



ALLEGATO

**Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)
per il Mieloma Multiplo (MM)**

Indice

1. Obiettivi del PDTA	pag. 3
2. Introduzione	pag. 3
3. Inquadramento diagnostico	pag. 3
3.1 Criteri Diagnostici	pag. 3
3.2 Stadiazione e Prognosi	pag. 4
3.3 Esami di laboratorio, strumentali e visite specialistiche	pag. 4
4. Terapia	pag. 7
4.1 Terapia di I linea del paziente non candidabile a trapianto autologo di cellule staminali da sangue periferico	pag. 7
4.2 Terapia di I linea del paziente non candidabile a trapianto autologo di cellule staminali da sangue periferico per età o comorbidità	pag. 7
4.3 Criteri di risposta al trattamento	pag. 9
4.4 Terapia di II linea	pag. 9
4.5 Terapia di supporto e profilassi	pag. 10
4.6 Effetti collaterali	pag. 10
4.7 Terapia nella malattia con coinvolgimento osseo	pag. 11
5. Monitoraggio del PDTA	pag. 15
6. Bibliografia	pag. 16

1. Obiettivi del PDTA:

Uno degli obiettivi più importanti del PDTA consiste nel delineare una “epidemiologia” territoriale di una determinata patologia e nel mettere in atto linee guida internazionali in un contesto sanitario regionale. Ciò deve avvenire mediante la delineazione e lo sviluppo di un percorso razionale volto a utilizzare strumenti di appropriatezza organizzativa e ha, tra i suoi fini, quello di razionalizzare l'impiego delle risorse sanitarie disponibili nell'ambito di un territorio.

Altri importanti obiettivi:

- a. Ridurre i tempi di diagnosi e di inizio terapeutico;
- b. Uniformazione della diagnostica citofluorimetrica, genetica e molecolare secondo corretta indicazione clinica.
- c. Garantire un approccio multidisciplinare che permetta di effettuare una stadiazione, e quindi una corretta valutazione prognostica, in tempi rapidi e che permetta una rapida disamina clinico-strumentale durante il percorso terapeutico, individuando precocemente gli effetti avversi o la recidiva di malattia.
- d. Assistenzialismo, ovvero la gestione del paziente nella sua sfera sociale e familiare
- e. Delineare i corretti percorsi terapeutici farmacologici facendo riferimento a linee guida e consensi nazionali e internazionali;
- f. Partecipazione a clinical trials dopo approvazione dei comitati etici di riferimento.
- g. Promozione di corsi educazionali e formativi rivolti ai medici di base, ai medici specialisti e al personale infermieristico coinvolti nella gestione della patologia, dal sintomo alla diagnosi alla terapia attiva agli effetti collaterali alla gestione domiciliare e palliativa.

2. Introduzione

Il mieloma multiplo (MM) è una neoplasia delle plasmacellule che rappresenta l'1%-1,8% di tutti i tumori ed è il secondo più tumore ematologico più comune con un'incidenza stimata in Europa di 4,5-6,0/100 000/anno. Nonostante il significativo miglioramento della sopravvivenza dei pazienti negli ultimi 20 anni, solo il 10%-15% dei pazienti raggiunge o supera la sopravvivenza prevista rispetto alla popolazione generale corrispondente.

3. Inquadramento diagnostico

3.1 Criteri diagnostici

Il Mieloma multiplo evolve da una condizione pre-neoplastica costituita dalla gammopatia monoclonale a significato incerto (MGUS) presente nel 3-4% della popolazione generale di età maggiore di 50 anni. Quest'ultima si caratterizza per la presenza di una componente monoclonale sierica (IgA o IgG) inferiore a 3 g/dl o urinaria (proteinuria di Bence-Jones) inferiore a 0,5 g/die associata ad una infiltrazione plasmacellulare midollare inferiore al 10%. Solo il 10% dei pazienti alla diagnosi di Mieloma Multiplo (MM) presenta una storia di MGUS pre-esistente dal momento che tale condizione è frequentemente

asintomatica e riscontrata accidentalmente in esami di routine. Tuttavia gli studi hanno mostrato che la MGUS sempre precede il mieloma multiplo (MM) ed è associata ad un rischio di progressione dell'1% per anno. Il paziente con MGUS dovrà essere monitorato con esami di controllo (emocromo, protidogramma, esame urine delle 24 ore, creatinina e calcemia) ogni 6 mesi dal curante e 1 volta all'anno dallo specialista ematologico, salvo alterazioni significative degli stessi.

Il mieloma multiplo smouldering (asintomatico o indolente, SMM) è un quadro clinico caratterizzato dalla presenza di almeno il 10% plasmacellule monoclonali a livello del midollo (o di una componente monoclonale sierica > 3 gr/dl o urinaria > 500 mg/die) in assenza di segni o sintomi di danno d'organo correlato alla patologia proliferativa. Il SMM può decorrere in forma indolente oppure può presentare caratteristiche simili a quelle che si osservano nel MM sintomatico con una maggiore probabilità di progressione clinica, che si attesta a 1%.

La diagnosi di mieloma multiplo (MM), invece, si basa sull'evidenza di almeno il 10% di plasmacellule monoclonali a livello midollare. La presenza o meno di segni o sintomi evocativi di un danno d'organo correlato alla proliferazione delle plasmacellule midollari costituisce la discriminante per definire il MM asintomatico o sintomatico. Questi ultimi sono classicamente riassunti dall'acronimo CRAB, ovvero ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e lesioni ossee (Tabella 1).

3.2 Stadiazione e Prognosi

I pazienti con MM vengono suddivisi in categorie a prognosi differente sulla base della stadiazione di Durie e Salmon (Tabella 2), la quale suddivide i pazienti in 3 stadi a prognosi progressivamente peggiore sulla base dell'entità della componente monoclonale e della presenza o assenza di segni di danno d'organo. L'International Staging System (ISS), che dal 2005 ha progressivamente affiancato la classificazione di Durie e Salmon, prende in considerazione esclusivamente 2 parametri sierici: la beta-2 microglobulina, strettamente legata alla funzionalità renale e alla massa tumorale, e l'albumina, definendo così 3 classi di rischio, ISS 1,2 e 3.

La presenza di determinate anomalie citogenetiche rappresenta uno dei più forti fattori prognostici ad oggi descritti. La presenza della delezione 17p13, la traslocazione t(4;14) e l'amplificazione 1q21 sono anomalie cromosomiche che conferiscono una prognosi sfavorevole. La traslocazione t(14;16) e la delezione del cromosoma 13 sembrano essere correlati a una prognosi sfavorevole, tuttavia mancano dati chiari a riguardo. La traslocazione t(11;14) rappresenta invece un'anomalia a prognosi favorevole (Tabella 3). La valutazione combinata della citogenetica, della beta 2 microglobulina, dell'LDH e dell'albumina, permettono di valutare quello che oggi viene chiamato R-ISS

3.3 Esami di Laboratorio, Strumentali e Visite specialistiche

- **ESAMI DI LABORATORIO:** possono essere distinti in esami di I livello ed esami di II 2livello.

Gli esami di I livello consistono in:

- ✓ esame emocromocitometrico, atto ad evidenziare l'anemia;
- ✓ indici di funzionalità renale (creatinina, azotemia e uricemia), frequentemente alterati all'esordio della malattia;

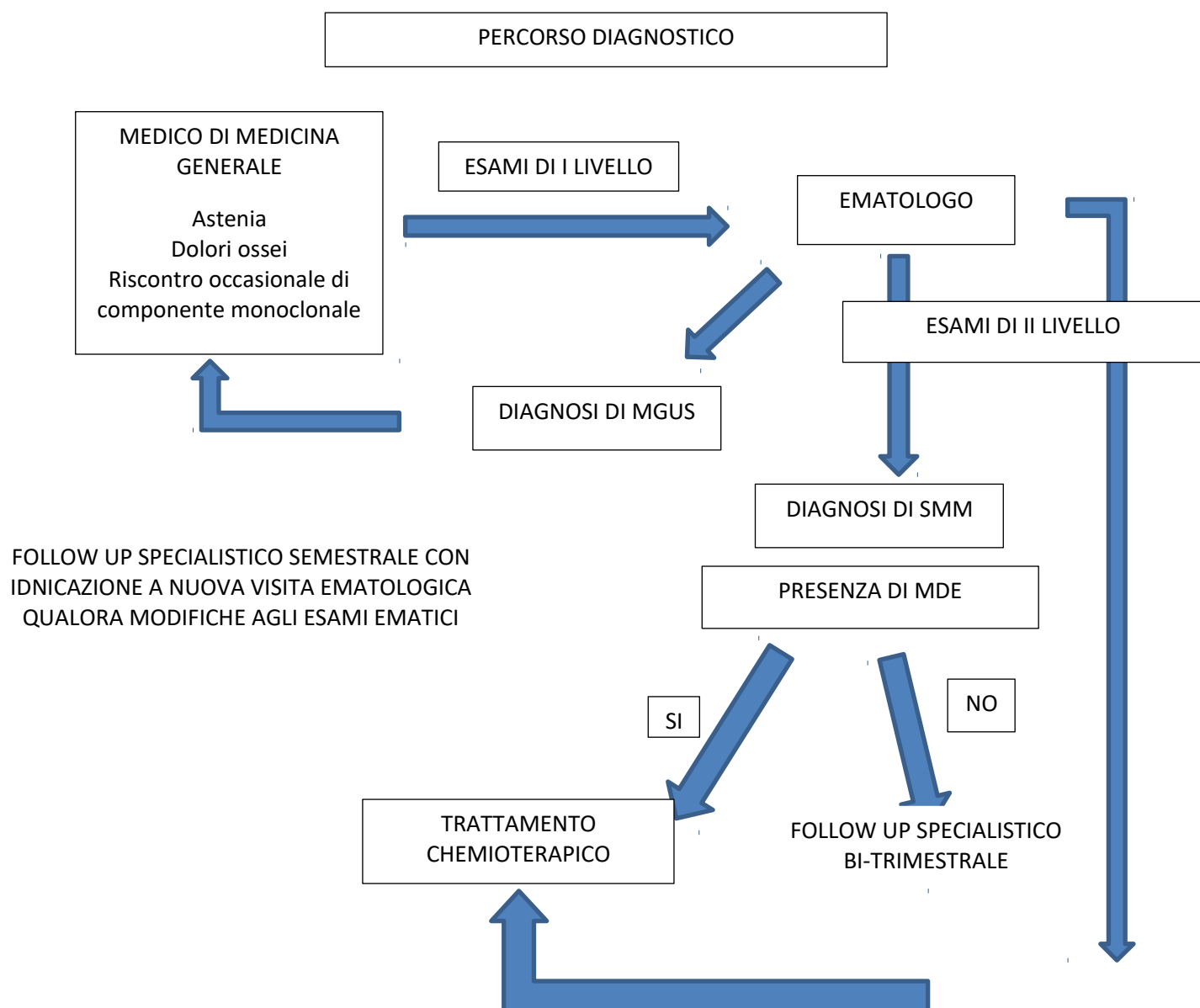
- ✓ calcemia, suggestiva di danno osseo;
- ✓ elettroforesi proteica sierica e urinaria che possono mostrare la presenza di componente monoclonale;
- ✓ immunofissazione su siero e urine, che tipizzano la componente monoclonale;

Gli esami di II livello consistono in:

- ✓ GOT, GPT, gammaGT, ALP, Bilirubina totale e frazionata;
 - ✓ B2microglobulina, LDH e albuminemia, che fungono da marker tumorali e hanno impatto prognostico
 - ✓ dosaggio IgA, IgG e IgM, che valutano l'immunoparesi
 - ✓ proteinuria e dosaggio catene kappa e lambda nelle 24 ore, che valuta danno renale/glomerulare
 - ✓ free-light chains
- **ESAME DEL MIDOLLO OSSEO:** ha lo scopo di evidenziare la presenza di plasmacellule a livello midollare e viene eseguito mediante agoaspirazione e prelievo bioptico. L'esame citofluorimetrico permette di individuare con precisione la percentuale di infiltrazione di cellule neoplastiche tramite l'utilizzo di anticorpi anti-CD138 e anticorpi diretti verso la catena leggera delle immunoglobuline patologiche sita a livello citoplasmatico. Su campione midollare viene, inoltre, seguita la "fluorescent in situ hybridization" (FISH) che permette la valutazione dell'assetto cromosomico delle plasmacellule, avendo inoltre impatto prognostico. L'analisi convenzionale del cariotipo fornisce invece ulteriori informazioni sulla ploidia delle plasmacellule.
- **ESAMI RADIOLOGICI:**
- WBLD-CT (whole body computer tomography scan): permette una valutazione globale dello scheletro, evidenziando eventuale presenza di lesioni osteolitiche, con una superiorità in termini di rilevazione rispetto alla diagnostica radiologica convenzionale (radiografia scheletro in toto)
 - RMN (risonanza magnetica nucleare): evidenzia l'infiltrazione midollare da parte delle cellule mielomatose. Mostra una sensibilità superiore, rispetto alla radiografia sistematica scheletrica, nel rilevare il coinvolgimento osseo in pazienti affetti da mieloma, in particolare nell'individuare le lesioni allo scheletro assile, tanto da rappresentare l'esame strumentale d'elezione nel discriminare il mieloma smouldering dal mieloma sintomatico. Riveste importanza nella stadiazione dei pazienti affetti da plasmocitoma osseo solitario e nel porre diagnosi differenziale tra crolli vertebrali su base osteoporotica e crolli patologici da malattia. Infine, offre una più accurata descrizione di un'eventuale presenza di compressione del midollo o delle radici nervose, risolto essenziale per un eventuale approccio chirurgico.
 - PET-CT: La PET-CT è un esame strumentale che combina l'identificazione di lesioni ossee mediante TC con la valutazione funzionale dell'attività metabolica delle cellule tumorali. Anch'essa possiede maggiore sensibilità della radiografia convenzionale nell'identificazione di lesioni osteolitiche. Permette di individuare la malattia extramidollare e può essere utilizzata come strumento di rivalutazione della malattia dopo terapia.

- VISITA SPECIALISTICHE

- Visita Cardiologica con ECG ed ECOCARDIO con misurazione del setto interventricolare e della frazione d'eiezione
- Visita Nefrologica
- Visita Neurologica
- Visita neurochirurgica
- Visita Ortopedica
- Visita della terapia del dolore
- Visita Odontoiatrica
- Visita Radioterapica di elezione nel Mieloma SOLITARIO e per il trattamento di masse extramidollari presenti sia all'esordio che non responsive al trattamento.
- Valutazione del FITNESS status.



4. Terapia

4.1 Terapia di I linea del paziente candidabile a Trapianto autologo di cellule staminali da sangue periferico

✓ Induzione:

La terapia di induzione consiste nell'associazione di Bortezomib, Talidomide e Desametasone (schema VTD) che deve essere somministrato in cicli di 21 giorni per un numero di 4-6 cicli.

✓ Mobilizzazione:

I pazienti che riescono a beneficiare della terapia di induzione, ovvero riescono a raggiungere una risposta maggiore o uguale alla risposta parziale vengono sottoposti a una terapia di mobilizzazione di cellule staminali da sangue venoso periferico con ciclofosfamide al OII target di cellule da raccogliere è 8×10^6 /Kg di peso corporeo. Per pazienti che non riescono a raccogliere un numero adeguato di cellule CD 34+ è possibile ripetere il trattamento con ciclofosfamide oppure utilizzare il plerixafor.

✓ Trapianto Autologo di Cellule Staminali:

Il paziente verrà sottoposto a trapianto di cellule staminali da sangue periferico dopo chemioterapia ad alte dosi con melphalan 200 mg/mq se di età <65 anni o a dosi ridotte di 140 mg/mq se di età ≥ 65anni, seguito da una seconda procedura trapiantologica a distanza di 3 mesi.

✓ Consolidamento:

I pazienti che hanno effettuato solo 4 cicli di induzione, sono candidati al completamento dei 6 cicli di VTD consentiti

✓ Mantenimento:

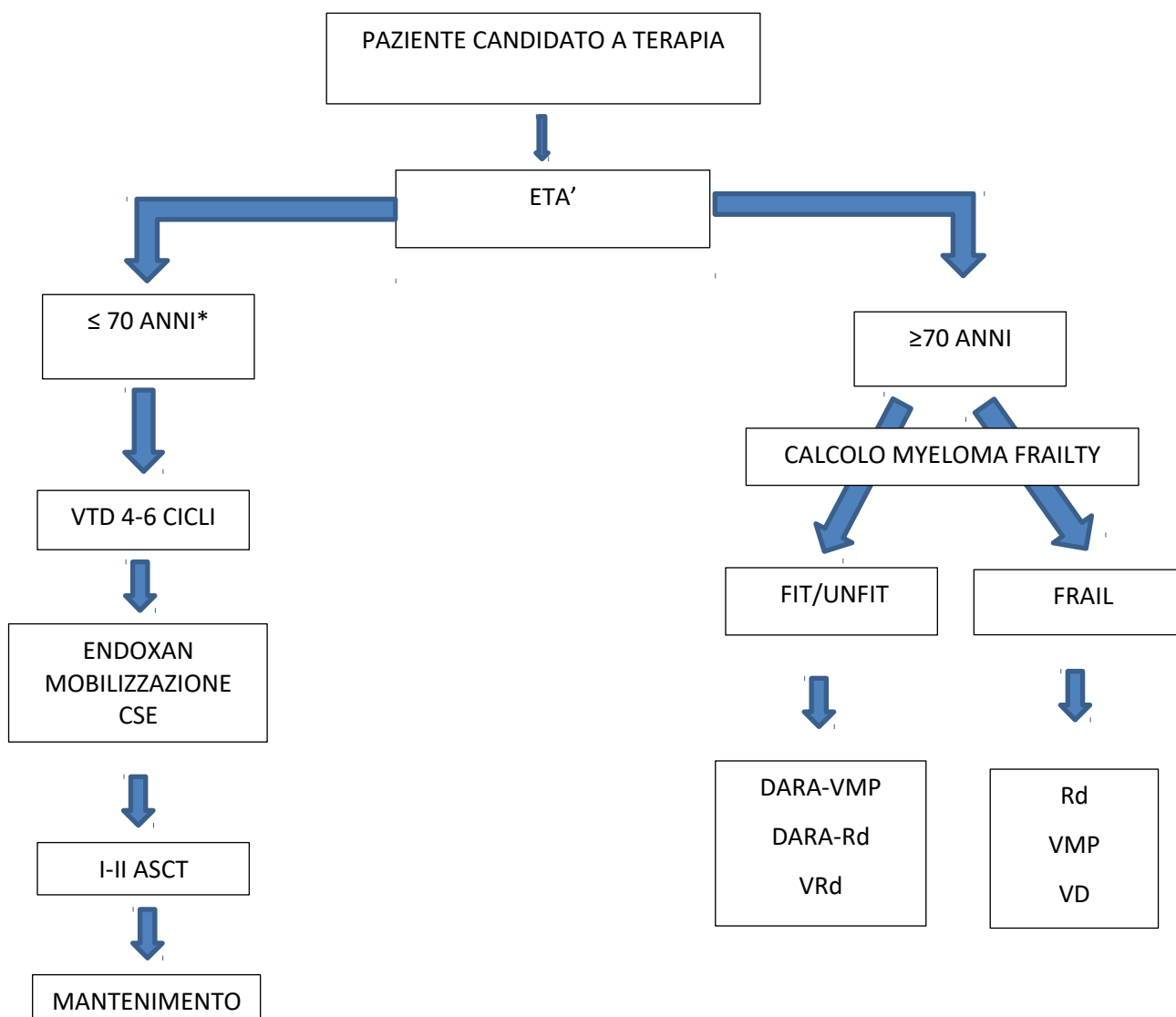
I pazienti, dopo valutazione dell'attecchimento midollare, eseguiranno mantenimento con lenalidomide 10 mg/die in considerazione dei dati di prolungamento di PFS e OS

4.2 Terapia di I linea del paziente non candidabile a trapianto autologo di cellule staminali da sangue periferico per età o comorbidità.

Il paziente di età superiore ai 65-70 anni, o di età inferiore ma con compromissione d'organo, veniva classicamente definito non candidabile al trapianto. Tuttavia l'età cronologica da sola non è in grado di descrivere appieno le condizioni cliniche di un paziente e non sempre coincide con l'età biologica del paziente stesso. Per tale motivo, in atto, il paziente con età fino a 70 anni è potenzialmente eleggibile al trapianto. Proprio per l'eterogeneità che caratterizza il paziente anziano, sono state validate diverse scale di valutazione geriatrica che hanno lo scopo di stratificare meglio la popolazione anziana, riducendo le tossicità del trattamento, ottimizzando l'aderenza alla terapia del paziente e migliorando quindi l'efficacia del trattamento stesso. Nella valutazione del paziente anziano di fondamentale importanza sono il numero e la tipologia delle comorbidità, come espresso dal Charlson comorbidity index (CCI) e l'aspetto funzionale del paziente nella vita quotidiana, definito mediante le scale ADL e IADL. È stato quindi definito uno score (poi soprannominato "Frailty score") costituito da quattro variabili: età, CCI, ADL e IADL. Tale score ha stratificato i pazienti in esame in tre gruppi: fit, intermediate fit e frail. Rispetto ai pazienti fit, quelli definiti

“frail” hanno una più alta probabilità, statisticamente significativa, di andare incontro a eventi avversi di tipo non-ematologico e alla morte e/o progressione (Tabella 4).

I pazienti non candidabili a trapianto autologo di cellule staminali eseguiranno trattamento polichemioterapico secondo schema VMP. Bortezomib Melphalan Prednisone per un totale di 9 cicli complessivi. Di recente introduzione vi sono la quadrupletta daratumumab-based Dara-VMP, preferibile in coloro che esordiscono con alterata funzionalità renale, e la tripletta Dara-Rd. In caso di pazienti impossibilitati a recarsi presso il day Hospital ogni settimana, può essere praticato lo schema Rd (lenalidomide e desametasone).



***dopo aver considerato il fitness status**

4.3 Criteri di risposta al trattamento

L'International Myeloma Working Group (IMWG) nel 2006 ha suddiviso la risposta al trattamento in 5 categorie differenti: malattia stabile (SD), risposta minima (MR), risposta parziale (PR), risposta parziale molto buona (VGPR) e risposta completa (CR). La progressione di malattia (PD), viene definita invece

dall'assenza di risposta in corso di trattamento o dalla ripresa di malattia successivamente ad una risposta acquisita in precedenza. Tale categorizzazione ha un suo importante risvolto prognostico, dal momento che è stato dimostrato come l'ottenimento di una risposta completa impatti sulla progression-free survival e con l'overall survival, migliorandole. (Tabella 5).

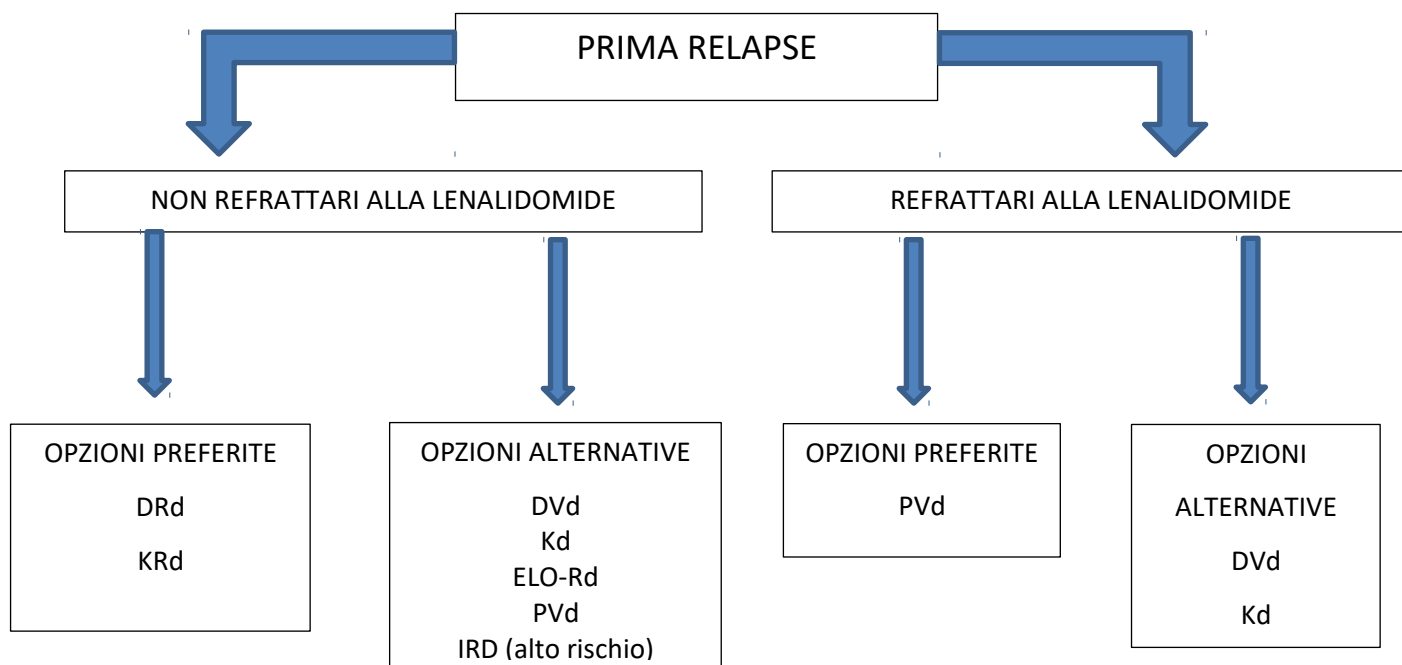
4.4 Terapia di II linea

Il paziente con malattia refrattaria o in recidiva verrà avviato a nuova linea di trattamento in caso di malattia refrattaria o recidiva clinica. Il paziente con recidiva biochimica verrà monitorato strettamente e verrà candidato ad ulteriore trattamento (Tabella 6).

Diversi sono i fattori che devono essere presi in considerazione nella scelta del trattamento di II linea. Trattasi di fattori inerenti al paziente, ossia la preferenza dello stesso, l'età, la presenza di comorbidità, tossicità segnalate in corso dei trattamenti precedenti, disponibilità di cellule staminali criopreservate e di donatore familiare; fattori strettamente dipendenti malattia, vale a dire il profilo citogenetico, l'aggressività della relapse e la risposta alle precedenti terapie effettuate. Infine, la scelta si basa sulla disponibilità dei farmaci presso il proprio centro.

Sette diverse classi di agenti approvati, tra cui alchilanti, steroidi, inibitori del proteasoma, agenti immunomodulatori, inibitori dell'istone deacetilasi, anticorpi monoclonali, che possono essere combinati in regimi doppi, tripli o anche quadrupli e utilizzati con o senza procedura trapiantologica autologa, alcuni di essi anche in protocolli terapeutici continuativi hanno drammaticamente cambiato il panorama terapeutico del mieloma multiplo, avendo portato ad un miglioramento sia della sopravvivenza libera da progressione sia della sopravvivenza globale. Questo è particolarmente vero quando si fa ricorso alla combinazione di tre farmaci, suggerendo come sia fortemente raccomandato l'utilizzo di due farmaci, combinati allo steroide.

Certamente questo scenario ha sollevato diverse questioni che ad oggi non hanno risposta, tra le quali il corretto utilizzo sequenziale degli schemi terapeutici consentiti. Ad ogni modo, la scelta della terapia di II linea deve tener conto della precedente esposizione o meno alla lenalidomide. Occorre, infatti, suddividere i pazienti in "refrattari alla lenalidomide" e pazienti "non refrattari alla lenalidomide".



4.5 Terapia di supporto e profilassi

I principali presidi terapeutici per la prevenzione degli effetti collaterali sono rappresentati da:

- Bifosfonati (Acido Zoledronico) ogni 28 gg e.v.. Il paziente prima intraprendere tale terapia dovrà eseguire una radiografia ortopantomica per escludere focolai infettivi attivi o eventuale necessità di bonifica dentaria, al fine di prevenire l'osteonecrosi della mandibola. Tale trattamento deve essere effettuato fino ad un massimo di 2 anni.
- Profilassi antivirale con aciclovir al dosaggio di 400 mg bid o secondo funzionalità renale.
- Profilassi antibiotica con trimetoprim-sulfametoxazolo al dosaggio di 800 mg bid, due volte a settimana, al fine di prevenire le polmonite sostenute da pneumocistis jirovecii e pneumocistis carinii.
- Fattori di crescita per la profilassi della neutropenia febbrile quando appropriato.
- Profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare e/o antiaggregante a basso dosaggio nei pazienti sottoposti a regimi terapeutici contenenti talidomide o lenalidomide o pomalidomide
- Profilassi con lamivudina in pazienti che presentino positività per HbcAb e negatività per HbsAg.
- Profilassi con chinolonici e fluorochinolonici può essere valutata nei primi mesi di terapia con IMiDS e con infezioni recidivanti e comorbidità.
- La vaccinazione antiinfluenzale e la vaccinazione anti-SARS COVID19 è raccomandata annualmente. La vaccinazione anti Pneumococco è raccomandata alla diagnosi e/o prima del trattamento attivo.
- Terapia con epoietina alfa e beta in pazienti con anemia secondaria a chemioterapia fino al raggiungimento del valore di emoglobina pari a 10 gr/dL e insufficienza renale fino al raggiungimento del valore di emoglobina pari a 11 gr/dL.
- Supporto trasfusionale, all'occorrenza, con concentrati eritrocitari e/o piastrinici.

4.6 Effetti Collaterali

- Sistema nervoso periferico. Polineuropatia prevalentemente sensitiva dovuta a terapia con bortezomib e talidomide. Il trattamento con bortezomib determina l'insorgenza di neuropatia di tipo sensitivo ovvero disestesie quali sensazione di bruciore, alterata sensibilità al caldo e al freddo, ipersensibilità al tatto, formicolii a calza con riesacerbazioni notturne. Più raramente compaiono disturbi motori agli arti. La neuropatia insorge dopo circa tre mesi di trattamento. Migliora lentamente e gradualmente dopo la sospensione. La neuropatia da talidomide è di tipo sensitivo, è caratterizzata da formicolio o anestesia con sensazione di intorpidimento a mani e piedi. Spesso è irreversibile. I pazienti, informati, devono riferire il sintomo al fine di attuare una riduzione delle dosi dei farmaci. La terapia è principalmente sintomatica e caratterizzata dall'impiego di antiepilettici (gabapentin, pregabalin) o antidolorifici oppioidi.
- Cute e mucose:
 - Rash cutaneo pruriginoso spesso associato ad insufficienza renale o a reazioni allergiche a farmaci immunomodulanti (lenalidomide).
 - Mucosite da farmaci: danno chimico legato all'impiego di farmaci ad alte dosi (melphalan) o Cistite emorragica (ciclofosfamide). In questi casi verranno adottate terapie a base di iperidratazione e

farmaci ad azione uro-protettiva (uromitexan) durante l'infusione di ciclofosfamide e posizionamento di catetere a tre vie con lavaggio vescicale in caso di cistite emorragica.

- Apparato riproduttivo:
 - amenorrea o azoospermia temporanea. Riduzione della fertilità non sempre reversibile. In caso di donne in età fertile verrà somministrato leuprorelina acetato al fine di preservare l'attività ovarica o, in casi rari in considerazione dell'età mediana avanzata di insorgenza del mieloma multiplo, a criopreservazione del tessuto ovarico. È necessario informare il paziente del potenziale teratogeno di farmaci quali lenalidomide e talidomide.
- Apparato gastrointestinale:
 - stipsi e diarrea da gestire con corretta informazione nutrizionale, idratazione, consumo di fibre e con antidiarroici, rispettivamente.
- Astenia dovuta sia alla riduzione dei livelli di emoglobina ma anche alla riduzione del trofismo muscolare per immobilità e terapie steroidee prolungate.

4.7 Terapia nella malattia con coinvolgimento osseo

I pazienti con compromissione scheletrica vengono valutati da un gruppo interdisciplinare. Una complicanza temibile, rappresentante una vera e propria emergenza ematologica, è la compressione midollare determinata dalla presenza di plasmocitoma sito a livello della colonna o da fratture patologiche della stessa, che può causare parestesie, ipostenia fino alla compromissione funzionale irreversibile. Urgente deve essere la valutazione neurochirurgica/neuroradiologica al fine di valutare l'attuazione di una laminectomia decompressiva atta a preservare la funzionalità neurologica periferica e muscolo-scheletrica o, in caso di massa extramidollare, valutazione radioterapica d'urgenza se mancata risposta alla terapia steroidea con desametasone.

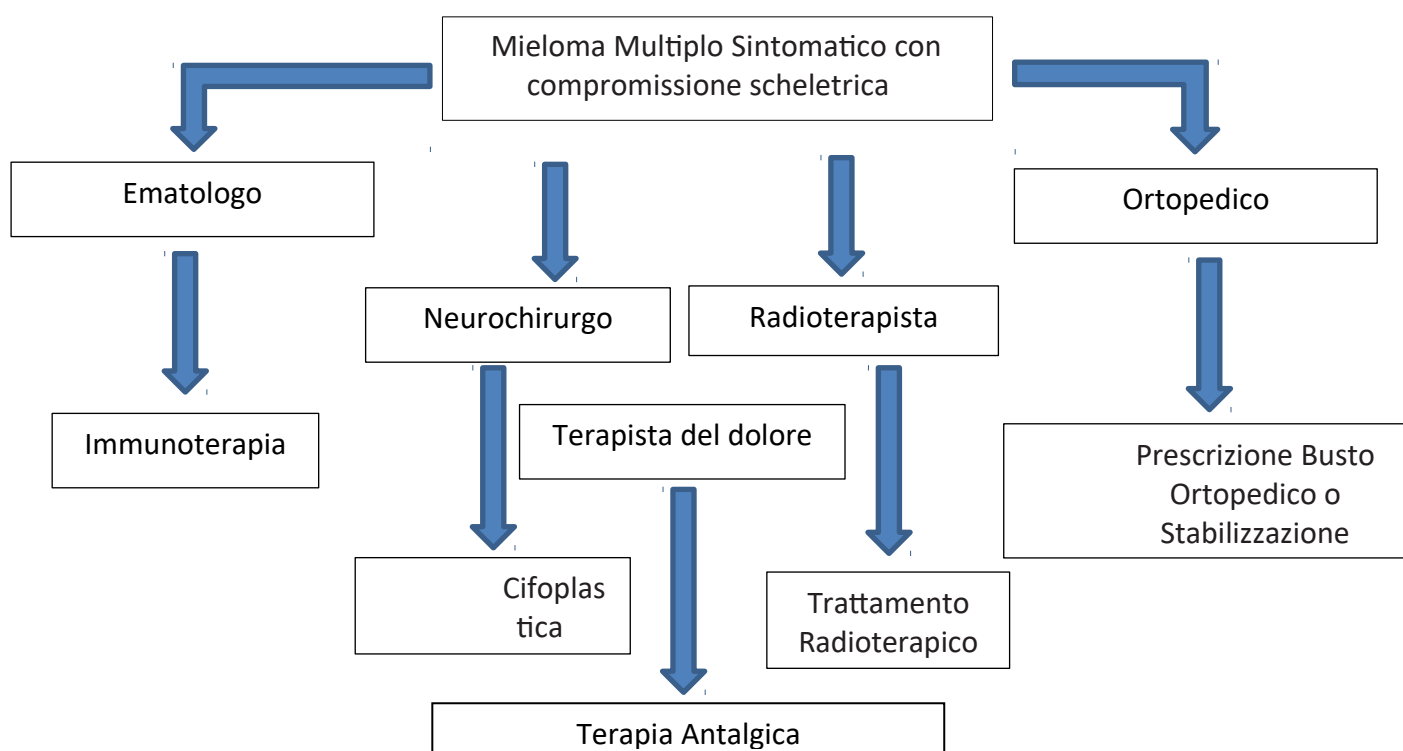


Tabella 1. Criteri diagnostici

ESAMI	M-GUS	SMM	MM
Plasmacellule Midollari	<10	>10	>10
	E	e/o	e/o
Componente Monoclonale (g/dL)	<3	>3	>3
*CRAB	Assenti	Assenti	Presenti
** MMDE	Assenti	Assenti	Presenti

* C: ipercalcemia (>11 mg/dL o > 1 mg/dL rispetto al range di riferimento)

R: insufficienza renale (CC< 40 mL/min o creat >2 mg/dL)

A: anemia (Hb<10 g/dL o 2 g/dL< range di riferimento)

B: malattia ossea (> 1 lesione osteolitica all’Rx convenzionale)

** Multiple Myeloma Defining Events (plasmocitosi ≥60%, ratio catene leggere libere ≥100, 1 lesione focale ≥ 5 mm alla RMN bacino e rachide)

Tabella 2. Classificazione sec. Durie-Salmon

STADIO	A	B
I	Hb ≥ 10 gr/dl	Hb ≥ 10 gr/dl
	Calcio ≤ 10 mg/dL	Calcio ≤ 10 mg/dL
	Creatinina sierica <2 mg/dL	Creatinina sierica ≥2 mg/dL
	IgG < 5 gr/L	IgG < 5 gr/L
	IgA < 3 gr/L	IgA < 3 gr/L
	BJ < 4 gr/24 ore	BJ < 4 gr/24 ore
II	Assenti i criteri presenti negli stadi I e III Presenti 1 o più dei seguenti: Hb < 8,5 gr/dl Calcio >12 mg/dl Creatinina sierica <2 mg/dl	Assenti i criteri presenti negli stadi I e III Presenti 1 o più dei seguenti: Hb < 8,5 gr/dl Calcio >12 mg/dl Creatinina sierica ≥2 mg/dl
III	Lesioni osteolitiche multiple IgG >7 gr/L IgA >5 gr/L BJ < 12 gr/24 ore Creatinina sierica <2 mg/dL	Lesioni osteolitiche multiple IgG >7 gr/L IgA >5 gr/L BJ < 12 gr/24 ore Creatinina sierica ≥2 mg/dL

Tabella 3. Fattori Prognostici

β2 microglobulina	Indice di massa tumorale e funzionalità renale
-------------------	--

Albumina	Indice di sintesi proteica residua
LDH	Indice di massa tumorale
CITOGENETICA TRADIZIONALE e FISH del(17p) e/o t(4;14) e/o t (14;16)	Clonalità e score prognostico R-ISS

Tabella 4. Frailty score

	SCORE
ETA'	
≤ 75 anni	0
76-80 anni	1
< 80 anni	2
ADL	
> 4	0
≤4	1
IADL	
>5	0
≤5	1
CHARLSON COMORBIDITY INDEX	
≤1	0
≥2	1

SCORE	CATEGORIA
0	Fit
1	Intermediate Fit
≥2	Frail

Tabella 5. Criteri di risposta al trattamento

sCR	CR con FLC ratio normale° e assenza di plasmacellule clonali midollari con immunoistochimica o immunofluorescenza*
CR	Immunofissazione Negativa su siero ed urine e assenza di plasmocitomi e plasmacellule midollari ≤ 5%
VGPR	Riduzione della CM su siero ≥ 90% e/o sulle urine ≤ 100 mg nelle 24 ore
PR	Riduzione CM su siero ≥ 50% e/o riduzione della CM urinaria ≥ 90% o ≤ 200 mg nelle 24 ore
SD	Non risponde ai criteri di sCR, CR, VGPR e PR

Tabella 6. Definizioni di progressione/recidiva di malattia

TIPO DI RECIDIVA	CRITERI DI RECIDIVA
MALATTIA IN PROGRESSIONE O MALATTIA REFRATTARIA	Richiede 1 o più dei seguenti criteri: Incremento rispetto ai valori iniziali ≥ 25% di: • CM sierica (incremento in valore assoluto ≥ 0,5g/dL) • Cm urinaria (incremento in valore assoluto ≥ 0,2g nelle 24 ore) • Solo nei pazienti senza CM sierica o urinaria: la differenza tra le FLC patologiche e non deve presentare un incremento ≥ 10 mg/dL • Plasmacellule midollari ≥ 10% • Comparsa di nuove lesioni ossee o di plasmocitomi dei tessuti molli o aumento di dimensione e volume di lesioni ossee o plasmocitomi pre-esistenti • Comparsa di ipercalcemia (calcemia corretta ≥ 11,5 mg/dL o 2,65 mmol/L) attribuibile solo al MM
RECIDIVA CLINICA	Richiede 1 o più dei seguenti criteri: • Comparsa di nuove lesioni ossee o di plasmocitomi dei tessuti molli • Aumento di dimensione del 50% (almeno 1 cm) e volume di lesioni ossee o plasmocitomi pre-esistenti • Ipercalcemia (calcemia corretta ≥ 11,5 mg/dL o 2,65 mmol/L) • Riduzione dei livelli di Hb di 2 gr/dL • Aumento della Creatina sierica di 177 μmol/l (2 mg/dl)
RECIDIVA DOPO REMISSIONE COMPLETA	Ricomparsa di CM su siero o urine con immunofissazione positiva Presenza di > 5% di plasmacellule midollari Ricomparsa di segni di progressione (nuovi plasmocitomi, lesioni osteolitiche, anemizzazione, aumento della creatinina, ipercalcemia)

5. Monitoraggio PDTA

1. Sarà svolta una valutazione della corretta applicazione del PDTA attraverso una raccolta semestrale dei valori degli indicatori riportati:
2. % di pazienti trattati entro 30 giorni dalla diagnosi/valore atteso $\geq 95\%$
3. % di pazienti in remissioni complete/valore atteso 70%
4. % di pazienti deceduti in terapia di induzione intensiva/valore atteso $<10\%$ fino a 65 aa $<15\%$ >70 aa
5. % di pazienti arruolati in protocolli sperimentali / valore atteso 20%
6. % di pazienti affetti da MM discussi collegialmente /valore atteso 90%
7. % di pazienti in cui è stata eseguita la registrazione AIFA valore atteso 90%.

6. BIBLIOGRAFIA

- Afifi S, Adel NG, Devlin S, et al. Upfront plerixafor plus G-CSF versus cyclophosphamide plus G-CSF for stem cell mobilization in multiple myeloma: Efficacy and cost analysis study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:546–52.
- Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. Apr;14:389–400.
- Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol*. 2010;28:15s [Abstract #8018, ASCO 2010 Annual Meeting].
- Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1782–91.
- Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. 2007a;109:3489–95.
- Avet-Loiseau H. Role of genetics in prognostication in myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007b;20:625–
- Bahlis NJ. Darwinian evolution and tiding clones in multiple myeloma. 2012;120:927–8.
- Barlogie B, van Rhee F, Shaughnessy JD, Jr., 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;112:3122–3125.
- Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371:906–17.
- Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23:6333–8.
- Borggrefe J, Giravent S, Campbell G, et al. Association of osteolytic lesions, bone mineral loss and trabecular sclerosis with prevalent vertebral fractures in patients with multiple myeloma. *Eur J of Radiology*. 2015;84:2269–2274.
- Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once weekly bortezomib in multiple myeloma patients. 2010;116:4745–4753.
- Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with auto- grafting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356:1110–20.
- Cavo M, Beksac M, Dimopoulos M.A., 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). *Blood*. 2016a;128:673.
- Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib–melphalan–prednisone, with or without bortezomib–lenalidomide–dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance

for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Haematol.* 2020;7:e456–68.

- Cavo M, Palumbo A, Zweegman S, et al. Upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial). *J Clin Oncol.* 2016b; p. suppl: Abstract #8000 [ASCO 2016 Annual Meeting].
- Cavo M, Pantani L, Petrucci MT 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;120:9–19.
- Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group (IMWG) consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem-cell transplantation. *Blood* 2011;117:6063–73.
- Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *The Lancet.* 2010;376:2075–2085.
- Chanan-Khan AA, Giralt S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol.* 2010;28:2612–24.
- Dimopoulos M, Chen, C., Spencer, A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2009a;23:2147–2152.
- Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 2019;393:253–64.
- Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol.* 2015;33:657–64.
- Dimopoulos, M.A., Moreau, P., Palumbo, A., 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 *The Lancet Oncol.* 2016a;17:27–38.
- Dimopoulos, M.A., Palumbo, A., Corradini, P., et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016b;128:497–503.
- Dimopoulos MA, Špička I, Quach H, et al. Ixazomib vs placebo as post-induction maintenance therapy in newly diagnosed multiple myeloma (ndmm) patients (pts) not undergoing autologous stem cell transplant (asct): phase 3 tourmaline-MM4 trial. *HemaSphere-* 2020;4:56–57 [Abstract #S200, EHA 2020 25th Congress].
- Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, 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. 2009b;23:1545–1556.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. 2008;111:785–89.
- Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. 2009;23:215–224.
- Durie BG, Harousseau JL, San-Miguel J, et al, for the International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006; 20:1467–73.
- Durie, B.G.M., Hoering, A., Abidi, M.H., et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017;389:519–527.
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. 1975;36:842-854.
- Engelhardt, M., Dold, S.M., Ihorst, G., et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica.* 2016;101:1110–9.
- Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380:2104–15.

- Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *The Lancet*. 2007;370:1209–18.
- Fayers PM, Palumbo A, Hulin C. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;118:1239–1247.
- Gay F, Cerrato C, Petrucci MT, et al. Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diagnosed myeloma according to risk status: Results from the forte trial. *J Clin Oncol*. 2019;37: Abstract #8002 [ASCO 2019 Annual Meeting].
- Gay F, Engelhardt M, Terpos E, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European myeloma network guidelines and future perspectives. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;103:197–211.
- Gay F, Larocca A, Wijermans P, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;117:3025–31.
- Gay F, Oliva S, Petrucci MT, 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. *The Lancet Oncology*. 2015;16:1617–29.
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Clinical implications of t(11;14) (q13;q32), t(4;14) (p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 106:2837–2840.
- Giaccone L, Storer B, Patriarca F et al. Long term follow up of a comparison of non-myeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;117:6721–6727.
- Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP, 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 Radiology*. 2009;38:225–236.
- Greipp PR, San-Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23:3412–20.
- Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev. Cancer*. 2007;7:585–98.
- Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010;28:1606–1610.
- Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27:3664–70.
- Jakubowiak AJ, Dytfield D, Griffith KA, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;120:1801–09.
- Kapoor P, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013;31:4529–35.
- Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia*. 2011;25:689–96.
- Kastiris 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;28:2402–3.
- Kastiris E, Terpos E, Moulopoulos L, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;27:947–53.
- Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. Treatment for high-risk smoldering myeloma. *N Engl J Med*. 2013;369:1762–5.
- Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Björkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol*. 2007;25:1993–9.
- Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:175–87.
- Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2016;17:e328–e346.

- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21–33.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. 2009;23:3–9.
- Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Mono-clonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood.* 2009;113:5412–5417.
- 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. 2013;27:941–46.
- Lee, S.J., Richardson, P.G., Sonneveld, P., et al. Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high-dose dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the APEX study. *Br J Haematol.* 2008;143:511–519.
- Lokhorst, H.M., Plesner, T., Laubach, J.P., et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373:1207–1219.
- Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373:621–31.
- Lonial, S., Weiss, B.M., Usmani, S.Z., et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet.* 2016;387:1551–1560.
- Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. 2014;123:3073–79.
- Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2020;395:132–41.
- Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2018;378:518–28.
- Mateos MV, Oriol, A., Martínez-López, J, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood.* 2012;120:2581–2588.
- McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2017;10;35:3279–89.
- McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al, for the IFM Investigators. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1770–81.
- Mina R, Lonial S. Is there still a role for stem cell transplantation in multiple myeloma? *Cancer.* 2019;125:2534–43.
- Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood.* 2015;125:3076–84.
- Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet.* 2019;394:29–38.
- Moreau P, Masszi, T., Grzasko, N. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374:1621–1634.
- Moreau P, San-Miguel J, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv52–61.
- Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 1995;13:251–6.
- Nanni C, Zamagni E, Versari A, et al. Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET Use). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;43:414–421.
- Paiva B, Gutierrez NC, Rosinol L, et al, for the GEM (Grupo Español de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Groups. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. 2012;119:687–91.
- Paiva B, Vidriales MB, Cervero J, et al, for the GEM (Grupo Español de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Groups. Multiparameter flow cytometric remission is the most

relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. 2008;112:4017–23.

- Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006;367:825–831.
- Palumbo A., Bringhen S., Larocca A., et al. Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib-Thalidomide Compared With Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: Updated Follow-Up and Improved Survival. *J Clin Oncol*. 2014a;32:634–640.
- Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008;112:3107–14.
- Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125:2068–2074.
- Palumbo A, Cavallo F, Gay F. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014b;371:895–905.
- Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754–66.
- Palumbo A, Hajek R, Delforge M. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1759–69.
- Pianko MJ, Terpos E, Roodman GD, et al. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5888–5897.
- Princewill K, Kyere S, Awan O, et al. Multiple myeloma lesion detection with whole body CT versus radiographic skeletal survey. *Cancer Invest*. 2013;31:206–211.
- Puig N, Sarasquete ME, Balanzategui A, et al. Critical evaluation of ASO RQ-PCR for minimal residual disease evaluation in multiple myeloma. A comparative analysis with flow cytometry. *Leukemia*. 2014;28:391–97.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncol*. 2014;15:e538–e548.
- Rajkumar, S.V., Jacobus, S., Callander, N., et al. A Randomized Phase III Trial of Lenalidomide Plus High-Dose Dexamethasone Versus Lenalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (E4A03): A Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood*. 2006;108: Abstract #799 [ASH 2006 48th Meeting].
- Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011; 365:474–75.
- Rawstron AC, Child JA, de Tute RM, 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;31:2540–47.
- Richardson, P.G., Sonneveld, P., Schuster, M.W., et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007a;110:3557–60.
- Richardson, P.G., Sonneveld, P., Schuster, M.W., et al. (2007b) Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007b;137:429–35.
- Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*. 2009;23:435–41.
- San-Miguel, J.F., Dimopoulos, M.A., Stadtmauer, E.A., et al. (2011) Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Clin Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2011;11:38–43.
- San-Miguel, J.F., Hungria, V.T.M., Yoon, S.-S., et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *The Lancet Oncol*. 2014;15:1195–1206.
- San-Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359:906–17.
- San-Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent Overall Survival Benefit and No Increased Risk of Second Malignancies With Bortezomib-Melphalan-Prednisone Versus Melphalan-Prednisone in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2013a;31:448–55.

- San-Miguel, J., Weisel, K., Moreau, P., 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. *The Lancet Oncol.* 2013b;14:1055–1066.
- Siontis B, Kumar S, Dispenzieri A, 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.
- Song MK, Chung JS, Lee JJ, 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;165:777–785.
- Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, 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.* 2012b;30:2946–55.
- Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: Results of the BMT CTN 0702 trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:589–97.
- Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2009;82:426–32.
- Stewart, A.K., Rajkumar, S.V., Dimopoulos, M.A., et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372:142–52.
- Terpos E, Berenson J, Raje N, et al. Management of bone disease in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol.* 2014;7:113–25.
- Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. 2015;100:1254–1266.
- Terpos E, Moulopoulos LA, Dimopoulos MA. Advances in imaging and the management of myeloma bone disease. *J Clin Oncol.* 2011;29:1907–15.
- Tirumani SH, Sakellis C, Jacene H, et al. Role of FDG-PET/CT in extramedullary multiple myeloma: correlation of FDG-PET/CT findings with clinical outcome. *Clin Nucl Med.* 2016;41:e7–e13.
- Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood.* 2013;121:1819–1823.
- Usmani, S.Z., Weiss, B.M., Plesner, T., et al. (2016) Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(1):37–44.
- van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. 2007;92:1399–406.
- Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood.* 2020;136:936–45.
- Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood.* 2008;112:4445–51.
- Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy pre- cedes multiple myeloma in most patients. 2009;113:5418–5422.
- Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol.* 2010;28:3160–6.
- Wolf MB, Murray F, Kilik K, 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;83:1222–1230.
- Zamagni E, Nanni C, Gay F, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT focal, but not osteolytic, lesions predict the progression of smoldering myeloma to active disease. 2016;30:417–422.
- Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, 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. 2007;92:50–55.
- Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood.* 2011;118:5989–5995.

- Zhou Y, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. The molecular characterization and clinical management of multiple myeloma in the post-genome era. 2009;23:1941–1956.

<u>GRUPPO DI LAVORO</u>		
Redazione	Dott. Massimo Gentile	U.O.C. Ematologia A.O. Annunziata - CS
	Dott.ssa Enrica A. Martino	
Revisione e Approvazione	Dott. Bruno Martino Dott.ssa Iolanda D. Vincelli	U.O.C. Ematologia G.O.M. Bianchi Melacrino Morelli - RC
	Dott. Luciano Levato Dr Eugenio Piro	U.O.C. Ematologia A.O. Pugliese Ciaccio - CZ
	Prof. Marco Rossi	U.O.C. Oncologia Mater Domini - CZ
	Dott. Massimo Martino	U.O.C. CTMO G.O.M. Bianchi Melacrino Morelli - RC
Referente tecnico regionale	Dott. Antonino Iaria	Dipartimento Salute Settore 6: <i>Programmazione dell'Offerta Ospedaliera e Sistema dell'Emergenza-Urgenza</i>