

## Terapia del Mieloma Multiplo

**M. T. Petrucci, F. Fazio**

### **Principi generali**

Gli importantissimi progressi terapeutici, ottenuti sia grazie a una più approfondita conoscenza della biologia della patologia<sup>1-3</sup> che alla possibilità di utilizzare nuove molecole per il trattamento dei pazienti affetti da Mieloma Multiplo (MM), hanno indubbiamente modificato la prognosi di questa malattia prolungando in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti fino a 8-10 anni<sup>4</sup>. Tuttavia, al momento, non è ancora possibile parlare di guarigione. Generalmente la storia terapeutica dei pazienti affetti da MM viene divisa in tre ere: la prima a partire dagli anni sessanta quando si iniziò ad utilizzare il melfalan da solo o in associazione con il prednisone; la seconda negli anni ottanta con l'avvento del trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (ASCT), trattamento riservato ai pazienti più giovani senza comorbidità e la terza era dal 1999 quando sono stati introdotti nuovi farmaci come immunomodulanti, a partire dalla talidomide e dalla lenalidomide<sup>5</sup>, e l'inibitore del proteasoma di prima generazione, bortezomib<sup>6</sup>. Successivamente il panorama terapeutico si è ampliato con l'impiego degli inibitori del proteasoma di seconda generazione, carfilzomib e ixazomib<sup>7</sup>, l'analogo della talidomide pomalidomide<sup>8</sup>, gli anticorpi monoclonali come elotuzumab e daratumumab<sup>9</sup> e altri farmaci e combinazioni di farmaci che sempre più vengono testati come possibili ulteriori evoluzioni del trattamento del MM<sup>10-13</sup>.

Dato il notevole aumento delle opzioni terapeutiche disponibili per i pazienti con MM, una delle principali sfide per il clinico è decidere quali farmaci usare e in quale ordine e/o combinazione<sup>14, 15</sup>. La terapia di combinazione, che utilizza farmaci di diverse classi con meccanismi d'azione distinti e sinergici, viene sempre più utilizzata nell'intento di indurre una risposta più profonda duratura e ridurre il rischio di sviluppare resistenza ai farmaci<sup>16, 17</sup>. Tuttavia, quando si prendono decisioni terapeutiche, è importante considerare i fattori correlati al paziente (ad es. età, comorbidità e eleggibilità al ASCT), i fattori correlati alla malattia (ad es. citogenetica, *tumor burden* e aggressività della malattia) e, nel caso di pazienti in recidiva, le terapie precedentemente eseguite (cioè il numero di precedenti linee terapeutiche, il tipo di molecola utilizzata, la risposta e la tollerabilità a terapie precedenti e la durata della risposta ottenuta)<sup>14, 16, 18-20</sup>. La possibile tossicità indotta dai farmaci è un aspetto molto importante considerando che la terapia multi-farmaco intensiva richiesta per raggiungere una maggiore profondità di risposta può provocare una significativa tossicità correlata al trattamento, tale da richiederne l'interruzione. Inoltre, l'obiettivo primario del trattamento può differire se siamo di fronte ad un paziente con una malattia di nuova diagnosi piuttosto che con una malattia in recidiva/refrattaria, cosa che può influenzare la scelta del regime farmacologico da utilizzare.

### ***Trattamento del MM di nuova diagnosi – pazienti eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche***

L'attuale paradigma di trattamento per i pazienti affetti da MM di nuova diagnosi eleggibili per l'ASCT è costituito da 4 fasi: induzione pre-trapianto, trapianto, consolidamento e mantenimento post-trapianto<sup>21</sup>. Il trattamento di induzione consiste generalmente in 4-6 cicli di immunochimioterapia con l'obiettivo di ottenere un rapido controllo della malattia, migliorarne i sintomi e consentire la successiva raccolta di cellule staminali da sangue venoso periferico. Durante gli anni '90 lo schema VAD (vincristina, doxorubicina e desametasone), basato sulla sola chemioterapia, era il regime di induzione maggiormente utilizzato<sup>22</sup>. Con l'introduzione della talidomide e del bortezomib lo schema di induzione al momento approvato in Italia per questa categoria di pazienti è il VTd (Bortezomib, Talidomide e Desametasone) che è stato valutato in numerosi studi randomizzati dimostrando una efficacia e durata di risposte migliori rispetto agli schemi di controllo<sup>23, 24</sup>. Numerosi studi in corso stanno valutando altre combinazioni di farmaci quali inibitori del proteasoma e immunomodulanti di seconda e terza generazione in associazione o meno agli anticorpi monoclonali. Anche se in precedenza si pensava che una efficace terapia di combinazione dovesse essere impiegata solo nel caso di malattia in recidiva, attualmente si ritiene che il suo utilizzo precoce in prima linea possa aumentare le possibilità di ottenere una risposta profonda e duratura, con risultati migliori a lungo termine. Ciò si basa sull'ipotesi che un trattamento efficace in una fase precoce di malattia può aumentare la probabilità di eradicare la maggior parte, o addirittura tutti, i subcloni del MM<sup>25</sup>. Inoltre, i pazienti hanno maggiori probabilità di presentare comorbidità e quindi complicanze correlate alla malattia e al trattamento nelle

successive linee di terapia con conseguente incapacità di tollerare combinazioni di farmaci più potenti. Pertanto, l'uso precoce di schemi terapeutici che si basano sulla combinazione di più farmaci aumenta l'efficacia e la probabilità di una risposta profonda e duratura<sup>25</sup>. Sebbene siano necessari ulteriori studi per determinare il beneficio dei moderni regimi di trattamento di combinazione in prima linea di terapia, si prevede che essi possano migliorare le risposte e l'andamento della malattia a lungo termine<sup>26</sup> e quindi di sostituire lo schema VTd come terapia di induzione. Il regime di condizionamento standard prima del trapianto autologo è quello con melfalan (HDM) somministrato per via endovenosa ad una dose di 200 mg/m<sup>2</sup>. In passato sono stati utilizzati dosaggi più bassi di melfalan (140, 70 e 100 mg/m<sup>2</sup>) e dosaggi più elevati (7 gr/m<sup>2</sup>) che tuttavia non sono stati confrontati in modo prospettico<sup>27</sup>. Altri regimi di condizionamento, compresi i nuovi farmaci, sono stati finora valutati solo in studi a braccio singolo<sup>28</sup>. Data l'efficacia e il profilo di tossicità favorevole di HDM, questo regime rimane tutt'ora lo standard terapeutico. Il consolidamento è un approccio comunemente adottato dopo il trapianto autologo per migliorare la profondità della risposta ottenuta. È una procedura molto utilizzata in Europa, ma non è stata ancora approvata in Italia a causa di risultati discordanti ottenuti negli studi randomizzati<sup>29, 30</sup>. La fase successiva consiste nell'impiego di una terapia di mantenimento che ha l'obiettivo di prolungare la durata della remissione senza influire sulla qualità della vita dei pazienti. Al momento in Italia i farmaci approvati con questa indicazione sono la talidomide e la lenalidomide<sup>31</sup>. Quest'ultima è, di gran lunga, la più utilizzata perché meglio tollerata per l'assenza di neurotossicità indotta invece dalla talidomide.

### ***Trattamento del MM di nuova diagnosi – pazienti non elegibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche***

I criteri di non elegibilità alla terapia ad alte dosi e trapianto autologo non sono ben definiti, ma si ritiene che l'uso di misurazioni strutturate del *performance status* o di un indice di fragilità, piuttosto che della semplice età, rappresentino strumenti più appropriati per determinare il miglior approccio terapeutico per i pazienti più anziani affetti da MM<sup>19, 32</sup>. Tuttavia, anche per questa categoria di pazienti, l'obiettivo del trattamento iniziale è quello di ottenere la risposta più profonda possibile senza però indurre una tossicità che comprometta la qualità di vita o che determini riduzione della sopravvivenza. Infatti, in questa categoria di pazienti una maggiore intensità di trattamento non si traduce necessariamente in una migliore efficienza di cura. Questi risultati sottolineano ulteriormente la necessità di terapie attive ed efficaci per i pazienti più anziani e, allo stesso tempo, richiedono ulteriori studi per bilanciare gli effetti collaterali e il peso del trattamento, che sono più accentuati in questa popolazione.

Le combinazioni di melfalan e prednisone più talidomide o bortezomib (MPT e MPV, rispettivamente) sono state approvate nel 2009 anche in Italia e raccomandate dalle linee guida internazionali (EMN, ESMO, IMWG) per il trattamento di pazienti non elegibili per ASCT<sup>33-35</sup>. A queste due opzioni terapeutiche si è poi aggiunto nel 2015 lo schema Rd (lenalidomide e desametasone) che al momento viene preferito al MPT a causa della neurotossicità indotta dalla talidomide.

### ***Trattamento dei pazienti recidivati o refrattari***

Per identificare il trattamento idoneo in caso di recidiva/progressione nel MM, è necessario prendere in considerazione una serie di fattori prima di iniziare la terapia<sup>36-38</sup>. Molti fattori influenzano la decisione o la scelta

della terapia di salvataggio, come il tipo di schema terapeutico utilizzato in prima linea (le linee guida suggeriscono di utilizzare una molecola diversa da quella utilizzata precedentemente), l'età del paziente (ad esempio, se è ancora eleggibile per un secondo ASCT), la durata della risposta a una precedente induzione o ASCT, gli effetti collaterali residui dai trattamenti precedenti (ad esempio, neuropatia periferica), comorbidità (ad es. va fatta attenzione all'uso di lenalidomide nella compromissione della funzione renale o di carfilzomib nell'insufficienza cardiaca) o presenza di alterazioni citogenetiche, come la delezione del cromosoma 17, che permette di definire il paziente ad alto rischio citogenetico, caratteristica predittiva di una risposta di breve durata anche alla chemioterapia ad alte dosi seguita da un doppio ASCT<sup>39, 40</sup>. Negli ultimi anni, nuovi farmaci e schemi di trattamento sono stati proposti per i pazienti recidivati o refrattari<sup>41</sup>. Due schemi di trattamento basati sull'utilizzo dell'anticorpo monoclonale anti-CD38 (Daratumumab) hanno mostrato efficacia in questo setting di pazienti con buon profilo di tollerabilità e sicurezza: daratumumab-lenalidomide-desametasone (DRd) e daratumumab-bortezomib-desametasone (DVd). Ulteriori alternative considerate efficaci in termini di risposta e sicure in termini di tossicità, basate sempre su combinazioni di più farmaci, comprendono: carfilzomib-lenalidomide-desametasone (KRd); ixazomib-lenalidomide-desametasone (IRd); elotuzumab-lenalidomide-desametasone (ERd).

Sono in corso numerosi studi per valutare l'efficacia e la sicurezza della immunoterapia: nello specifico, anticorpi coniugati con farmaci citotossici che si legano a specifiche proteine espresse sulla superficie delle cellule patologiche come il B-cell maturation antigen (BCMA); anticorpi bispecifici che sono in grado

di legarsi contemporaneamente a due diversi antigeni di superficie sulla plasmacellula e sul linfocita T attivando la risposta immunitaria contro le cellule patologiche e la terapia cellulare con *chimeric antigen receptor T cells* (CAR-T) dirette verso diversi antigeni di superficie della plasmacellula. Altri farmaci valutati in studi prospettici, ma attualmente non in indicazione per la recidiva di malattia in Italia, comprendono il venetoclax, inibitore orale della proteina anti-apoptotica bcl-2, che sembra avere attività come farmaco singolo in pazienti con MM che presentano la traslocazione (11; 14)<sup>42</sup>. L'altro anticorpo anti CD38 isatuximab<sup>43</sup>, il selinexor<sup>44</sup> e la molecola LGH-447 (un inibitore della pan PIM chinasi)<sup>45</sup>.

In conclusione possiamo affermare che la prognosi dei pazienti affetti da MM, negli ultimi anni, è decisamente migliorata grazie alla possibilità di utilizzare molecole sempre più attive e numerose che tuttavia al momento non ci consentono ancora di parlare di guarigione. È possibile però essere ottimisti considerando i tanti farmaci e combinazioni di essi che ci aspettiamo di poter utilizzare nei prossimi anni.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 1067-76.
2. Egan JB, Shi C-X, Tembe W, et al. Whole-genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides. *Blood* 2012; 120: 1060-66.
3. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun* 2014; 5: 2997.
4. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014; 28: 1122-8.
5. Mitsiades CS, Chen-Kiang S. Immunomodulation as a therapeutic strategy in the treatment of multiple myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88 (Suppl 1): S5-S13.
6. Cao B, Li J, Mao X. Dissecting bortezomib: development, application, adverse effects and future direction. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 3190-200.
7. Gandolfi S, Laubach JP, Hideshima T, Chauhan D, Anderson KC, Richardson PG. The proteasome and proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Cancer Metastasis Rev* 2017; 36: 561-84.
8. Hoy SM. Pomalidomide: A Review in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Drugs* 2017; 77: 1897-908.
9. Varga C, Maglio M, Ghobrial IM, Richardson PG. Current use of monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2018; 181: 447-59.
10. Abramson HN. The Multiple Myeloma Drug Pipeline-2018: A Review of Small Molecules and Their Therapeutic Targets. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18: 611-27.
11. Martin T, Huff CA. Multiple Myeloma: Current Advances and Future Directions. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019; 19: 255-63.
12. Jelinek T, Paiva B, Hajek R. Update on PD-1/PD-L1 Inhibitors in Multiple Myeloma. *Front Immunol* 2018; 9: 2431.
13. Ma T, Shi J, Liu H. Chimeric antigen receptor T cell targeting B cell maturation antigen immunotherapy is promising for multiple myeloma. *Ann Hematol* 2019; 98: 813-22.
14. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist* 2014; 19: 829-44.
15. Nooka A, Lonial S. Sequential or combination therapy for multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2012; 5: 533-45.
16. Larsen JT, Kumar S. Evolving paradigms in the management of multiple myeloma: novel agents and targeted therapies. *Rare Cancers Ther* 2015; 3: 47-68.
17. Choudhry P, Galligan D, Wiita AP. Seeking Convergence and Cure with New Myeloma Therapies. *Trends Cancer* 2018; 4: 567-82.

18. Cornell RF, Kassim AA. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 479-91.
19. 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: 2068-74.
20. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016; 127: 2955-62.
21. Gay F, Engelhardt M, Terpos E, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica* 2018; 103: 197-211.
22. M Attal, J L Harousseou, A M Stoppa, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-7.
23. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pre-transplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012; 120: 1589-96.
24. 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. *Lancet* 2010; 376: 2075-85.
25. Landgren O, Iskander K. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. *J Intern Med* 2017; 281: 365-82.
26. Goldschmidt H, Ashcroft J, Szabo Z, Garderet L. Navigating the treatment landscape in multiple myeloma: which combinations to use and when? *Ann Hematol* 2019; 98: 1-18.
27. CM Segeren, P Sonneveld, B van den Holt, et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood* 2003; 101: 2144-51.
28. Shah N, Callander N, Ganguly S, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1155-66.
29. Sonneveld P, Beksac M, van der Holt B, et al. Consolidation Followed By Maintenance Therapy Versus Maintenance Alone in Newly Diagnosed, Transplant Eligible Patients with Multiple Myeloma (MM): A Randomized Phase 3 Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *ASH* 2016; 128: 242.
30. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, 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.
31. Celgene Ltd. Revlimid (lenalidomide): summary of product characteristics. 2017.
32. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/000717/WC500056018.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf) 31.
33. Salazar AS, Recinos LM, Mian HS, et al. Geriatric Assessment and Frailty Scores Predict Mortality in Myeloma: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019; 19: 488-96.e6.
34. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al. European Myeloma Network. *European*

- myeloma network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99: 232-42.
35. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 4): iv52-iv61.
  36. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 587-600.
  37. Chim CS, Kumar SK, Orłowski RZ, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia* 2018; 32: 252-62.
  38. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017: 508-17.
  39. Cetani G, Boccadoro M, Oliva S. A look at treatment strategies for relapsed multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18: 735-50.
  40. Haraousseau J-L, Avet-Loiseau H, Attal M, et al. Achievement of at least very good partial response is a simple and robust prognostic factor in patients with multiple myeloma treated with high-dose therapy: long-term analysis of the IFM 99-02 and 99-04 trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5720-6.
  41. Gaballa S, Saliba RM, Srour S, et al. Outcomes in patients with multiple myeloma with TP53 deletion after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Am J Hematol* 2016; 91: 10.
  42. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol* 2019; 37 Suppl 1: 62-5.
  43. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood* 2017; 130: 2401-9.
  44. Ghobrial I, Cruz CH, Garfall A, et al. Immunotherapy in Multiple Myeloma: Accelerating on the Path to the Patient. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019; 19: 332-44.
  45. Syed YY. Selinexor: First Global Approval. *Drugs* 2019; 79: 1485-94.
  46. Ramakrishnan VG, Kumar SK. Inhibitors of the Cyclin-Dependent Kinase and PIM Kinase Pathways in the Treatment of Myeloma. *Cancer J* 2016; 22: 7-11.

Dott.ssa Maria Teresa Petrucci  
 Dott.ssa Francesca Fazio  
 Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico  
 Umberto I, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza:  
 petrucci@bce.uniroma1.it