



Regione Toscana



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Linee di indirizzo sul Mieloma Multiplo

(aggiornamento 8 Agosto 2018)

a cura Gruppo di Lavoro Regionale per l'appropriatezza prescrittiva
sull'Ematologia:

Alberto Bosi - AOU Careggi

Monica Bocchia - AOU Senese

Mario Petrini - AOU Pisana

Simone Santini, Sabrina Moretti - Azienda USL Toscana Centro

Enrico Capochiani - Azienda USL Toscana Nord Ovest

Sergio Bracarda, Ubaldo Occhini - Azienda USL Toscana Sud Est

Il mieloma multiplo (MM) rappresenta l'1% di tutti i tumori e il 10% di quelli ematologici. E' caratterizzato dalla proliferazione clonale incontrollata di plasmacellule che si accumulano nel midollo osseo e che producono elevate quantità di immunoglobuline monoclonali (componente M). I segni e sintomi della malattia, secondo i criteri CRAB, includono: ipercalcemia; insufficienza renale (clearance della creatinina <40mL/min); anemia e comparsa di lesioni ossee. Il MM è destinato a progredire nel tempo e i pazienti, dopo la prima linea di trattamento, vanno incontro a inevitabili recidive. A seconda della risposta alla terapia, il MM è classificato dall'International Myeloma Working Group (IMWG) come segue:

- MM recidivato: MM che va in progressione dopo almeno 60 giorni dall'ultimo trattamento (dopo almeno una risposta) e che necessita dell'inizio di una terapia di salvataggio;
- MM refrattario: MM con assenza di almeno una risposta alla terapia o con progressione durante il trattamento oppure entro 60 giorni da questo; il MM è definito refrattario primitivo se è stato trattato con più linee di terapia, ma con assenza di almeno una risposta a tutte le terapie;
- MM recidivato-refrattario: MM recidivato che risulta refrattario alla terapia di salvataggio e che pertanto necessita di una nuova terapia di salvataggio.

La stadiazione del MM secondo l'International Staging System identifica tre categorie di rischio, stadio I, II e III, cui corrisponde una sopravvivenza mediana di 62, 44 e 21 mesi, rispettivamente. In Italia la prevalenza di MM è di 40/100.000 abitanti e l'incidenza è di 8 nuovi casi ogni 100.000 abitanti.

Il trattamento di prima scelta per la prima linea di trattamento del MM è il trapianto di midollo, preceduto da un trattamento di induzione a base di bortezomib o di talidomide. In caso di non eleggibilità al trapianto, le terapie includono inibitori del proteosoma (bortezomib, carfilzomib) e agenti immunomodulanti (talidomide, lenalidomide, pomalidomide), variamente combinati tra loro e/o con chemioterapici convenzionali (es. ciclofosfamide, doxorubicina, melfalan) e/o con cortisonici (desametasone, prednisone) e/o con Ac monoclonali (daratumumab, elotuzumab). La scelta del trattamento per le recidive deve tenere in considerazione la possibilità del ritrattamento col precedente regime a schema fisso. Secondo l'IMWG, in caso di progressione (recidiva) dopo oltre sei mesi di PFS dal trattamento più recente, è possibile ripetere l'ultima terapia. Secondo raccomandazioni Europee è possibile in caso di intervallo di tempo libero da trattamento superiore a un anno. Il cambio di terapia è sempre raccomandato in caso di scarsa risposta, scarsa tolleranza, refrattarietà o rapida recidiva dopo l'ultimo trattamento effettuato.

1

**Paziente trapiantabile
(<70 aa)
(FISH-PC)**



VTD
(4-6 cicli)

Se neuropatia grado >2



VCD o Vel/dex
(4-6 cicli)

Se <PR dopo 3 cicli



VCD o Vel/dex
(max. altri 3 cicli)



Mobilizzazione CSSP:
EDX 2 g/m²+GCSF



I Autotrapianto
Mel 200 mg/m²
(1 mese da Mobilizzazione)



2

Rivaluta
MRD + PET-TC



Il Autotrapianto (opzionale)
Mel 200 mg/m²
(3-6 mesi da I Auto; se <65 aa e: <CR MRD neg
e/o PET-CT pos, o alto rischio)

Rivaluta
MRD + PET-TC



Valutazione citofluorimetrica
presso centri di riferimento (alla diagnosi e post trapianti)

Mantenimento
Revlimid
(se <CR MRD neg):

Valutare
protocolli
sperimentali

VTD= velcade, talidomide,desametasone

VCD= velcade, ciclofosamide, desametasone

FISH= ibridizzazione molecolare in situ su plasmacellule separate da aspirato midollare

MRD= malattia minima residua con citofluorimetria o molecolare

Rischio standard= ISS1-2, LDH normale, assenza alterazioni citogenetiche

Alto rischio= ISS 3, LDH alterato, alterazioni citogenetiche alto rischio

(del 17p,t 4;14, t 14;16, t 14;20)

3

**Paziente non trapiantabile
(>70 aa)
(FISH-PC)**



VMP (9 cicli):
(se malattia aggressiva, alto rischio, IRA)

REV-dex: solo paziente non trasportabile in struttura DH o se malattia a rischio standard o in situazioni in cui non ci sono condizioni tali per cui è raccomandato o è controindicato schema VMP

NON - Più del 30% dei pazienti totali

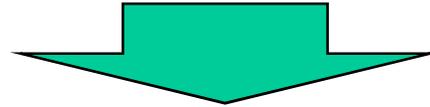
Rischio standard= ISS1-2, LDH normale, assenza alterazioni citogenetiche

Alto rischio= ISS 3, LDH alterato, alterazioni citogenetiche alto rischio (del 17p,t 4;14, t 14;16, t 14;20)

4

Paziente ricaduto-1 recidiva

Ripetere FISH



Dopo 1° Auto

Se >18 mesi PFS,
basso rischio



4 VTD+
II Auto +
mantenimento
Rev dex



Se <18 mesi PFS /
o alto rischio e
no Rev- mantenimento precedente



Dara-Rd o KRd ,
DaraVD(se Rev precedente)

Se <60 anni, Fit,



alloBMT

Dopo Rev Dex

(opzioni terapeutiche previsione di outcome)

Dara-Vd (PFS 26.2 mesi se <1 linea)*

Kd (PFS 19 mesi)*

BendaVd (PFS 10 mesi)

V-caelyx (PFS 9.3 mesi)

Vd (PFS 6.5 mesi)

Dara (PFS 4 mesi ma se PR >15 mesi)*

Dopo VMP

FILTRO
FITNESS



VALUTARE
TEMPI e
QUALITA'
RICADUTA

*(opzioni terapeutiche
e previsione di outcome)*

Dara-Rd (PFS NR a 36 mesi)*

KRd (PFS 26.3 mesi)*

Elo-Rd (PFS 19.4 mesi)*

Kd (PFS 15.6)*

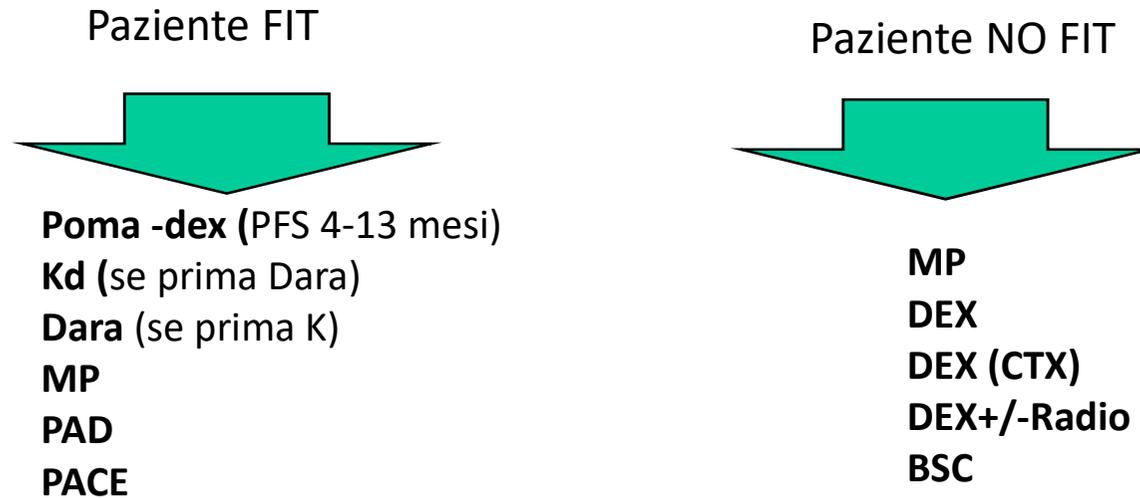
Rd (PFS 13.4 mesi)

Vd (PFS 6.5 mesi)

***PAZIENTI SELEZIONATI
(decisione collegiale)**

Paziente ricaduto -2 recidiva

Terapia farmacologica
Decisione Collegiale



Considerazioni generali in recidiva:

- se paziente fragile non riesce a venire in DH terapia orale (revlimid, pomalidomide,);
- se ricaduta biochimica , malattia non aggressiva Elo-Rd o Rd
- se malattia aggressiva o alto rischio: DARA-RD, Dara Vd, KRD
- se insufficienza renale: Dara, Kd o KRD con revlimid aggiustato, Elo Rd con revlimid aggiustato

VTD= velcade, talidomide,desametasone

VCD= velcade, ciclofosfamide, desametasone

FISH= ibridizzazione molecolare in situ su plasmacellule separate da aspirato midollare

MRD= malattia minima residua con citofluorimetria o molecolare

Rischio standard= ISS1-2, LDH normale, assenza alterazioni citogenetiche

Alto rischio= ISS 3, LDH alterato, alterazioni citogenetiche alto rischio (del 17p,t 4;14, t 14;16, t 14;20)

Oltre la III linea

Tutte le linee farmacologiche successive alla II devono essere obbligatoriamente decise in maniera collegiale