimento.

Mantenimento

Poiché la gran parte dei pazienti che effettua auto-SCT è destinata a ricadere a causa della sostanziale impossibilità di eradicare il clone neoplastico, appare ragionevole ipotizzare la somministrazione di un trattamento continuativo, chiamato mantenimento. L'idea del mantenimento risale agli anni '80, quando furono effettuati i primi studi di terapia continuativa con steroide o con interferone, che mostrarono un prolungamento del PFS, senza dare sostanziali vantaggi in OS [26]. All'inizio degli anni 2000 la disponibilità di talidomide ha favorito l'attivazione di studi clinici volti a testarne l'utilità nell'ambito del mantenimento dopo auto-SCT. Citando solo alcuni degli studi più importanti, lo studio francese IFM 99-02 ha mostrato come la sopravvivenza libera da eventi (EFS) a 3 anni dei pazienti che erano stati randomizzati per mantenimento con talidomide e pamidronato fosse del 52%, rispetto al 37% dei pazienti randomizzati al solo pamidronato e al 36% del gruppo che non aveva ricevuto alcun mantenimento, con un miglioramento dell'OS a 4 anni che passa dall'87% di chi riceveva talidomide, rispetto al 77% e 74% degli altri 2 gruppi [27].

Uno studio di fase III del gruppo di Little Rock ha mostrato come il mantenimento dopo auto-SCT con talidomide fosse in grado di portare l'EFS a 5 anni al 56% dal 44% dei pazienti che non ricevevano mantenimento, sebbene al costo di un'aumentata incidenza di effetti collaterali tra cui, in particolare, neuropatia periferica se-

vera e trombosi venose profonde [28]. Era però sorprendente come il miglioramento dell'EFS non si traducesse in un miglioramento dell'OS, che, valutata a 5 anni, era del 65% circa in entrambi i gruppi. La causa di questo andamento anomalo fu individuata in una minore sopravvivenza alla ricaduta mostrata dai pazienti che ricevevano mantenimento con talidomide rispetto al gruppo di controllo (1,1 *vs* 2,7 anni). Risultati analoghi sono stati messi in evidenza dallo studio inglese MRC IX, che ha mostrato come il PFS mediano dei pazienti randomizzati per mantenimento con talidomide dopo auto-SCT fosse di 30 mesi, rispetto ai 23 mesi dei pazienti del gruppo di controllo, senza però differenze di OS a 3 anni (75% *vs* 80%), a causa di una minore sopravvivenza dopo la ricaduta osservata dei pazienti che ricevevano mantenimento. Questo fenomeno era particolarmente evidente nei pazienti con citogenetica sfavorevole [29]. Tali risultati, assieme alla evidente tossicità di un trattamento continuativo con talidomide, hanno portato al sostanziale abbandono di tale forma di mantenimento.
Per quanto riguarda la possibilità di effettuare un mantenimento con inibitori del proteasoma, esistono diversi ostacoli. In primo luogo bortezomib, il farmaco ad oggi principalmente utilizzato, ha una tossicità cumulativa da neuropatia periferica estremamente elevata, in secondo luogo la somministrazione del farmaco si associa a frequenti accessi in ospedale. Lo studio Hovon 65 è il principale trial che ha valutato il mantenimento per due anni con bortezomib. Lo studio prevedeva che i pazienti arruolati fossero randomizzati per un trattamento di induzione basato su bortezomib, quindi auto-SCT, quindi mantenimento con una somministrazione ogni 2 settimane di bortezomib, mentre i pazienti assegnati al braccio standard ricevevano una chemioterapia d'induzione standard con VAD, quindi auto-SCT seguito da mantenimento con talidomide [30]. I pazienti che avevano ricevuto bortezomib di mantenimento hanno avuto un miglior PFS mediano (35 *vs* 28 mesi), ed il beneficio legato al mantenimento è stato particolarmente evidente nel sottogruppo di pazienti con FISH a prognosi sfavorevole (22 *vs* 12 mesi). Va comunque segnalato come il 29% dei pazienti che ricevevano bortezomib di mantenimento siano stati costretti a sospendere la terapia a causa di tossicità.
Il farmaco che però sembra mostrare la migliore combinazione di tollerabilità, efficacia e comodità nell'assunzione per un programma di mantenimento è senz'altro lenalidomide. Lo studio IFM 05-02 ha arruolato pazienti che avevano effettuato un singolo o doppio auto-SCT dopo avere ricevuto una terapia di induzione a base di chemioterapia standard (VAD) o VD. I pazienti erano randomizzati per l'assunzione di 2 cicli di lenalidomide 25 mg, seguiti da mantenimento con lenalidomide 10-15 mg, oppure placebo [31]. Lo studio ha mostrato un PFS a 4 anni del 43% nel braccio sperimentale, rispetto al 22% nel braccio di controllo, senza però osservare un miglioramento in termini di OS. Un analogo studio americano, CALGB 100104, che ha confrontato lenalidomide 10-15 mg con placebo, ha mostrato un PFS a 3 anni del 66% nei pazienti assegnati a mantenimento rispetto al 39% del placebo, mostrando un miglioramento di OS [32].
In considerazione del disegno molto simile è stata effettuata una metanalisi che ha incluso i pazienti di entrambi gli studi sopracitati combinandoli con i pazienti arruolati in un braccio nello studio italiano RV-MM-PI-209, la quale ha consentito di condurre una valutazione su 1.208 pazienti. È stato così valutato come il PFS mediano dei pazienti assegnati a mantenimento con lenalidomide sia di 53 mesi, rispetto ai 23 mesi dei pazienti assegnati a placebo [33]. Il dato interessante è rappresentato dall'OS mediano, che, ad un follow up mediano di 79 mesi, non era stato raggiunto per i pazienti assegnati a mantenimento, mentre per il gruppo placebo era di 86 mesi. Complessivamente il mantenimento con lenalidomide è stato ben tollerato, sebbene sia stato confermato l'incremento di incidenza di seconde neoplasie, sia ematologiche (HR = 2,0) che tumori solidi (HR = 1,7), precedentemente segnalato con gli studi IFM 05-02 e CALGB 100104, e comunque ampiamente compensato dai benefici di sopravvivenza ottenuti grazie al miglior controllo del MM.

Malattia minima residua dopo auto-SCT

Il MM è una malattia considerata, ad oggi, inguaribile, in cui è presente una chiara correlazione tra la profondità della risposta e la durata del controllo di malattia. Questo è stato osservato sia nei pazienti eleggibili che non eleggibili a trapianto [34-35]. Con la disponibilità di nuovi farmaci in grado di dare risposte di malattia di profondità raramente osservata con i trattamenti di vecchia generazione, si è reso necessario l'utilizzo di metodiche di analisi più sensibili, tali da evidenziare i livelli molto bassi della malattia minima residua (MMR). In tal senso, per lo studio della malattia midollare sono state utilizzate metodiche citofluorimetriche e molecolari in grado di raggiungere sensibilità fino a 10^{-6} [36], mentre la PET si è rivelata un'eccellente metodica per lo studio delle sedi focali di MMR [37].
Lo studio spagnolo GEM2000, che ha studiato con citofluorimetria l'MMR al giorno +100 dopo auto-SCT, ha mostrato come i pazienti che avevano raggiunto la negatività ottenevano un netto miglioramento in termini di PFS a 5 anni (60% *vs* 22%) e OS (82% *vs* 60%) rispetto a chi si manteneva con malattia MMR positiva [38]. Il valore predittivo della MMR negatività a 100 giorni dall'auto-SCT è stato successivamente confermato da una valutazione analoga condotta per lo studio MRC IX [39].
Lo studio IFM 2009 è stato associato ad una valutazione dell'MMR mediante analisi di *next generation sequencing* (NGS) ed è stato osservato come i pazienti che raggiungevano una negatività a 10^{-5} avessero un significativo miglioramento del PFS (HR 0,30) e dell'OS (HR 0,34) [15].
Analogamente l'imaging funzionale mediante PET eseguito a distanza di 3 mesi dall'autotrapianto ha mostrato come i pazienti che avevano ottenuto la negatività in PET avessero un miglior PFS a 4 anni (47% *vs* 32%) e OS a 4 anni (79% *vs* 66%) rispetto a coloro che mantenevano una positività [40].
Questi risultati rendono evidente come, in futuro, gli studi clinici,

e quindi anche la pratica clinica, saranno sempre più associati a valutazione di MMR.

Trapianto allogenico

Il trapianto allogenico di midollo osseo (allo-SCT) rappresenta una forma di trattamento cui si fa sempre meno ricorso, in particolare nel trattamento della malattia alla diagnosi. In ogni caso esistono dati inequivocabili dell'esistenza di un effetto terapeutico del trapianto verso il mieloma (GVM) [41] e sulla capacità di ottenere remissioni molecolari anche prima dell'epoca dei nuovi farmaci [42].

I dati dello *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) pubblicati nel 2016 mostrano come l'utilizzo dell'allo-SCT in prima linea si sia ridotto costantemente dagli anni 2000 ad oggi, a fronte di un sostanziale utilizzo dell'allo-SCT per il trattamento della ricaduta di pazienti con MM ad alto rischio [43]. Nel 2016 in Italia sono stati effettuati 64 trapianti allogenici, prevalentemente in pazienti con malattia ricaduta (dati GISCT), a fronte di circa 4.400 nuove diagnosi di malattia.

I primi allo-SCT sono stati effettuati utilizzando pesanti regimi di condizionamento mieloablativi, nell'idea che l'efficacia del trapianto fosse essenzialmente legata all'intensità della chemioterapia. Tuttavia, successivamente, in considerazione degli alti tassi di mortalità correlata al trapianto, che erano vicini al 40%, si è valorizzato l'effetto immunoterapico della procedura scegliendo forme di condizionamento non mieloablativo o a ridotta intensità, con conseguente riduzione della tossicità [44]. Due grandi studi che prevedevano una randomizzazione genetica tra allo-SCT con regime di condizionamento non mieloablativo e auto-SCT hanno mostrato come la strategia allotrapiantologica fosse più efficace in termini di incremento del PFS.

Lo studio GITMO ha mostrato come l'EFS mediano fosse superiore per i pazienti che eseguono allo-SCT (35 *vs* 29 mesi), con riflessi favorevoli anche sull'OS (80 *vs* 54 mesi) [45]. Successivamente, sempre nella medesima casistica, è stato osservato come parte del beneficio a lungo termine legato all'allotrapianto fosse dovuto ad una migliore risposta ai trattamenti di salvataggio [46], lasciando ipotizzare l'esistenza di una attività sinergica tra le terapie di salvataggio e il residuo effetto GVM [47].

Gli stessi risultati sono stati osservati nell'analogo studio EBMT NMAM2000 [48-49]. Per quanto concettualmente affascinanti, questi studi sono relativi all'epoca che ha preceduto l'arrivo dei nuovi farmaci e pertanto non è noto quanto questi risultati siano applicabili alla realtà odierna. Tuttavia ancora oggi la ricerca nell'allo-SCT per il MM prosegue, esplorando nuove sorgenti di cellule staminali, come il donatore aploidentico [50], e nuove strategie immunosoppressive, come l'utilizzo di ciclofosfamide post-trapianto [51]. In definitiva, a causa dello scenario mutevole dei nuovi trattamenti per il MM, dopo decenni di ricerca non è ancora ben chiaro il ruolo dell'allo-SCT, che appare incalzato oggi da altri nuovi farmaci e dall'imminente arrivo nella pratica clinica delle CAR-T *cells*.

Studio	Terapia	Pazienti	ORR	CR	PFS (mesi)	OS (mesi)
Attal - IFM 90 [52]	4-6 cicli alterni di VMCP e BVAP, Mel 200 + TBI	100	81%	22%	28	57
	12 cicli alterni di VMCP e BVAP	100	57%	5%	18	44
Child - MRC VII [53]	Mel 200 o Mel 140, poi IFN	200	86%	44%	32	54
	Fino a 12 cicli ACMC, poi IFN	201	48%	8%	20	42
Fermand - MAG91 [54]	Mel 200 o Busulfano + Mel	94	59%	6%	25	48
	VMCP a plateau	96	56%	4%	19	48
Barlogie - S9321 [55]	Mel 140 + TBI poi ± IFN	261	93%	17%	17% a 7 anni	38% a 7 anni
	VMCP x 12 mesi poi ± IFN	255	90%	15%	14% a 7 anni	38% a 7 anni
Bladé - PETHEMA [56]	Mel 200 o Mel 140 + TBI, poi IFN	81	82%	30%	42	66
	12 cicli alterni di VBMCP e VBAD, poi IFN	83	83%	11%	33	61
Palumbo - GIMEMA [57]	Mel 100 x 2	95	72%	25%	28	58
	MP x 6	99	66%	6%	16	42

ORR, *overall response rate*; TBI, irradiazione corporea totale; VMCP, Vincristina + Melphalan orale + Ciclofosfamide + Prednisone; BVAP, Vincristina + Carmustina + Doxorubicina + Prednisone; ACMC, Adriblastina + Ciclofosfamide + Melphalan orale + Carmustina; VBMCP-BCNU, Vincristina + Carmustina + Melphalan orale + Ciclofosfamide + Prednisone; VBAD, Vincristina + Carmustina + Doxorubicina + Prednisone.

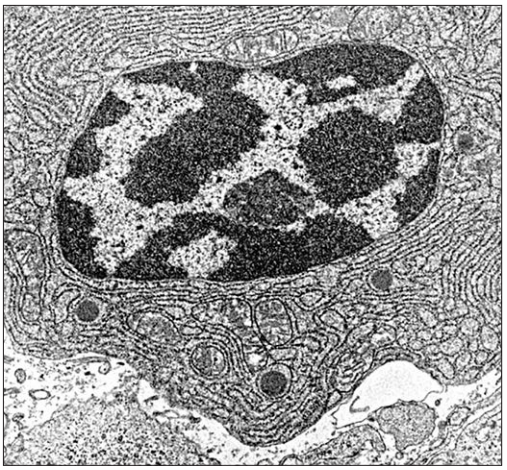
Tabella 1 *- Studi di fase III, auto-SCT vs terapia convenzionale.*

Bibliografia

1. Alexanian R, Bergsagel DE, Migliore PJ, Vaughn WK, Howe CD. Melphalan therapy for plasma cell myeloma. Blood. 1968;31(1):1-10.
2. Thomas ED, Lochte HL, Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med. 1957;257(11):491-496.
3. Osserman EF, DiRe LB, DiRe J, Sherman WH, Hersman JA, Storb R. Identical twin marrow transplantation in multiple myeloma. Acta Haematol. 1982;68(3):215-223.
4. Kurnick NB, Montano A, Gerdes JC, Federer BH. Preliminary observations on the treatment of postirradiation hematopoietic depression in man by the infusion of stored autogenous bone marrow. Ann Intern Med. 1958;49(5):973-986.
5. Goldman JM, Johnson SA, Catovsky D, Wareham NJ, Galton DA. Autografting for chronic granulocytic leukemia. N Engl J Med.1981;305:700.
6. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. Lancet. 1983;2(8354):822-4.
7. Selby PJ, McElwain TJ, Nandi AC, Perren TJ, Powles RL, Tillyer CR, et al. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. Br J Haematol. 1987;66(1):55-62.
8. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. Blood. 1986;67(5):1298-301.
9. Vescio R, Schiller G, Stewart AK, Ballester O, Noga S, Rugo H, et al. Multicenter phase III trial to evaluate CD34(+) selected versus unselected autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in multiple myeloma. Blood. 1999;93(6):1858-68.
10. Stewart AK, Vescio R, Schiller G, Ballester O, Noga S, Rugo H, 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(17):3771-9.
11. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. Lancet. 2010;376(9758):2075-85.
12. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. Blood. 2012;119(19):4375-82.
13. Cavo M, Pantani L, Pezzi A, Petrucci MT, Patriarca F, Di Raimondo F, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Leukemia. 2015;29(12):2429-31.
14. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol. 2012;30(24):2946-55.
15. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. N Engl J Med. 2017;376(14):1311-1320.
16. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. Blood. 2012;119(19):4375-82.
17. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003;349(26):2495-502.
18. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. J Clin Oncol. 2007;25(17):2434-41.
19. Cavo M, Petrucci MT, Di Raimondo F, Zamagni E, Gamberi B, Crippa C, et al. Upfront Single Versus Double Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). ASH Annual Meeting Abstracts. 2016;128:991.
20. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Knust K, Bashey A, Devine SM, et al. Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplant (autoHCT), Bortezomib, Lenalidomide (Len) and Dexamethasone (RVD) Consolidation with Len Maintenance (ACM), Tandem Autohct with Len Maintenance (TAM) and Autohct with Len Maintenance (AM) for up-Front Treatment of Patients with Multiple Myeloma (MM): Primary Results from the Randomized Phase III Trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 - StaMINA Trial). Blood 2016;128:LBA-1.
21. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med. 2014;371(10):895-905.
22. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Conticello C, Catalano L, Corradini P, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(16):1617-29.
23. Cavo M, Beksac M, Dimopoulos MA, Pantani L, Gay F, Hájek R, et al. Intensification therapy with bortezomib-melphalan-prednisone versus autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: an intergroup, multicenter, phase III study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). ASH Annual Meeting Abstracts. 2016;128:673.
24. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2012;120(1):9-19.
25. Leleu X, Fouquet G, Hebraud B, Roussel M, Caillot D, Chrétien ML, et al. Consolidation with VTd significantly improves the complete remission rate and time to progression following VTd induction and single autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Leukemia. 2013;27(11):2242-4.
26. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. Br J Haematol. 2001;113(4):1020-34.
27. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood. 2006;108(10):3289-94.
28. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2006;354(10):1021-30.
29. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. Blood. 2012;119(1):7-15.
30. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U,

Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol. 2012;30(24):2946-55.

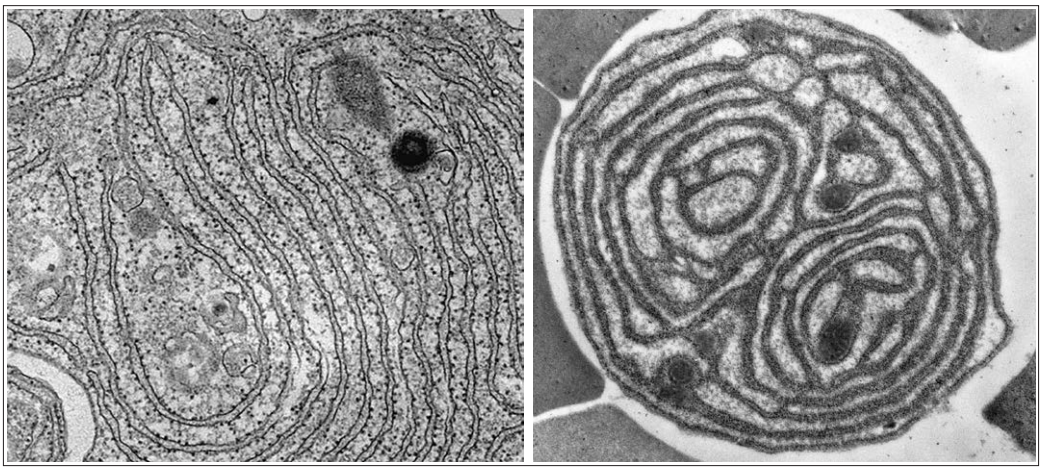
31. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366(19):1782-91.
32. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366(19):1770-81.
33. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-3289.
34. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Rosiñol L, Sureda A, de la Rubia J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. J Clin Oncol. 2008;26(35):5775-82.
35. Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. Blood. 2011;117(11):3025-31.
36. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. Blood. 2015;125(20):3059-68.
37. Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, Tacchetti P, Pezzi A, Pantani L, et al. PET/CT Improves the Definition of Complete Response and Allows to Detect Otherwise Unidentifiable Skeletal Progression in Multiple Myeloma. Clin Cancer Res. 2015;21(19):4384-90.
38. Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J, Mateo G, Pérez JJ, Montalbán MA, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. Blood. 2008;112(10):4017-23.
39. Rawstron AC, Child JA, de Tute RM, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, et al. Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study. J Clin Oncol. 2013;31(20):2540-7.
40. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. Blood. 2011;118(23):5989-95.
41. Mehta J, Singhal S. Graft-versus-myeloma. Bone Marrow Transplant. 1998;22(9):835-43.
42. Corradini P, Cavo M, Lokhorst H, Martinelli G, Terragna C, Majolino I, et al. Molecular remission after myeloablative allogeneic stem cell transplantation predicts a better relapse-free survival in patients with multiple myeloma. Blood. 2003;102(5):1927-9.
43. Sobh M, Michallet M, Gahrton G, Iacobelli S, van Biezen A, Schönland S, et al.. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. Leukemia. 2016;30(10):2047-54.
44. Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, Apperley JF, Niederwieser D, Gahrton G. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. Blood. 2007;109(8):3588-94.
45. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. N Engl J Med. 2007;356(11):1110-20.
46. Giaccone L, Storer B, Patriarca F, Rotta M, Sorasio R, Allione B, et al.. Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. Blood. 2011;117(24):6721-7.
47. Montefusco V, Mussetti A, Rezzonico F, Maura F, Pennisi M, de Philippis C, et al. Allogeneic stem cell transplantation and subsequent treatments as a comprehensive strategy for long-term survival of multiple myeloma patients. Bone Marrow Transplant. 2017;52(12):1602-08.
48. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. Blood. 2013;121(25):5055-63.
49. Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, Volin L, et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. J Clin Oncol. 2011;29(22):3016-22.
50. Castagna L, Mussetti A, Devillier R, Dominietto A, Marcatti M, Milone G, et al. Haploidentical Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma Using Post-Transplantation Cyclophosphamide Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(9):1549-54.
51. Ghosh N, Ye X, Tsai HL, Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik K, et al. Allogeneic Blood or Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Multiple Myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(11):1903-9.
52. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. N Engl J Med. 1996;335(2):91-7.
53. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003;348(19):1875-83.
54. Fermand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. J Clin Oncol. 2005;23(36):9227-33.
55. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. Clin Oncol. 2006;24(6):929-36.
56. Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, Ribera JM, Díaz-Mediavilla J, García-Laraña J, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. Blood. 2005;106(12):3755-9.
57. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. Blood. 2004;104(10):3052-7.



Mieloma multiplo: plasmacellula in fase quiescente al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).



Mieloma multiplo: plasmacellula in fase secretiva al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).



Sviluppo ergastoplasmatico in plasmacellule mielomatose al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).

Parole Chiave

Trapianto autologo, trapianto allogenico

Indirizzi per la corrispondenza

Vittorio Montefusco
Tel. 02 23903145
Fax 02 23902908
vittorio.montefusco@istitutotumori.mi.it

Terapia continuativa



Francesca Gay, Francesca Bonello, Mario Boccadoro

Divisione di Ematologia, Università degli studi di Torino, Azienza Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino

Introduzione

Il mieloma multiplo (MM) è la neoplasia ematologica che ha visto il maggior ampliamento delle opzioni terapeutiche nell'ultimo quindicennio, grazie allo sviluppo di nuovi agenti farmacologici diretti specificatamente contro la cellula tumorale e il microambiente che ne sostiene lo sviluppo. Nonostante ciò, il mieloma continua ad essere una malattia incurabile, dal momento che la maggior parte dei pazienti va incontro a recidiva dopo la terapia di prima linea.

La terapia continuativa nel MM sta emergendo come una potenziale strategia per controllare la malattia minima residua (MMR o MRD, *minimal residual disease*), che rappresenta la principale causa di recidiva, con l'obiettivo di prolungare il tempo libero da progressione e la sopravvivenza del paziente. Questo capitolo si propone di analizzare le evidenze cliniche relative a tale strategia terapeutica nei pazienti di nuova diagnosi e in recidiva, e le principali controversie circa la sua applicabilità.

Definizione e obiettivo

Nell'ambito del MM, il termine terapia continuativa comprende due differenti strategie terapeutiche. La prima, definita mantenimento, consiste nella somministrazione a lungo termine (a partire da un tempo minimo di 2 anni) di un regime a intensità ridotta comprendente uno o più farmaci. Il mantenimento trova la sua principale applicazione nel paziente giovane sottoposto a trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (ASCT, *autologous stem cell transplantation*) in prima linea terapeutica.

Invece, nel paziente non candidabile a trapianto la terapia continuativa consiste prevalentemente nella somministrazione prolungata dello stesso regime utilizzato come induzione, generalmente fino a progressione di malattia o intolleranza. Regimi di mantenimento in questa popolazione di pazienti sono stati valutati nell'ambito di studi clinici, ma non sono attualmente approvati. Questa seconda strategia (somministrazione prolungata dello stesso regime utilizzato come induzione) trova la sua applicabilità non solo alla diagnosi ma anche alla recidiva di malattia [1].

Nel paziente giovane l'obiettivo della terapia di prima linea è ottenere una risposta di elevata qualità e duratura nel tempo. In questo scenario la terapia continuativa si è dimostrata in grado non solo di mantenere ma anche di aumentare la profondità della risposta raggiunta con i regimi d'induzione e ASCT, anche in termini di MMR-negatività. In tal senso, un'analisi su 50 pazienti con nuova diagnosi di MM con risposta pari o superiore alla VGPR (*very good partial response*) dopo consolidamento con ASCT o chemioterapia, ha mostrato come il mantenimento con lenalidomide sia in grado di mantenere e in alcuni casi ottenere la MMR-negatività. Il 38% dei pazienti ha infatti raggiunto la MRD-negatività dopo il consolidamento e un ulteriore 14% durante il mantenimento. Dei pazienti MMR-negativi il 31% è andato incontro a recidiva rispetto al 79% degli MMR-positivi, con un vantaggio significativo in termini di tempo libero da progressione (PFS, *progression free survival*; non raggiunto [NR] *vs* 35 mesi, $p < 0,001$) [2].

In un'ulteriore analisi su 389 pazienti randomizzati a mantenimento a base di lenalidomide (R) rispetto a nessun mantenimento dopo ASCT, il 32% dei pazienti MMR-positivi ha raggiunto lo stato di MMR-negatività durante il mantenimento rispetto al 4% dei pazienti del braccio di controllo ($p = 0,004$). Anche in questo caso il raggiungimento di MMR-negatività (56% dei pazienti globalmente) è associato a un significativo vantaggio in termini di PFS (> 50 mesi *vs* 20 mesi, HR 0,2) [3]. Questi dati confermano il noto vantaggio in termini di PFS e sopravvivenza globale (OS, *overall survival*) nei pazienti che ottengono la MMR-negatività [4].

Un discorso differente riguarda invece l'obiettivo del trattamento nel MM recidivato o refrattario. In questo setting è più raro ottenere la MMR-negatività per via della progressiva selezione di cloni di malattia resistenti. Risulta comunque fondamentale mantenere il controllo della malattia il più a lungo possibile prolungando l'intervallo di tempo alla recidiva successiva. In questo setting una terapia continuativa con farmaci efficaci e con un profilo di tollerabilità favorevole è risultata una strategia ottimale di trattamento in più studi [5].

Principali trial alla diagnosi e in recidiva

In considerazione della vastità dei dati disponibili riguardo l'argomento trattato, si è scelto di citare principalmente gli studi che hanno portato all'approvazione dei regimi terapeutici attualmente disponibili come terapia continuativa nel mieloma multiplo. I principali studi citati sono riassunti nella Tabella 1.

Agenti immunomodulanti

Gli agenti immunomodulanti sono stati considerati da sempre dei candidati ottimali per il mantenimento e per la terapia continuativa in virtù della via di somministrazione orale. Il primo farmaco valutato in tale contesto è stata la talidomide.

IFM-9902 è il primo trial che ha confrontato il mantenimento con talidomide rispetto al non mantenimento in 597 pazienti con mieloma alla diagnosi sottoposti a ASCT. La talidomide veniva iniziata a 2 mesi dal trapianto alla dose di 400 mg/die con riduzioni possibili fino a 50 mg/die in base alla tolleranza. Il braccio trattato con talidomide di mantenimento ha mostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza libera da eventi (EFS, *event free survival*, a 3 anni 52% *vs* 37%, p = 0,002) e di sopravvivenza (probabilità di OS a 4 anni 87% *vs* 75%, p = 0,04) rispetto ai gruppi di controllo. Tuttavia, al dosaggio di 400 mg/die il tasso di tossicità è risultato elevato, specialmente in termini di neuropatia periferica (68%), astenia (34%) e stipsi (20%). Il 39% dei pazienti ha infatti interrotto il mantenimento per intolleranza, principalmente a causa della neuropatia [6].

Nello studio MRC IX sono stati arruolati 820 pazienti con MM alla diagnosi sia eleggibili sia non eleggibili al trapianto. Dopo una terapia d'induzione ad alta o bassa intensità in base a età e *performance status*, i pazienti sono stati randomizzati a mantenimento con talidomide alla dose di 50 mg/die aumentabili a 100 mg/die in base a tolleranza individuale *versus* nessun mantenimento. Il mantenimento con talidomide ha mostrato un vantaggio significativo in termini di PFS rispetto al gruppo di controllo (PFS mediano 23 *vs* 15 mesi p < 0,001), ma non in termini di OS. In particolare, nei pazienti con citogenetica sfavorevole, l'OS si è dimostrata inferiore rispetto al gruppo di controllo. Questo dato ha pertanto fatto sorgere il dubbio che il farmaco possa favorire la selezione di cloni resistenti di plasmacellule, riducendo l'efficacia della terapia alla recidiva e di conseguenza il PFS2 (ossia il tempo dalla randomizzazione alla progressione di malattia durante la linea di terapia successiva a quella analizzata o alla morte per qualsiasi causa). In linea con gli altri studi condotti, la talidomide è risultata poco tollerata (durata mediana del mantenimento 7 mesi) e il 52% dei pazienti ha interrotto la terapia per intolleranza. Il principale evento avverso registrato è stato la neuropatia periferica (27% dei pazienti) [7].

La talidomide di mantenimento è stata testata alla diagnosi anche nel paziente anziano non candidabile a trapianto. Nello studio italiano del gruppo GIMEMA il regime d'induzione melphalan-prednisone-talidomide (MPT, 6 cicli) seguito da mantenimento con talidomide è stato confrontato con il regime d'induzione standard MP (6 cicli) non seguito da mantenimento. Nel braccio con talidomide si è osservato un vantaggio significativo in termini di PFS (PFS mediano 22 *vs* 15 mesi p = 0,004) ma non in termini di OS [8]. Anche in questo caso l'aggiunta di talidomide è risultata in un maggior tasso di eventi avversi (di grado ≥ 3, 48% *vs* 25%), in particolare in termini di neuropatia periferica, eventi tromboembolici (soprattutto nei pazienti non sottoposti a profilassi con eparina a basso peso molecolare) e infezioni [9].

Una metanalisi dei 5 studi principali sul mantenimento con talidomide ha mostrato un vantaggio significativo in termini di PFS e un beneficio in termini di OS crescente nel tempo [7]. Nonostante ciò, i dati sull'impatto effettivo sulla OS sono tutt'oggi controversi e vanno interpretati con cautela [10]. Il principale fattore limitante rimane lo sviluppo di neuropatia periferica, che limita la somministrazione del farmaco a lungo termine.

Con l'introduzione della lenalidomide, agente immunomodulante di seconda generazione con un migliore profilo di tossicità, sono stati condotti alcuni trial volti a valutarne l'efficacia.

Il mantenimento con lenalidomide dopo ASCT nel paziente giovane alla diagnosi è stato valutato in tre principali trial clinici. In uno studio francese il PFS è risultato significativamente superiore nel braccio sottoposto a mantenimento (lenalidomide alla dose di 10 mg/die aumentabile a 15 mg/die fino a progressione o intolleranza) rispetto al braccio di controllo (PFS mediano 41 *vs* 23 mesi, p <0,001), ma non è stato osservato un vantaggio in termini di OS. Tuttavia, in entrambi i gruppi in studio la probabilità di OS a 4 anni è risultata molto elevata (73 *vs* 75%), ed è quindi necessario un follow up più lungo per trarre conclusioni definitive al riguardo. L'aggiunta di lenalidomide ha comportato un maggior numero di eventi avversi, principalmente di natura ematologica (69% *vs* 35%) e tromboembolici (6% *vs* 2%). Il 27% dei pazienti ha interrotto il mantenimento per tossicità rispetto al 15% dei pazienti nel gruppo placebo [11].

In uno studio italiano 273 pazienti sono stati randomizzati a mantenimento con lenalidomide (alla dose di 10 mg/die nei giorni 1-21 in cicli di 28 giorni fino a progressione o intolleranza) *versus* sola osservazione dopo induzione con lenalidomide e desametasone seguita da ASCT o consolidamento con melphalan-prednisone-lenalidomide (MPR). Il braccio sottoposto a mantenimento ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di PFS (PFS mediano 42 *vs* 22 mesi, p < 0,001) indipendentemente dal tipo di consolidamento ricevuto, ma non di OS rispetto alla sola osservazione. Inoltre, il braccio di mantenimento è andato incontro a un maggior tasso di eventi avversi, in particolare in termini di neutropenia (23% *vs* 0), infezioni (6% *vs* 2%) e rash (4% *vs* 0). Tuttavia, soltanto il 5% dei pazienti ha interrotto la lenalidomide per tossicità [12].

A differenza dei due trial precedenti, in uno studio di McCarthy *et al.* il mantenimento con lenalidomide ha mostrato un vantaggio significativo sia in termini di tempo alla progressione (TTP, *time to progression*; 46 *vs* 27 mesi p < 0,001) sia in termini di OS (probabilità OS a 3 anni 88% *vs* 80% p = 0,03) rispetto al placebo [13].

Una recente meta analisi sui 3 studi citati sul mantenimento con lenalidomide dopo ASCT ha riportato un PFS mediano di 53 mesi

Studio	Terapie pregresse	ASCT	Regime	PFS mediano (mesi)	OS mediana (mesi)
Talidomide (T)					
IFM-9902 [6]	No	Si	T *vs* pamidronato dopo ASCT	3 anni EFS 52% *vs* 37% (p = 0,002)	4 anni OS 87% *vs* 74% (p = 0,04)
MRC IX [7]	No	50%	T *vs* osservazione dopo ASCT/CT	23 *vs* 15 (p < 0,001)	NS
Lenalidomide (R)					
IFM 05-02 [11]	No	Si	R *vs* placebo post ASCT	41 *vs* 23 (p < 0,001)	NS
Palumbo et al. [12]	No	Si	R *vs* osservazione post ASCT	42 *vs* 22 (p < 0,001)	NS
McCarthy et al. [13]	No	Si	R *vs* placebo post ASCT	46 *vs* 27 (p < 0,001)	3 anni OS 88% *vs* 80% (p = 0,03)
Myeloma XI [15]	No	50%	R *vs* osservazione post CRD *vs* CTD ± ASCT	HR 0,47 in ASCT HR 0,42 in non ASCT	
FIRST [21]	No	No	Rd *vs* MPT	26 *vs* 21 (p < 0,001)	4 anni OS 59% *vs* 51% (p = 0,02)
Pomalidomide (P)					
MM-03 [22]	≥ 2	-	Pd *vs* D	4 *vs* 2 (p < 0,001)	12 *vs* 8 (p < 0,001)
Bortezomib (V)					
HOVON 65 [24]	No	Si	PAD-V *vs* VAD-T	34 *vs* 28 (p = 0,002)	91 *vs* 82
Rosiñol et al. [25]	No	Si	ASCT+ VT *vs* T *vs* IFN	*51 vs* 40 *vs* 33 (p = 0,003)	NS
Palumbo et al. [26]	No	No	VMPT-VT *vs* VMP	35 *vs* 25 (p < 0,001)	5 anni OS 61% *vs* 51% (p = 0,001)
Carfilzomib (K)					
ENDEAVOR [27]	1-3	-	Kd *vs* Vd	19 *vs* 9 (p < 0,001)	NR
ASPIRE [28]		-	KRd *vs* Rd	26 *vs* 18 (p < 0,001)	48 *vs* 40 (p = 0,004)
Ixazomib					
TOURMALINE-MM1 [30]	1-3	-	Ixa-Rd *vs* Rd	21 *vs* 15 (p = 0,001)	NR
Daratumumab					
ALCYONE [32]	No	No	Dara-VMP *vs* VMP	NR *vs* 18 (p < 0,001)	NR
CASTOR [33]	≥ 1	-	Dara-Vd *vs* Vd	NR *vs* 7 (p < 0,001)	NR
POLLUX [34]	≥ 1	-	Dara-Rd *vs* Rd	NR *vs* 18 (p < 0,001)	NR
SIRIUS [35]	≥ 3	-	Daratumumab	4	18
Elotuzumab					
ELOQUENT [36]	1-3	-	Elo-Rd *vs* Rd	19 *vs* 15 (p < 0,001)	44 *vs* 40 (p = 0,02)

Abbreviazioni: PFS, *progression free survival*; OS, *overall survival*; ASCT, *autologous stem cell transplantation*; EFS, *event free survival*; NS, non significativo, NR, non raggiunto; C, ciclofosfamide; D desametasone; K, carfilzomib; V, bortezomib; R, lenalidomide; M, melphalan; PAD, bortezomib, adriamicina, desametasone; VAD, vincristina, adriamicina, desametasone.

Tabella 1 - Principali studi condotti sulla terapia continuativa nel MM.

nei pazienti che hanno ricevuto mantenimento rispetto a un PFS mediano di 24 mesi nei pazienti in sola osservazione o placebo (HR 0,48, 95% CI 0,41-0,55). Dopo un follow up mediano di circa 80 mesi, i pazienti in mantenimento hanno riportato anche un vantaggio significativo in termini di OS (OS mediana NR *vs* 86 mesi, HR 0,75, 95% CI 0,63-0,90) [14]. Nello studio Myeloma XI sono in corso di valutazione differenti strategie terapeutiche nel paziente alla diagnosi sia eleggibile sia non eleggibile al trapianto. I pazienti candidabili a ASCT sono stati randomizzati a induzione con lenalidomide o talidomide associate a ciclofosfamide e desametasone (CRD *vs* CTD) e successivamente a mantenimento con lenalidomide *vs* osservazione. I dati fino ad ora ottenuti dimostrano un vantaggio significativo in termini di PFS per il mantenimento con lenalidomide rispetto all'osservazione (HR 0,47, 95% CI 0,38-0,60). Inoltre, tale vantaggio è particolarmente evidente nei pazienti in terapia con CRD+mantenimento rispetto ai pazienti in trattamento con CTD+mantenimento (PFS a 60 mesi 50% *vs* 39%) [15]. Invece, nei pazienti non eleggibili a trapianto sono stati confrontati i regimi CRD *vs* CTD seguiti da una seconda randomizzazione a mantenimento con lenalidomide *vs* osservazione. Il mantenimento con lenalidomide si è dimostrato maggiormente efficace in termini di PFS (HR 0,42, 95% CI 0,35-0,51) e tale vantaggio è stato riscontrato anche nei pazienti sopra i 75 anni di età [16]. Il beneficio della terapia continuativa con lenalidomide sembra essere indipendente dal rischio citogenetico sia nei pazienti eleggibili sia nei pazienti non eleggibili a ASCT [17].

Uno studio italiano ha voluto valutare se l'aggiunta dello steroide alla lenalidomide di mantenimento potesse migliorare ulteriormente l'outcome del paziente. 389 pazienti randomizzati a consolidamento con ASCT o chemioterapia+lenalidomide sono stati ulteriormente randomizzati per ricevere mantenimento con sola lenalidomide (10 mg/die nei giorni 1-21 in cicli di 28 giorni) o con la stessa dose di lenalidomide + prednisone (50 mg a giorni alterni) fino a progressione o intolleranza. Nei 223 pazienti eleggibili a mantenimento non è stata osservata una differenza significativa in termini di PFS e di OS tra i due schemi di mantenimento. L'aggiunta dello steroide non ha aumentato il profilo di tossicità in modo significativo, anche se la somministrazione a lungo termine non è stata ben tollerata, con circa un terzo dei pazienti (36%) che ha ridotto la dose di prednisone durante lo studio [18].

Due studi di fase III in pazienti con MM alla diagnosi non candidabili a trapianto hanno confrontato il regime MPT più talidomide di mantenimento (MPT-T) con il regime MPR più lenalidomide di mantenimento (MPR-R), dimostrando la non inferiorità di quest'ultimo in termini di PFS e OS. Inoltre, in entrambi gli studi la proporzione di eventi avversi non ematologici è risultata a favore del braccio MPR-R, con un minor tasso d'interruzione del trattamento per tossicità [19,20]. Pertanto, in considerazione dell'elevata efficacia e della maggiore tollerabilità, la lenalidomide è parsa un candidato migliore per la terapia continuativa. Il problema dell'associazione della lenalidomide con il melphalan è la tossicità ematologica, alla quale entrambi gli agenti contribuiscono.

La lenalidomide è stata quindi valutata come terapia continuativa alla diagnosi nel paziente anziano non candidabile a trapianto, in associazione al desametasone e senza agenti alchilanti. Nello studio FIRST il trattamento con lenalidomide (25 mg/die nei giorni 1-21 in cicli di 28 giorni) e desametasone (Rd) è risultato superiore sia in termini di PFS (PFS mediano 26 *vs* 21 mesi, p < 0,001) sia in termini di OS (probabilità di OS a 4 anni 59% *vs* 51%, p = 0,02) rispetto al trattamento con MPT per 12 cicli. Il trattamento continuativo con Rd fino a progressione si è dimostrato più efficace rispetto al trattamento con Rd per 18 cicli, con un tempo mediano alla seconda linea di terapia di 39 mesi rispetto a 29 mesi, ma non sono state riportate differenze significative in termini di OS. Per quanto riguarda gli eventi avversi di grado ≥3, i pazienti trattati con Rd sono andati incontro a un minor tasso di neutropenia (28% *vs* 45%) e di neuropatia (1% *vs* 9%) ma a un maggior numero di infezioni (29% *vs* 17%) rispetto a quelli trattati con MPT. Questi dati sono particolarmente importanti considerando che lo studio è stato condotto su una popolazione anziana, con il 35% dei pazienti aventi un'età superiore a 75 anni [21].

L'associazione Rd come terapia continuativa rappresenta inoltre il *backbone treatment* in una serie di regimi di combinazione a 3 farmaci, che si possono considerare nuovi standard terapeutici per il trattamento dei pazienti in recidiva e che sono stati valutati in studi randomizzati di fase III descritti nei paragrafi successivi.

L'agente immunomodulante di più recente introduzione, la pomalidomide, è stata valutata come terapia continuativa nel paziente con mieloma recidivato o refrattario. MM-03 è lo studio principale che ha dimostrato il vantaggio in termini di PFS e OS della terapia con pomalidomide e desametasone (Pd) rispetto al solo desametasone, anche nei pazienti refrattari a lenalidomide e bortezomib [22].

Inibitori del proteasoma

Il bortezomib è stato il primo inibitore del proteasoma a dimostrare una significativa attività verso la cellula mielomatosa, entrando a far parte degli standard terapeutici sia alla diagnosi sia alla recidiva di malattia. La terapia di mantenimento con bortezomib è un'opzione percorribile, anche se di gestione più complessa, in quanto richiede l'accesso ospedaliero del paziente.

Lo studio HOVON-65 su pazienti con MM alla diagnosi trattati con ASCT e successivamente sottoposti a mantenimento con talidomide (50 mg/die) o bortezomib (1,3 mg/m^2 ogni 15 giorni per via endovenosa) per 2 anni ha mostrato un vantaggio significativo in termini di PFS (PFS mediano 34 *vs* 28 mesi) e di OS (OS mediana 91 *vs* 82 mesi) per il braccio di mantenimento con bortezomib [23]. Principale limitazione all'interpretazione di questi dati è la diversa induzione nei due bracci di trattamento (i pazienti trattati con bortezomib di mantenimento hanno ricevuto una terapia d'induzione contenente bortezomib, mentre i pazienti trattati con talidomide non hanno ricevuto nuovi farmaci durante l'induzione). Il vantaggio del bortezomib è risultato particolarmente evidente nei pazienti con citogenetica sfavorevole (del 17) e in quelli con danno renale correlato a mieloma. Per quanto riguarda la tollerabilità, il 30% dei

pazienti nel braccio di mantenimento con talidomide ha interrotto il trattamento per tossicità, rispetto all'11% dei pazienti in mantenimento con bortezomib (p < 0,001). L'evento avverso maggiormente significativo è stato la neuropatia periferica in entrambi i gruppi [24].
Uno studio spagnolo ha valutato il mantenimento con bortezomib + talidomide (VT) rispetto alla sola talidomide o all'interferone dopo ASCT. Il braccio trattato con VT ha ottenuto un vantaggio significativo in termini di PFS (PFS mediano 51 *vs* 40 *vs* 33 mesi rispettivamente, p = 0,003) ma non in termini di OS. Il tasso di neuropatia periferica è risultato significativamente superiore nel braccio VT rispetto al braccio in sola talidomide (49 *vs* 34%) [25].
Nei pazienti non candidabili a trapianto il gruppo GIMEMA ha condotto uno studio confrontando l'induzione secondo schema VMP con l'induzione secondo schema VMP-T seguita da mantenimento con bortezomib e talidomide. Il vantaggio in termini di PFS (PFS mediano 35 *vs* 25 mesi, p <0,001) e OS (probabilità di OS a 5 anni 61% *vs* 51%, p = 0,001) è risultato significativo per il braccio sottoposto a mantenimento [26].
Il carfilzomib, inibitore del proteasoma di seconda generazione, è stato valutato come terapia continuativa nel setting del mieloma recidivato o refrattario. Nello studio ENDEAVOR 929 pazienti sono stati randomizzati a terapia continuativa con carfilzomib-desametasone (Kd, carfilzomib alla dose di 56 mg/m^2 nei giorni 1,2,8,9,15,16 in cicli di 28 giorni) o bortezomib-desametasone (Vd) fino a progressione o intolleranza. Il gruppo trattato con Kd ha ottenuto un vantaggio significativo in termini di PFS (PFS mediano 19 *vs* 9 mesi, p<0,001), anche se a causa del breve follow up non sono ancora disponibili dati sull'OS. Tale vantaggio è stato osservato anche nei pazienti con citogenetica ad alto rischio. Per quanto riguarda gli eventi avversi, i pazienti trattati con bortezomib hanno sperimentato un tasso maggiore di neuropatia periferica (32% *vs* 6%), mentre nel braccio con carfilzomib sono stati maggiori gli eventi di natura cardiovascolare (ipertensione 25% *vs* 9%). Il tasso d'interruzione della terapia per eventi avversi è stato simile nei due gruppi in studio [27].
Lo studio ASPIRE ha invece confrontato la tripletta carfilzomib-lenalidomide-desametasone (KRd) con lo standard Rd proseguiti fino a progressione o intolleranza. L'aggiunta di carfilzomib ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di PFS (PFS mediano 26 *vs* 18 mesi). Il tasso di tossicità è risultato simile in entrambi i gruppi in studio, anche se nel gruppo con carfilzomib è stata osservata una maggior percentuale di eventi avversi cardiovascolari (ipertensione 14% *vs* 7%), diarrea (42% *vs* 34%) e febbre (29% *vs* 21%) [28]. Nell'analisi finale sull'OS presentata all'ASH 2017 è inoltre stato riportato un vantaggio per i pazienti trattati con la tripletta rispetto ai pazienti trattati con Rd (OS mediana 48 mesi *vs* 40 mesi, HR 0.79 95%, CI 0,67-0,95) [29].
Anche ixazomib, il primo inibitore del proteasoma a biodisponibilità orale, è stato valutato come terapia continuativa nel paziente con mieloma in recidiva. Nello studio TOURMALINE-MM1 è stata confrontata la tripletta ixazomib-lenalidomide-desametasone (Ixa-Rd) con lo standard Rd somministrati fino a progressione o intolleranza. Il PFS è risultato significativamente migliore nel braccio con ixazomib (PFS mediano 21 *vs* 15 mesi, p = 0,01) senza al momento chiari dati in termini di OS. I principali eventi avversi osservati con maggior frequenza rispetto al braccio Rd sono stati la trombocitopenia, gli eventi avversi gastrointestinali (diarrea, costipazione, vomito) e la neuropatia periferica [30]. In considerazione del vantaggio della somministrazione orale, che rende ixazomib un candidato ideale per una terapia a lungo termine, il farmaco è attualmente in corso di valutazione come terapia di mantenimento sia dopo ASCT sia dopo induzione non seguita da ASCT e anche come terapia di prima linea associato a lenalidomide e desametasone [31].

Anticorpi monoclonali

Daratumumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il CD38 espresso sulle plasmacellule, che ne causa l'apoptosi tramite citotossicità mediata da anticorpi e dal complemento. Il farmaco è stato valutato come terapia continuativa nel mieloma recidivato o refrattario sia da solo sia in combinazione con agenti immunomodulanti e inibitori del proteasoma.
Lo studio di fase III ALCYONE su pazienti alla diagnosi non eleggibili ad ASCT ha confrontato l'associazione di daratumumab allo standard VMP (dara-VMP) con la sola tripletta VMP. Daratumumab è stato somministrato dal ciclo 1 fino a progressione o intolleranza, mentre entrambi i bracci dello studio prevedevano il trattamento con VMP per 9 cicli. Il braccio sperimentale ha ottenuto un vantaggio significativo in termini di PFS (HR 0,50, IC 95% 0,38-0,65), mentre al momento dell'analisi l'OS mediana non è stata raggiunta in entrambi i gruppi. Inoltre, nei pazienti in trattamento con daratumumab il tasso di MMR-negatività ottenuta è risultato significativamente maggiore rispetto al braccio di controllo (22% *vs* 6%). L'aggiunta di daratumumab non ha comportato un aumento significativo del tasso di tossicità ad eccezione delle infezioni (grado ≥3, 23% *vs* 15%). Il 28% dei pazienti ha sperimentato una reazione infusionale di qualsiasi grado (5% di grado ≥3) generalmente limitata alla prima infusione [32].
Nello studio CASTOR di fase III la tripletta daratumumab-bortezomib-desametasone (dara-Vd) è stata confrontata con lo standard Vd. Lo schema di trattamento prevedeva fino a 8 cicli di Vd per tutti i pazienti in studio e, per quelli arruolati nel braccio con daratumumab, la somministrazione del farmaco dal ciclo 1 fino a progressione o intolleranza. L'aggiunta del daratumumab al Vd ha comportato un vantaggio significativo in termini di PFS (HR = 0,39, IC 95% 0,28-0,53), mentre i dati sulla OS sono ancora immaturi per poter trarre delle conclusioni a riguardo. La tripletta è tuttavia risultata associata a un maggior numero di eventi avversi sia di natura ematologica sia in termini di neuropatia periferica, anche se il tasso d'interruzione della terapia per tossicità è stato simile nei due gruppi (7% *vs* 9%). In linea con i dati degli studi precedenti, reazioni infusionali si sono verificate nel 45% dei pazienti (9% di grado ≥3), generalmente alla prima somministrazione [33].
Nello studio parallelo POLLUX è stata confrontata la terapia continuativa con daratumumab associato a lenalidomide e desa-

metasone (dara-Rd) con lo standard Rd in pazienti in recidiva non refrattari a lenalidomide. Anche in questo caso la tripletta si è dimostrata significativamente superiore al solo Rd in termini di PFS (HR = 0,37, IC 95% 0,27-0,52), mentre il follow up è ancora breve per i dati sulla OS. Neutropenia, diarrea e infezioni sono state osservate con maggior frequenza nel braccio con daratumumab, senza differenze significative nel tasso d'interruzione del trattamento per tossicità tra i due gruppi (7% *vs* 9%). Il 47% dei pazienti ha sperimentato una reazione infusionale (5% di grado ≥3), il 92% delle quali limitata alla prima somministrazione [34].
Nello studio SIRIUS di fase II, pazienti con mieloma recidivato sottoposti ad almeno 3 linee di terapia precedenti o refrattari sia agli agenti immunomodulanti sia agli inibitori del proteasoma sono stati trattati con monoterapia con daratumumab fino a progressione di malattia. In questo campione di pazienti altamente pretrattati il tasso complessivo di risposte ottenuto è stato elevato (ORR, *overall response rate* 29%), con un PFS mediano di quasi 4 mesi e un OS mediano di circa 18 mesi. Inoltre il farmaco si è dimostrato ben tollerato, senza che nessun paziente abbia interrotto la terapia per tossicità. Il 42% dei pazienti ha sperimentato, principalmente alla prima somministrazione, una reazione infusionale (il 5% di grado ≥3), che non ha richiesto in nessun caso l'interruzione del trattamento. Le altre tossicità principali sono state quelle ematologiche, l'astenia e la nausea [35].
Elotuzumab è un anticorpo monoclonale che, al contrario del daratumumab, non ha mostrato un'attività significativa come monoterapia. Tale farmaco è diretto contro la molecola SLAM7 (*signaling lymphocytic activating molecule*) espressa dalle cellule mielomatose, delle quali favorisce la sopravvivenza interagendo con il microambiente midollare. Nello studio ELOQUENT di fase III la tripletta elotuzumab-Rd somministrata fino a progressione o intolleranza ha dimostrato di essere superiore allo standard Rd in termini di PFS (PFS mediano 19 *vs* 15 mesi) e, in un'analisi successiva a 3 anni, è stato osservato anche un modesto beneficio in termini di OS (OS mediana 44 *vs* 40 mesi). L'aggiunta di elotuzumab a Rd non ha comportato un aumento significativo del grado di tossicità della terapia. Il tasso di reazioni infusionali è risultato contenuto (10%), con eventi prevalentemente di grado 1-2. Questi risultati favorevoli in termini di efficacia e tollerabilità sono particolarmente significativi considerando che più del 50% dei pazienti in studio aveva un età superiore a 65 anni [36,37].

Applicazioni pratiche

I principali regimi terapeutici impiegati come terapia continuativa nel MM alla diagnosi o alla recidiva sono riassunti nella Tabella 2.

Pazienti di nuova diagnosi

Come esposto in precedenza, nonostante nei principali studi condotti sia stato dimostrato un beneficio in PFS della terapia continuativa con talidomide, i dati sul vantaggio in termini di OS non sono ad oggi consistenti. Come suggerito dallo studio MRC IX, esiste inoltre la possibilità che nei pazienti con citogenetica sfavorevole la talidomide possa favorire la selezione di cloni tumorali resistenti riducendo di conseguenza il PFS e l'OS. Inoltre, il profilo di tossicità del farmaco, in particolare in termini di neuropatia periferica, comporta un elevato tasso di sospensione della terapia e limita la durata della terapia continuativa. In uno studio americano di confronto tra mantenimento con talidomide e prednisone rispetto a sola osservazione dopo ASCT, i pazienti arruolati nel braccio di mantenimento hanno riportato una peggiore qualità di vita nonostante una maggior durata del controllo di malattia [38].
La lenalidomide è approvata sia dalla *Food and Drug Administration* (FDA) sia dalla *European Medical Agency* (EMA) come terapia continuativa nel MM.
In particolare, nel paziente giovane in prima linea terapeutica e sottoposto ad ASCT la lenalidomide è approvata come mantenimento alla dose di 10 mg/die in continuo fino a progressione di malattia o intolleranza. Dopo i primi 3 mesi di trattamento, la dose può essere aumentata a 15 mg/die se tollerata dal paziente. Un altro schema di trattamento valutato negli studi clinici utilizza la lenalidomide a un dosaggio di 10 mg per 21 giorni consecutivi, seguiti da 7 di pausa. L'approvazione della lenalidomide di mantenimento si basa sul beneficio in termini di PFS e OS raggiunto nei trial e nella meta-analisi precedentemente citata [14]. Inoltre, il profilo di tollerabilità è migliore rispetto a quello della talidomide, con bassi tassi d'interruzione di terapia per tossicità, mentre permane il vantaggio della via di somministrazione orale. Pertanto, il mantenimento con lenalidomide dovrebbe essere considerato di prima scelta per tutti i pazienti sottoposti a ASCT [39,40]. Tuttavia, rimane oggetto di discussione l'indicazione come agente singolo nei pazienti con malattia ad alto rischio, essendovi dati contrastanti relativi alla sua efficacia. Infatti, nella metanalisi di McCarthy *et al.* non è stato riportato un beneficio in termini di OS nei pazienti con malattia ad alto rischio (ISS III, dati sulla citogenetica disponibili solo su due dei tre studi inclusi), mentre nello studio Mieloma XI il vantaggio in OS è presente anche nei pazienti con citogenetica ad alto rischio [14,17].
Nel paziente anziano alla diagnosi non candidabile a trapianto la lenalidomide è invece indicata in associazione a desametasone (Rd) fino a progressione o intolleranza. La dose di lenalidomide è di 25 mg/die nei giorni 1-21 in cicli di 28 giorni, associata a 40 mg settimanali di desametasone.
Una delle questioni più controverse riguardo alla terapia a lungo termine con lenalidomide riguarda il rischio associato di neoplasie secondarie. Nei principali studi condotti è stato infatti osservato un tasso maggiore di neoplasie solide ed ematologiche secondarie nei pazienti in trattamento con lenalidomide rispetto ai controlli. Una metanalisi del 2014 su 7 studi di fase III che includevano la lenalidomide come terapia di prima linea ha riportato un'incidenza cumulativa a 5 anni di neoplasie secondarie ematologiche significativamente aumentata nei pazienti trattati con regimi comprendenti lenalidomide (HR = 1,55, IC 95% 1,03-2,34). Tuttavia tale aumento è stato osservato principalmente nei pazienti che avevano ricevuto lenalidomide in combinazione con melphalan.

Farmaco	Indicazioni	Schedula
Lenalidomide (R)	a. Mantenimento dopo ASCT b. Alla diagnosi nel paziente anziano c. In recidiva	a. 10 mg/die in continuo b/c. 25 mg/die g 1-21 in cicli di 28 giorni + desametasone 40 mg settimanali
Pomalidomide (P)	In recidiva (≥ 2 linee comprendenti bortezomib e lenalidomide)	4 mg/die g 1-21 in cicli di 28 giorni + desametasone 40 mg settimanali
Carfilzomib (K)	In recidiva	a. Kd carfilzomib 56 mg/m^2 nei giorni 1,2,8,9,15,16 in cicli di 28 giorni + desametasone 20 mg bisettimanali b. KRd carfilzomib 27mg/m^2 nei giorni 1,2,8,9,15,16 in cicli di 28 giorni nei cicli 1-12 e dal ciclo 13 nei giorni 1,2,15,16 + Rd
Ixazomib	In recidiva	Ixazomib-Rd Ixazomib 4 mg/die nei giorni 1,8,15 in cicli di 28 giorni + Rd
Daratumumab	In recidiva	a. Daratumumab-Rd 16 mg/kg settimanali in settimane 1-8, ogni 15 giorni dal ciclo 3 al ciclo 6, 1 volta al mese dal ciclo 7 + Rd b. Daratumumab-Vd 16 mg/kg settimanali in settimane 1-9, ogni 21 giorni dal ciclo 4 al ciclo 8, poi 1 volta al mese + bortezomib 1,3 mg/m^2 nei giorni 1,4,8,11 + desametasone 40 mg nei giorni 1,4,8,11 c. Daratumumab *single agent* 16 mg/kg settimanali in settimane 1-8, ogni 15 giorni dal ciclo 3 al ciclo 6, 1 volta al mese dal ciclo 7
Elotuzumab	In recidiva	Elotuzumab-Rd Elotuzumab 10 mg/kg settimanali in settimane 1-8, ogni 15 giorni dal ciclo 3
Abbreviazioni: ASCT, *autologous stem cell transplantation*; d, desametasone; K, carfilzomib; V, bortezomib; R, lenalidomide; g, giorni.		

***Tabella 2** - Principali regimi terapeutici attualmente approvati come terapia continuativa nel MM.*

Questi dati suggeriscono che la lenalidomide non associata ad agenti alchilanti non incrementi significativamente il rischio di neoplasie secondarie e che pertanto la terapia con Rd nell'anziano sia sicura da questo punto di vista. Nel valutare il rapporto rischio beneficio del trattamento continuativo è inoltre necessario ricordare che il rischio di mortalità correlata alla neoplasia secondaria è risultato notevolmente inferiore rispetto al rischio di mortalità correlato al mieloma [41]. Nello specifico, in relazione alla terapia di mantenimento con lenalidomide post-trapianto, è stato riportato un tasso maggiore di neoplasie ematologiche e solide secondarie nei pazienti in mantenimento rispetto alla sola osservazione (HR = 2,67, IC 95% 1,54-4,62). Tuttavia, anche in questo caso il rischio di progressione senza mantenimento è risultato significativamente superiore rispetto al rischio di sviluppare una neoplasia secondaria durante il mantenimento [14]. Inoltre, la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a terapia continuativa è risultata significativamente aumentata rispetto al passato. Pertanto, anche in questo caso il beneficio sul controllo di malattia supera notevolmente il rischio di sviluppare un'altra neoplasia anche nel paziente che ha ricevuto alchilanti e giustifica quindi la terapia continuativa con lenalidomide nel paziente giovane dopo trapianto.

Il bortezomib trova attualmente la sua principale indicazione

nella terapia d'induzione alla diagnosi, sia in previsione di ASCT sia nel paziente non eleggibile a trapianto. Tuttavia, i risultati promettenti dello studio HOVON-65 circa il mantenimento con bortezomib dopo ASCT suggeriscono che tale strategia possa essere particolarmente efficace nei pazienti con citogenetica ad alto rischio, in particolare con delezione del cromosoma 17, nei quali si è osservato un maggior vantaggio in termini di PFS e OS [24]. In un'analisi retrospettiva condotta dalla Mayo Clinic è stato analizzato l'effetto del mantenimento con lenalidomide o bortezomib rispetto a osservazione dopo ASCT. Nei pazienti in mantenimento con bortezomib e citogenetica ad alto rischio il vantaggio in termini di PFS rispetto ai pazienti in osservazione è stato significativo (PFS mediano 28 *vs* 16 mesi, p = 0,03) [42]. Sono però necessari ulteriori studi prospettici volti a validare l'efficacia del bortezomib come mantenimento e, in particolare, manca un confronto diretto con la lenalidomide. I dati di uno studio statunitense retrospettivo sul mantenimento con bortezomib *versus* lenalidomide non hanno mostrato differenze significative in termini di PFS e OS tra i due regimi indipendentemente dal profilo citogenetico [43].

Uno dei limiti principali della terapia a lungo termine con bortezomib è la necessità di accesso ospedaliero del paziente per la somministrazione. Tale dato potrebbe avere un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente, che proprio nel contesto della terapia a lungo termine deve rimanere uno degli obiettivi principali da preservare.

Tale limitazione potrebbe essere superata dall'uso di ixazomib, attualmente in fase di valutazione in studi randomizzati prospettici.

Pazienti in recidiva

La terapia continuativa è attualmente diventata l'approccio standard nel trattamento dei pazienti con MM in recidiva.

Come precedentemente anticipato, il trattamento continuativo con Rd rappresenta un *backbone* della terapia del mieloma alla recidiva, in combinazione con altri agenti farmacologici di nuova generazione. Trattamenti valutati alla recidiva in studi prospettici di fase III alla recidiva includono le associazioni carfilzomib-Rd (KRd), ixazomib-Rd (IxaRd), elotuzumab-Rd (EloRd) e daratumumab-Rd (DaraRd).

Altri approcci che utilizzano la terapia continuativa sono le associazioni di carfilzomib e desametasone (Kd) e la tripletta daratumumab-VD (Dara-Vd).

Nello schema KRd, carfilzomib viene somministrato alla dose di 27 mg/m^2 nei giorni 1,2,8,9,15,16 in cicli di 28 giorni per i primi 12 cicli e dal 13° ciclo nei giorni 1,2,15,16, e viene associato a lenalidomide 25 mg/die nei giorni 1-21 e a desametasone 40 mg settimanali. Anche in questo caso la terapia va proseguita fino a progressione o intolleranza.

Nello schema Kd, carfilzomib viene somministrato alla dose di 56 mg/m^2 nei giorni 1,2,8,9,15,16 in cicli di 28 giorni, associato a 20 mg di desametasone bisettimanali fino a progressione o intolleranza.

Entrambi gli schemi terapeutici si sono dimostrati estremamente efficaci nel trattamento del mieloma alla recidiva, come dimostrato dai principali studi di fase III descritti precedentemente.

La seconda principale limitazione all'impiego della terapia con carfilzomib è, analogamente alla terapia con bortezomib, la necessità dell'accesso ospedaliero per la somministrazione della terapia. In particolare, con il carfilzomib il paziente deve accedere alla struttura di riferimento bisettimanalmente, con potenziale impatto negativo sulla qualità di vita a lungo termine. A tal proposito, lo studio ARROW ha confrontato la somministrazione monosettimanale di carfilzomib alla dose di 70 mg/m^2 con la somministrazione bisettimanale a 27 mg/m^2, osservando un vantaggio significativo in termini di PFS nei pazienti in trattamento con carfilzomib monosettimanale (PFS mediano 11 *vs* 8 mesi, p = 0,002), al pari di un profilo di tossicità globale simile [44]. Alla luce di questi dati, ulteriori studi sono necessari per stabilire la schedula di carfilzomib con il miglior rapporto rischio-beneficio per il paziente.

Ixazomib è un inibitore del proteasoma di terza generazione attualmente approvato in Europa e negli Stati Uniti come terapia continuativa nei pazienti con mieloma in recidiva. Il farmaco è approvato alla dose di 4 mg nei giorni 1,8,15 in cicli di 28 giorni, in associazione a lenalidomide e desametasone alla dose standard fino a progressione o intolleranza.

Si tratta dell'unica tripletta ad assunzione completamente orale ad oggi disponibile, fatto che la rende particolarmente maneggevole come terapia a lungo termine. In un'analisi sulla qualità della vita dei pazienti arruolati nello studio TOURMALINE-MM1 non sono state riportate differenze significative tra i pazienti in terapia con Ixa-Rd e i pazienti in terapia con placebo-Rd, dato che conferma l'estrema tollerabilità della tripletta [45].

Daratumumab è attualmente approvato come terapia continuativa negli Stati Uniti e in Europa in associazione con lenalidomide e desametasone (Dara-Rd) o con bortezomib e desametasone (Dara Vd) nei pazienti con mieloma che hanno ricevuto almeno una linea di terapia precedente.

Il farmaco è inoltre approvato in monoterapia nei pazienti in recidiva precedentemente trattati con un agente immunomodulante e un inibitore del proteasoma.

Nello schema Dara-Rd la dose raccomandata di daratumumab è di 16 mg/kg in cicli di 28 giorni, da somministrarsi settimanalmente durante le prime 8 settimane di trattamento, ogni 15 giorni dal ciclo 3 al ciclo 6 e successivamente con cadenza mensile fino a progressione o intolleranza. La posologia di lenalidomide e desametasone è quella standard dello schema Rd riportata in precedenza. La stessa dose di daratumumab è prevista nello schema Dara-Vd in cicli di 21 giorni con somministrazioni settimanali dalla settimana 1 alla settimana 9 (primi 3 cicli), ogni 15 giorni dal ciclo 4 al ciclo 8 e una volta al mese dal ciclo 9 in avanti. La terapia con Vd è prevista per i primi 8 cicli di terapia, poi lo schema prevede un mantenimento con daratumumab mensile fino a progressione o intolleranza.

Elotuzumab è approvato da FDA ed EMA come terapia continuativa nel paziente con mieloma in recidiva in associazione a lenalidomide e desametasone. La dose di elotuzumab è di 10 mg/kg

somministrata settimanalmente per le prime 8 settimane e successivamente ogni 15 giorni.
Come da linea-guida ESMO, la raccomandazione allo stato attuale è di utilizzare questi regimi terapeutici in fase di recidiva precoce (1ª recidiva) [40]. La scelta dell'uno o dell'altro regime dipende da diversi fattori, tra cui la terapia precedentemente effettuata (in pazienti pretrattati con inibitori del proteasoma in prima linea si consiglia di utilizzare immunomodulanti come *backbone* in recidiva e viceversa) e dalle comorbidità del paziente che possono rendere più o meno indicata una combinazione rispetto a un'altra.
Anche nelle successive linee di terapia l'approccio attualmente consigliato è quello della terapia continuativa. Ad oggi, le due opzioni approvate includono pomalidomide e desametasone fino a progressione di malattia o daratumumab come agente singolo fino a progressione di malattia.
Pomalidomide è un agente immunomodulante di terza generazione, approvato sia da FDA sia da EMA come terapia continuativa nel paziente affetto da mieloma in recidiva e sottoposto ad almeno due linee di terapia precedenti comprendenti sia lenalidomide che bortezomib. La schedula consiste nella dose di pomalidomide di 4 mg/die nei giorni 1-21 in cicli di 28 giorni ciascuno, associata a 40 mg di desametasone settimanali. Il trattamento è da proseguire fino a progressione o intolleranza.
Il razionale dell'utilizzo della pomalidomide nel contesto di pazienti precedentemente trattati con gli agenti farmacologici di nuova generazione risiede nel fatto che il farmaco ha dimostrato, sia in modelli preclinici sia in studi clinici, di essere in grado di superare le resistenze insorte verso queste molecole. Nello studio MM-03 precedentemente discusso, infatti, la percentuale di pazienti refrattari a lenalidomide, bortezomib o entrambi è stata del 95%, 79% e 75% rispettivamente [22,46].
Dati analoghi di efficacia in pazienti refrattari a lenalidomide e bortezomib sono disponibili anche per quanto riguarda l'uso di daratumumab come agente singolo [35,47].
In considerazione dell'ampliamento del panorama terapeutico nel MM pluri-recidivato o refrattario, un approccio ragionevole potrebbe essere quello di utilizzare, in un prossimo futuro, una tripletta composta da pomalidomide o con daratumumab o con altri agenti (alchilanti, inibitori del proteasoma) a partire dalla seconda recidiva di malattia [40]. Inoltre, i dati dello studio OPTIMISMM recentemente presentati suggeriscono l'efficacia e la sicurezza della combinazione pomalidomide-desametasone-bortezomib anche alla prima recidiva di malattia in pazienti refrattari a lenalidomide [48,49].
Nei prossimi anni, con l'aumento dell'utilizzo della lenalidomide durante la prima linea di terapia - legato all'approvazione della lenalidomide come terapia di mantenimento nel paziente giovane e della terapia con lenalidomide e desametasone fino a progressione nel paziente anziano - è verosimile che diminuirà l'uso delle triplette contenenti Rd in prima recidiva e che verranno utilizzati in fase più precoce regimi di trattamento contenenti pomalidomide, KD o DaraVD.

Gestione degli eventi avversi

Nel setting della terapia continuativa del MM risultano fondamentali la prevenzione e la gestione ottimali delle tossicità correlate al trattamento, in modo da riuscire a somministrare i farmaci con continuità. In caso d'insorgenza di tossicità che richiedano interruzioni o ritardi nella somministrazione della terapia, è opportuno valutare prontamente la riduzione del dosaggio dei farmaci somministrati, in modo da mantenere il paziente in trattamento il più a lungo possibile e ottenere un controllo di malattia ottimale.

Eventi avversi ematologici

Nella maggior parte degli studi clinici condotti sulla terapia continuativa la tossicità più frequentemente osservata è stata quella ematologica. Tutti i regimi terapeutici descritti, e in particolare quelli comprendenti agenti immunomodulanti, sono associati a neutropenia. Per iniziare un nuovo ciclo di terapia, è generalmente indicata una conta neutrofila >1000/mm^3. In caso di neutropenia di grado 4, la terapia deve essere interrotta e deve essere preso in considerazione l'utilizzo di fattori di crescita granulocitari (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*). Alla risoluzione della tossicità la terapia può essere ripresa valutando la riduzione di dosaggio dei farmaci coinvolti. L'utilizzo del G-CSF come profilassi primaria della neutropenia non è indicato a priori in tutti i pazienti, mentre può essere preso in considerazione in primo luogo come profilassi secondaria onde evitare di ritardare ripetutamente l'avvio di un nuovo ciclo di terapia e, in secondo luogo, nei pazienti fragili che presentano infezioni ricorrenti [46,50].
L'anemia è di solito multifattoriale, dipendendo non solo dalla terapia in atto, ma anche dalla malattia ematologica sottostante e dal grado d'infiltrazione midollare. Non è pertanto infrequente che con la risposta al trattamento i livelli di emoglobina tendano a risalire nel tempo. La gestione dell'anemia prevede il ricorso a fattori stimolanti l'eritropoiesi in caso di valori di emoglobina persistentemente <10 g/dL o il ricorso al supporto trasfusionale in caso di tossicità di grado maggiore [51]. Nei pazienti in terapia con daratumumab, l'anticorpo anti-CD38 causa interferenza con i test di compatibilità per emazie, creando falsi positivi e rendendo più difficile l'identificazione di sacche trasfusionali idonee per il paziente. Di conseguenza, l'esecuzione dei test di compatibilità è obbligatoria prima dell'inizio della terapia [52].
La trombocitopenia indotta da terapia richiede raramente il ricorso al supporto trasfusionale. In linea generale, un ciclo di terapia può essere iniziato se i valori di piastrine sono superiori a 50000- 75000/mm^3. In caso di piastrinopenia di grado 4 la terapia deve essere interrotta fino a risoluzione e successivamente ricominciata a un dosaggio ridotto [53].

Eventi avversi non ematologici

Una delle principali tossicità non ematologiche riportate negli studi condotti è stata quella infettiva, anche se molto spesso le infezioni sono almeno in parte legate allo stato di immunodepressione del paziente conseguente allo stesso MM, soprattutto quando la malattia non è controllata. In caso di infezione, la terapia dovrebbe essere

interrotta fino a risoluzione della stessa e dovrebbe essere avviato un trattamento antimicrobico empirico. In caso di infezioni ricorrenti, va valutata la riduzione del dosaggio dei farmaci somministrati. La profilassi antibatterica di prima linea non è indicata di routine, ma può essere effettuata durante i primi mesi di terapia nei pazienti con una maggiore suscettibilità alle infezioni. Non c'è accordo su quali siano gli agenti antimicrobici ottimali da utilizzare in profilassi, anche in relazione alla possibile insorgenza di resistenze [51,54]. Nei pazienti in trattamento con inibitori del proteasoma è raccomandata la profilassi contro la riattivazione del virus varicella zoster. Nei pazienti in trattamento a lungo termine con alte dosi di steroidi va considerata la profilassi dell'infezione da *Pneumocytis carinii* con trimetoprim-sulfametossazolo [55].

I pazienti in trattamento con agenti immunomodulanti sono esposti a un rischio aumentato di eventi tromboembolici, specialmente durante i primi mesi di terapia. [56] Per questo motivo, la profilassi antitrombotica è obbligatoria nei pazienti che assumono tali farmaci. La scelta dell'agente ottimale da utilizzare in profilassi rimane ad oggi dibattuta. Nel paziente con un basso rischio trombotico pre-terapia può essere presa in considerazione la terapia antiaggregante con cardioaspirina. Nel paziente con rischio elevato per caratteristiche individuali, alta massa di malattia o pregressi eventi trombotici è invece indicato il ricorso ad eparina a basso peso molecolare. Dati incoraggianti stanno recentemente emergendo anche sull'impiego dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) [57,58]. In caso d'insorgenza di un evento tromboembolico nonostante la profilassi, è necessario avviare una terapia anticoagulante e valutare la riduzione della dose del farmaco assunto [51,56].

Un'altra tossicità propria dei farmaci immunomodulanti è quella dermatologica, in particolare in termini di rash cutaneo. La comparsa di tossicità cutanea di grado lieve generalmente non richiede la sospensione della terapia ma l'aggiunta di antistaminici topici o sistemici ed eventualmente di basse dosi di prednisone. In caso di tossicità dermatologica di grado ≥3, il farmaco deve essere interrotto fino alla risoluzione della stessa ed eventualmente ripreso ad un dosaggio inferiore. In assenza di risoluzione la terapia dovrebbe essere definitivamente discontinuata [54,59].

Per quanto riguarda gli inibitori del proteasoma, il carfilzomib si associa a un aumentato rischio di tossicità cardiovascolare, in particolare di ipertensione. Il meccanismo patogenetico sottostante è ancora poco chiaro, ma parrebbe risiedere nell'elevata attività del proteasoma propria dei cardiomiociti la cui inibizione irreversibile potrebbe innescare meccanismi di apoptosi [60]. Una recente meta-analisi sulla cardiotossicità nei pazienti trattati con carfilzomib nei principali studi clinici ha riportato un'incidenza cumulativa di eventi avversi cardiovascolari di qualsiasi grado del 8,7% e di grado ≥3 del 4,9%. Inoltre, i pazienti trattati con carfilzomib hanno mostrato un rischio maggiore di tossicità cardiovascolare di qualsiasi grado rispetto ai controlli (OR, *odds ratio* 2,03 IC 95% 1,19-3,46). Infine non è stato osservato un rischio maggiore di eventi avversi cardiologici nei pazienti trattati con carfilzomib alla recidiva rispetto a quelli che hanno ricevuto il farmaco alla diagnosi [61].

In considerazione di questi dati e dell'impiego crescente del carfilzomib nella terapia del mieloma è pertanto fondamentale una corretta valutazione cardiologica del paziente prima dell'inizio della terapia e un follow up periodico per evitare l'insorgenza di complicanze potenzialmente severe [50,62].

L'incidenza di neuropatia periferica risulta contenuta nei pazienti in trattamento con carfilzomib e ixazomib ed è generalmente di grado ≤2. Tale tossicità è più frequente nei pazienti in trattamento con regimi contenenti bortezomib. In caso di neuropatia di grado 1 con dolore o di grado 2, la terapia dovrebbe essere sospesa fino a risoluzione della tossicità e successivamente ripresa allo stesso dosaggio. Una tossicità di grado maggiore invece richiede la riduzione del dosaggio del farmaco alla ripresa della terapia. Per quanto riguarda il bortezomib, un'alternativa alla riduzione del dosaggio potrebbe essere il passaggio a una schedula di somministrazione settimanale [51]. Una tossicità di grado 4 richiede la sospensione definitiva del trattamento. L'aggiunta di farmaci attivi sui canali del calcio (gabapentin o pregabalin), del sodio (oxcarbamazepina) e inibitori del reuptake della serotonina (duloxetina) può essere utile nel trattamento del dolore neuropatico [53].

La principale tossicità propria degli anticorpi monoclonali consiste nell'insorgenza di reazioni infusionali. Negli studi con daratumumab, fino al 47% dei pazienti è andato incontro a tale evento avverso, principalmente limitato alla prima infusione e di grado ≤2, mentre reazioni infusionali severe sono state riportate circa nel 5% dei pazienti. La prevenzione delle reazioni infusionali si basa sulla premedicazione della terapia con antistaminici, antipiretici e glucocorticoidi. Per la prevenzione di reazioni infusionali tardive è raccomandata la somministrazione di un corticosteroide orale nei due giorni successivi all'infusione. È stato dimostrato che l'assunzione di montelukast alla prima infusione di daratumumab riduce significativamente la probabilità di complicanze respiratorie durante la terapia [63]. In caso di reazione infusionale, è necessario interrompere l'infusione e somministrare antistaminici, steroidi e, in caso di sintomatologia respiratoria, agenti broncodilatatori. L'infusione può successivamente essere ripresa a una velocità ridotta una volta risolta la sintomatologia [64].

Conclusioni e domande aperte

I dati ad oggi disponibili sul mantenimento e sulla terapia continuativa nel MM indicano che questo approccio terapeutico è efficace e percorribile sia alla diagnosi sia alla recidiva. Tuttavia rimangono delle domande ancora aperte.

Il mantenimento dopo ASCT, sembra migliorare l'outcome sia nel paziente con malattia a rischio standard sia nel paziente ad alto rischio. Tuttavia, nel paziente ad alto rischio resta da definire la strategia di mantenimento ottimale, probabilmente data dall'associazione di immunomodulanti e inibitori del proteasoma. Anche la durata del mantenimento è oggetto di discussione. Mancano ad oggi studi prospettici che confrontino approcci diversi, ad esempio proseguire una terapia fino ad eventuale progressione di malattia oppure per un intervallo definito di tempo (2-3 anni). Circa un terzo dei pazienti MMR-positivi è diventato MMR-negativo durante il mante-

nimento [3]. Eppure, resta da chiarire il ruolo della MMR-negatività nell'orientare la decisione terapeutica durante il mantenimento. I risultati dello studio Myeloma XI riportati all'ASH 2017 riportano un vantaggio significativo in termini di PFS nei pazienti MMR-negativi che ricevono mantenimento rispetto ai pazienti MMR-negativi che non ricevono mantenimento, suggerendo il beneficio del trattamento anche nei pazienti MMR-negativi [17]. Tuttavia, il cut-off di MMR-negatività utilizzato nello studio è probabilmente sub-ottimale (10^{-4}) e sono necessari studi prospettici randomizzati che confrontino il proseguire *versus* il sospendere il trattamento in pazienti MMR-negativi con un cut-off di 10^{-5} o 10^{-6}.

Un'ulteriore considerazione riguarda l'inclusione della lenalidomide nello schema terapeutico di molte tra le più efficaci terapie alla recidiva disponibili oggi. In questo senso, occorre chiarire se la lenalidomide di mantenimento possa precludere l'efficacia alla recidiva di un eventuale regime terapeutico comprendente lenalidomide o se il *retreatment* con tale agente farmacologico nell'ambito di una tripletta possa essere una strada percorribile e in quali pazienti. Come precedentemente accennato, un'alternativa potrebbe includere regimi di associazione comprendenti pomalidomide e/o inibitori del proteasoma/anticorpi monoclonali.

Infine, quando si decide di somministrare una terapia continuativa, occorre sempre valutare attentamente il rapporto tra il beneficio di un controllo di malattia a lungo termine e il rischio di tossicità ed eventi avversi potenzialmente severi. Infatti, bisogna cercare un approccio terapeutico non solo *myeloma-based* ma anche *patient-based*, scegliendo il regime ottimale per lo specifico paziente. Oltre al rischio di tossicità esiste inoltre l'impatto della terapia sulla qualità di vita del paziente. Il frequente accesso ospedaliero e l'assunzione continuativa di farmaci possono infatti influire negativamente sul benessere psicologico e sulle relazioni sociali e personali. Di conseguenza, la decisione d'intraprendere una terapia a lungo termine deve essere condivisa con il paziente, per il quale non deve risultare troppo invalidante. Analisi mirate ad analizzare l'impatto sulla qualità di vita e sulla sfera sociale all'interno degli studi clinici si rendono sempre più necessarie.

Bibliografia

1. Musto P, Montefusco V. Are maintenance and continuous therapies indicated for every patient with multiple myeloma? Expert Rev Hematol 2016;9(8):743-51.
2. Oliva S, Gambella M, Gilestro M, Muccio VE, Gay F, Drandi D, et al. Minimal residual disease after transplantation or lenalidomide-based consolidation in myeloma patients: a prospective analysis. Oncotarget 2017;8(4):5924-35.
3. de Tute RM, Cairns D, Rawstron A, Pawlyn C, Davies FE, Jones JR, et al. Minimal Residual Disease in the Maintenance Setting in Myeloma: Prognostic Significance and Impact of Lenalidomide. ASH Annual Meeting Abstracts. 2017;130(1).
4. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016;17(8):e328-46.
5. Ludwig H, Sonneveld P. Disease control in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: what is the optimal duration of therapy? Leuk Res 2012;36 Suppl 1:S27-34.
6. Attal M, Harousseau J-L, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood 2006;108(10):3289-94.
7. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. Blood 2012;119(1):7-15.
8. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. Blood 2008;112(8):3107-14.
9. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. Lancet 2006;367(9513):825-31.
10. Ludwig H, Durie BGM, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. Blood 2012;119(13):3003-15.
11. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012;366(19):1782-91.
12. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med 2014;371(10):895-905.
13. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012;366(19):1770-81.
14. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol 2017;35(29):3279-89.
15. Jackson GH, Davies F, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Waterhouse A, et al. Lenalidomide induction and maintenance therapy for transplant eligible myeloma patients: Results of the Myeloma XI study. Graham H. Jackson, Faith Davies. ASCO Annual Meeting Abstracts. 2017;35(15): 8009.
16. Pawlyn C, Davies FE, Cairns D, Striha A, Best P, Sigsworth R, et al. Continuous Treatment with Lenalidomide Improves Outcomes in Newly Diagnosed Myeloma Patients Not Eligible for Autologous Stem Cell Transplant: Results of the Myeloma XI Trial. ASH Annual Meeting Abstracts. 2017;160(1):1854.
17. Jackson G, Davies FE, Pawlyn C, Cairns D, Striha A, Hockaday A, et al. Lenalidomide Maintenance Significantly Improves Outcomes Compared to Observation Irrespective of Cytogenetic Risk: Results of the Myeloma XI Trial. ASH Annual Meeting Abstracts. 2017;130(1):436.
18. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Conticello C, Catalano L, Corradini P, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16(16):1617-29.
19. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist U-H, Salomo M, Bos GMJ, Levin M-D, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. Blood 2016;127(9):1109-16.

20. Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Callander NS, Chanan-Khan AA, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. Blood 2015;126(11):1294-301.

21. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. N Engl J Med 2014;371(10):906-17.

22. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14(11):1055-66.

23. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, van der Holt B, Blau IW, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. Leukemia 2018;32(2):383-90.

24. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, el Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. J Clin Oncol 2012;30(24):2946-55.

25. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, de la Guía AL, Blanchard M, de la Rubia J, et al. Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial. Leukemia 2017;31(9):1922-7.

26. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Di Raimondo F, Magarotto V, et al. Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib-Thalidomide Compared With Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: Updated Follow-Up and Improved Survival. J Clin Oncol 2014;32(7):634-40.

27. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): A randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol 2016;17(1):27-38.

28. Stewart a. K, Rajkumar SV, Dimopoulos M a., Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015;372(2):142-52.

29. Stewart AK, Siegel D, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak AJ, et al. Overall Survival (OS) of Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Treated with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd): Final Analysis from the Randomized Phase 3 Aspire Trial. ASH Annual Meeting Abstracts. 2017;130(Suppl 1):743.

30. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016;374(17):1621-34.

31. Raedler LA. Ninlaro (Ixazomib): First Oral Proteasome Inhibitor Approved for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Am Health Drug Benefits 2016; 9(Spec Feature):102-105

32. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 2018;378(6):518-28.

33. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016;375(8):754-66.

34. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016;375(14):1319-31.

35. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2016;387(10027):1551-60.

36. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015;373(7):621-31.

37. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San-Miguel J, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. Br J Haematol 2017;178(6):896-905.

38. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, White D, Sabry W, Belch A, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. Blood 2013;121(9):1517-23.

39. Lipe B, Vukas R, Mikhael J. The role of maintenance therapy in multiple myeloma. Blood Cancer J 2016;6(10):e485-e485.

40. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos M V., Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.

41. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, Lupparelli G, Usmani S, Waage A, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2014;15(3):333-42.

42. Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al. Outcomes of maintenance therapy with lenalidomide or bortezomib in multiple myeloma in the setting of early autologous stem cell transplantation. Leukemia 2018;32(3):712-8.

43. Huang J, Phillips S, Byrne M, Chinratanalab W, Engelhardt BG, Goodman SA, et al. Lenalidomide vs bortezomib maintenance choice post-autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2018;53(6):701-7.

44. Moreau P, Mateos M-V, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2018;19(7):953-64.

45. Leleu X, Masszi T, Bahlis NJ, Viterbo L, Baker B, Gimsing P, et al. Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Am J Hematol 2018;[Epub ahead of print].

46. Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, Moreau P, Delforge M, Cavo M, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. Leukemia 2014;28(8):1573-85.

47. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015;373(13):1207-19.

48. Richardson PG, Oriol Rocafiguera A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide (POM), bortezomib, and low-dose dexamethasone (PVd) vs bortezomib and low-dose dexamethasone (Vd) in lenalidomide (LEN)-exposed patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Phase 3 OPTIMISMM trial. ASCO Annual Meeting Abstracts. 2018;36(15_suppl):8001.

49. Richardson P, Oriol Rocafiguera A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold, Fredrik Lindsay J, Weisel K, et al. OPTIMISMM: phase 3 trial of pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone vs bortezomib and lowdose dexamethasone in lenalidomide-exposed patients with relapsed/refractory multiple myeloma. EHA Annual Meeting Abstracts. 2018;2(Suppl. 1):372-373:S847.

50. Siegel DS. From clinical trials to clinical practice: single-agent carfilzomib adverse events and their management in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Ther Adv Hematol 2013;4(6):354-65.

51. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica 2015;100(10):1254-66.

52. Touzeau C, Moreau P. Daratumumab for the treatment of multiple myeloma. Expert Opin Biol Ther 2017;17(7):887-93.

53. Salvini M, Bonello F, Boccadoro M, Larocca A. Management of adverse events induced by next-generation immunomodulatory drug and proteasome inhibitors in multiple myeloma. Expert Rev Anticancer Ther 2017;17(1):75-87.

54. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, Beksaç M, Davies FE, Delforge M, et al. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. Leukemia 2011;25(5):749-60.

55. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother 2016;71(9):2397-404.

56. Palumbo A, Rajkumar S V, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia 2008;22(2):414-23.

57. Mantha S, Laube E, Miao Y, Sarasohn DM, Parameswaran R, Stefanik S, et al. Safe and effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolic disease: a prospective cohort study. J Thromb Thrombolysis 2017;43(2):166-71.

58. Wells PS, Theberge IA, Bowdridge JC, Forgie MA, Carrier M. PO-41 - Rivaroxaban is effective therapy for high risk cancer patients with venous thromboembolic disease. Thromb Res 2016;140 Suppl:S191-2.

59. Sviggum HP, Davis MDP, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Dermatologic adverse effects of lenalidomide therapy for amyloidosis and multiple myeloma. Arch Dermatol 2006;142(10):1298-302.

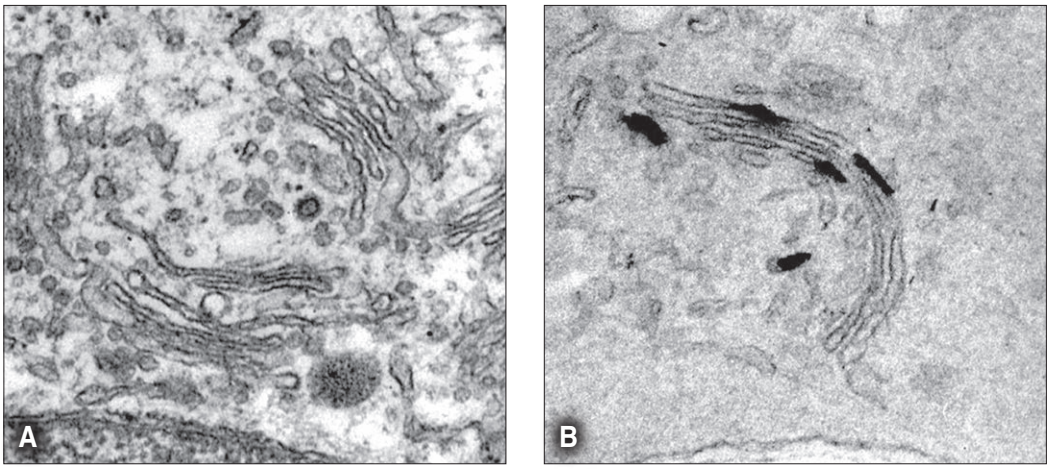
60. Hasinoff BB, Patel D, Wu X. Molecular Mechanisms of the Cardiotoxicity of the Proteasomal-Targeted Drugs Bortezomib and Carfilzomib. Cardiovasc Toxicol 2017;17(3):237-50.

61. Shah C, Bishnoi R, Jain A, Bejjanki H, Xiong S, Wang Y, et al. Cardiotoxicity associated with carfilzomib: systematic review and meta-analysis. Leuk Lymphoma 2018;1-13 [Epub ahead of print].

62. Iannaccone A, Bruno G, Ravera A, Gay F, Salvini M, Bringhen S, et al. Evaluation of Cardiovascular Toxicity Associated with Treatments Containing Proteasome Inhibitors in Multiple Myeloma Therapy. High Blood Press Cardiovasc Prev 2018;25(2):209-18.

63. Chari A, Mark TM, Krishnan A, Stockerl-Goldstein K, Usmani SZ, Londhe A, et al. Use of Montelukast to Reduce Infusion Reactions in an Early Access Treatment Protocol of Daratumumab in United States Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ASH Annual Meeting Abstracts. 2016;128(22):2142.

64. Tzogani K, Penninga E, Schougaard Christiansen ML, Hovgaard D, Sarac SB, Camarero Jimenez J, et al. EMA Review of Daratumumab for the Treatment of Adult Patients with Multiple Myeloma. Oncologist 2018;23(5):594-602.



Apparato di Golgi nel citoplasma di plasmacellule midollari. A: ME a trasmissione; B: ME a trasmissione dopo reazione mieloperossidasica (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).

Parole Chiave

Mieloma multiplo, terapia continuativa, mantenimento, nuova diagnosi, recidiva.

Indirizzi per la corrispondenza

Francesca Gay
Divisione di Ematologia, Università degli studi di Torino,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute
e della Scienza di Torino
Via Genova 3 - 10126 Torino
e-mail: fgay@cittadellasalute.to.it

La rivista è consultabile anche sui siti web:

Ematologia oncologica
www.ematologiaoncologica.it

Fondazione Matarelli
www.fondazionematarelli.it

Società Italiana di Ematologia (SIE)
www.siematologia.it

Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES)
www.siesonline.it

Fondazione Beat Leukemia Dr Alessandro Cevenini
www.beat-leukemia.com

Nel prossimo numero: Anno 6 - Numero 1 - 2019

Anemie: recenti acquisizioni

Fisiopatologia dell'eritropoiesi

Mielodisplasie a basso rischio

Emoglobinuria parossistica notturna

Anemia aplastica

Agenti stimolanti l'eritropoiesi

Con il supporto non condizionante di

Celgene