

ONCOEMATOLOGIA NELL'ANZIANO: IL MIELOMA MULTIPLO

M. Boccadoro, A. Pileri

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

Il mieloma multiplo è una neoplasia della linea B linfocitaria, la cui età di incidenza è intorno ai 65-70 anni¹. La sopravvivenza mediana è di circa 3 anni con la terapia convenzionale mentre risulta prolungata a circa 5 anni con le terapie ad alte dosi^{2, 3}.

L'età è uno dei criteri discriminanti per la scelta della terapia più idonea. Vi è ormai accordo che tutti i pazienti giovani debbano essere avviati a terapie ad alte dosi, mentre tali terapie risultano più difficilmente applicabili a pazienti anziani in cui spesso si associano altre patologie. E' però difficile definire cosa si intenda per paziente anziano. Infatti, su casistiche selezionate, terapie ad alte dosi sono state applicate anche a pazienti fino a 70 anni di età con risultati del tutto paragonabili a quelli ottenuti in pazienti più giovani⁴. Tuttavia si può affrontare il problema in modo inverso, cercando di definire cosa si intenda per paziente giovane valutando l'età mediana dei pazienti inseriti in una serie di studi sulle alte dosi. In generale in questi studi l'età mediana è inferiore a 50 anni: 231 pazienti con età mediana di 50 anni sono stati trattati con trapianto autologo dal gruppo di Barlogie³, 63 pazienti con età mediana di 44 anni sono stati trattati da Fermand⁵, e 334 pazienti con età mediana di 49 anni sono stati iscritti nel Registro Europeo⁶. L'unica eccezione è lo studio randomizzato francese di Attal, che ha arruolato 100 pazienti avviati ad una procedura trapiantologica e la cui età mediana era di 57 anni; il 42% dei pazienti di età compresa tra 60 e 65 anni però non è riuscito a completare l'iter terapeutico previsto a causa dell'elevata tossicità². Nel nostro centro negli ultimi 4 anni sono stati 37 i pazienti affetti da mieloma multiplo avviati al trapianto autologo: 34 (92%) di età inferiore a 55 anni e 3 (8%) di età compresa tra i 55 e i 70 anni. Dall'insieme di questi dati si può dunque concludere che nel mieloma multiplo, al di fuori di singoli pazienti selezionati, per anziani si debbano intendere pazienti con età superiore ai 55 anni.

I pazienti giovani vengono attualmente avviati a terapie ad alte dosi, anche se è ancora da definire quali sottogruppi di pazienti maggiormente beneficino di queste procedure ed ancora debba essere eseguito uno studio prospettico su grandi numeri e sulla base di nuovi parametri prognostici⁷. Al contrario non è ancora definito quale sia il miglior trattamento per il paziente anziano. Sempre dall'analisi dei dati della letteratura risulta che oltre i 70 anni il golden standard per ora rimane la terapia convenzionale, che si è dimostrata efficace nel 50% dei pazienti anziani con una buona tollerabilità e un allungamento della sopravvivenza. E' quindi evidente che la fascia di età più critica è quella compresa fra i 55 ed i 70 anni in cui è necessario definire nuove strategie terapeutiche più efficaci del trattamento convenzionale ma meno tossiche dei trattamenti ad alte dosi riservati ai pazienti giovani.

Alla fine degli anni ottanta la disponibilità di fattori di crescita emopoietici ha permesso la mobilitazione nel sangue periferico di un'elevata quantità di cellule progenitrici dal midollo emopoietico (denominate Peripheral Blood Progenitor Cells,

PBPC)⁸. Queste cellule possono essere raccolte, conservate a 4°C o in azoto liquido e reinfuse dopo terapie con Melphalan ad alte dosi. Grazie al supporto di PBPC il periodo di mielosoppressione si è decisamente ridotto: la granulocitopenia durava mediamente quattro settimane dopo alte dosi senza supporto, circa tre settimane dopo terapia ad alte dosi e trapianto di midollo ed infine meno di due settimane dopo alte dosi e supporto di PBPC. Inoltre la mortalità del trapianto è scesa a meno del 2%. Le PBPC sono risultate una valida alternativa al midollo osseo per una serie di vantaggi: assenza di anestesia generale, procedura meno invasiva, possibilità di raccolta anche in casi di midolli fibrotici e una significativa minore durata della pancitopenia in seguito alla reinfusione. Il più rapido recupero ematopoietico risulta in un minor uso di antibiotici ev, in un minor fabbisogno trasfusionale e infine una riduzione del periodo di ospedalizzazione. Quindi l'uso delle PBPC oltre ad un beneficio clinico si associa ad un vantaggio economico⁹.

L'uso delle PBPC ha consentito di estendere l'applicazione delle terapie ad alte dosi a patologie come il mieloma multiplo in cui i pazienti risultano comunque più anziani rispetto ad altre patologie onco-ematologiche. La mobilizzazione delle PBPC è stata modificata nel mieloma multiplo rispetto agli schemi inizialmente adottati per i pazienti affetti da linfoma al fine di ridurre la tossicità ma ancora permettere una adeguata raccolta. Dopo infusione di ciclofosfamide (7 g/m²) e G-CSF alla dose di 5 µg/kg è possibile osservare mediamente la comparsa nel sangue periferico di 126 cellule CD34+/^l. L'uso di ciclofosfamide alla dose di 3 g/m² seguita da una dose doppia di G-CSF (10 µg/kg) ha consentito un'analoga mobilizzazione di PBPC (102 CD34+/^l), permettendo inoltre di eseguire l'intera procedura in regime di Day Hospital in pazienti di età inferiore a 70 anni.

Questi studi preliminari hanno permesso di definire un nuovo protocollo terapeutico: lo schema CM¹⁰. Tale schema prevedeva la raccolta di PBPC dopo ciclofosfamide 3 g/m², seguita da Melphalan 60 mg/m² e reinfusione di PBPC non criopreservate ma stoccate per 48 ore ad una temperatura di 4°C. Ogni ciclo veniva ripetuto ad una distanza di 6 mesi l'uno dall'altro per un totale di 3 cicli. Questo primo studio pilota condotto su 30 pazienti in fase di recidiva, con età mediana di 63 anni, si proponeva di valutare la fattibilità e la tossicità di una dose di Melphalan doppia rispetto alla dose convenzionale utilizzata a scopo palliativo in fase terminale. Lo schema CM presentava una tossicità ematologica analoga a quella di un gruppo storico di controllo trattato con Melphalan 30 mg/m² ev seguiti da solo G-CSF. Da rilevare che a seguito di 3 dosi "intermedie" di Melphalan, nonostante si trattasse di un gruppo di pazienti in fase di recidiva, il 30% dei pazienti raggiungeva la CR. La durata di remissione risultava inoltre prolungata rispetto ai pazienti trattati con 30 mg/m² di Melphalan seguiti da solo G-CSF. Tali risultati sono stati ottenuti su pazienti selezionati ed in uno studio non randomizzato. Tuttavia la percentuale di CR raggiunta risulta nettamente superiore a quanto fino ad ora segnalato con le terapie convenzionali. Sulla base di questi dati il Gruppo Italiano per lo Studio del Mieloma Multiplo ha iniziato uno studio nazionale multicentrico che ha permesso di arruolare, da dicembre 1994 a maggio 1997, 68 pazienti alla diagnosi, con età mediana di 65 anni (manoscritto sottomesso). I risultati confermano che la dose-intensity del Melphalan possa essere aumentata grazie alla reinfusione di PBPC con una tossicità accettabile. La ripetizione dello schema CM riduce però la capacità di mobilizzazione: questa è moderata al secondo ciclo, ma

diventa consistente al terzo ($CD34+ \times 10^6/Kg$: 2.8 al primo ciclo, 2.3 al secondo, 1.5 al terzo) e tale da non consentire una adeguata raccolta. Sulla base di questa considerazione si è ritenuto opportuno eseguire una singola mobilitazione con ciclofosfamide seguito da due o tre procedure di staminoafesi. Le cellule staminali così raccolte venivano suddivise in più sacche criopreservate in azoto liquido, potendo così essere utilizzate sia alla diagnosi che in recidiva.

In un secondo studio pilota abbiamo valutato la tossicità e l'efficacia di un protocollo (MEL100) con dosi intermedie di Melphalan (100 mg/mq) con supporto di cellule staminali ripetuto ogni due mesi in pazienti alla diagnosi di età superiore ai 55 anni¹¹. Questo protocollo prevede due cicli DAV (Desametasone, Adriamicina e Vincristina) in regime di Day Hospital, un ciclo con Ciclofosfamide 4 g/mq e successiva mobilitazione di cellule staminali periferiche. Le raccolte di PBPC sono risultate sistematicamente contaminate da cellule tumorali¹², ma non si è osservata alcuna correlazione tra il numero di plasmacellule reinfuse e l'andamento clinico dei malati, per cui al momento non viene effettuata alcuna purificazione in vitro¹³. A 4 settimane dalla Ciclofosfamide viene somministrato il Melphalan 100 mg/mq e reinfuse le cellule staminali precedentemente criopreservate. Il MEL100 viene ripetuto ogni 2 mesi per un totale di 2 cicli nei pazienti che raggiungono la remissione completa e per un totale di 3 cicli per chi è in remissione parziale dopo il secondo ciclo. Da novembre 1993 a novembre 1997 sono stati arruolati 71 pazienti, di cui l'89% ha completato il programma. L'età mediana dei pazienti arruolati è di 64 anni (range 55-75). Dopo il secondo MEL100 24 pazienti hanno raggiunto la remissione completa e hanno quindi interrotto il trattamento; 63 pazienti sono risultati elegibili per il terzo ciclo. I cicli sono stati nel complesso ben tollerati e l'aplasia ha avuto una durata inferiore alla settimana in tutti i pazienti. Il tempo mediano intercorso tra il primo e il secondo ciclo è stato di 2.3 mesi e tra il secondo e il terzo di 2.2 mesi. La frequenza di remissioni parziali è stata di 36% dopo i DAV, 43% dopo la Ciclofosfamide, 77% dopo il primo MEL100, 86% dopo il secondo MEL100, 88% dopo il terzo MEL100. La frequenza di remissioni complete è stata di 2% dopo i DAV, 3% dopo la Ciclofosfamide, 19% dopo il primo MEL 100, 34% dopo il secondo e 47% dopo il terzo. Nonostante l'aumento della dose di Melphalan e l'età mediana dei pazienti non si sono avuti decessi correlati al trattamento.

Dopo un follow-up mediano di 30 mesi il 55% dei pazienti sono vivi in remissione, il 30% sono recidivati, il 4% sono in progressione di malattia e l'11% sono dispersi. Tra i pazienti recidivati il 13% sono deceduti per progressione di malattia. Pur non essendo un protocollo randomizzato, i risultati appaiono interessanti: questo gruppo di pazienti è stato confrontato con 71 pazienti analoghi per età e 2-microglobulina trattati con MP ed è risultata superiore sia la sopravvivenza libera da eventi (34 mesi vs 17.7 mesi, $p < 0.001$) che la sopravvivenza mediana (> 56 mesi vs 48 mesi, $p < 0.01$). Questo studio ci permette di affermare che il MEL100 è valida alternativa terapeutica per i pazienti che per età o per condizioni cliniche scadute non sono arruolabili in un protocollo ad alte dosi autotrapiantologico. Non essendo ancora definita la superiorità di queste terapie a dosi "intermedie" rispetto alla terapia convenzionale nel paziente anziano in termini di risposte e di sopravvivenza, è il Gruppo Italiano per lo Studio del Mieloma Multiplo ha iniziato uno studio randomizzato (M97G).

E' fortemente probabile che gli studi in corso confermeranno che le terapie ad alte dosi risultano indicate per tutti i pazienti con MM con età fino a 70 anni: alte dosi

“convenzionali” (Melphalan 200 mg/m²) per pazienti al di sotto dei 55 anni e dosi “intermedie” per pazienti più anziani. Questa tendenza di applicare le alte dosi a quasi tutti i pazienti con mieloma multiplo è confermata da una valutazione delle scelte terapeutiche effettuate nei i pazienti venuti alla nostra osservazione negli ultimi 4 anni: i pazienti di età compresa tra i 55 e i 70 anni nel 60% dei casi hanno ricevuto una terapia a dosi “intermedie” con supporto di cellule staminali periferiche, nel 38% dei casi sono stati trattati con terapia convenzionale e nel 2% dei casi hanno ricevuto un trapianto autologo convenzionale.

Reference List

1. Boccadoro M, Pileri A: Diagnosis, prognosis, and standard treatment of multiple myeloma. *Hemat Oncol Clin North Am* 11:111, 1997
2. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Thyss H, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 335:91, 1996
3. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, Siegel D, Tricot G, Munshi N, Fassas A, Singhal S, Mehta J, Anaissie E, Dhodapkar MV, Naucke S, Cromer J, Sawyer JR, Epstein J, Spoon D, Ayers B, Cheson B, Crowley J: Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 93:55, 1999
4. Siegel, D., Desikan, K. R., Mehta, J., Singhal, S., Fassas, A., Munshi, N., Anaissie, E., Naucke, S., Ayers, D., Spoon, D., Vesole, D., Tricot, G., and Barlogie, B. Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood* 93, 51-54. 1-1-1999. (GENERIC)
Ref Type: Generic
5. Femand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belager C, Dreyfus F, Troussard X, Brechignac S, Mariette X, Brouet JC: Early versus late high dose therapy (HDT) and autologous peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation in multiple myeloma (MM): results of a prospective randomized trial. *Blood suppl* 1-88:2730:1996 (abstr.)
6. Bjorkstrand B, Ljungman P, Svensson H, Hermans J, Alegre A, Apperley J, Blade J, Carlson K, Cavo M, Ferrant A, Goldstone AH, De Laurenzi A, Majolino I, Marcus R, Prentice HG, Remes K, Samson D, Sureda A, Verdonck LF, Gahrton G: Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 88:4711, 1996
7. Boccadoro M, Tarella C, Palumbo A, Argentino C, Triolo S, Dominiotto A,

Callea V, Lauta VM, Molica S, Musto P, Marmont F, Gianni AM, Pileri A: Multiple myeloma: analysis of patient subgroups who benefit from high-dose versus conventional chemotherapy according to β_2 -microglobulin and plasma cell labelling index. *Haematologica* in press:1999

8. Gianni AM, Siena S, Bregni M, Tarella C, Stern AC, Pileri A, Bonadonna G: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet* 8663:580, 1989
9. Caligaris Cappio F, Cavo M, De Vincentis A, Lauta L, Lemoli R, Maiolino I, Tarella C, Zanon P, Tura S: Peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: biological and clinical implication. *Haematologica* 81:356, 1996
10. Palumbo A, Pileri A, Triolo S, Omedè P, Bruno B, Ciravegna G, Galliano M, Frieri R, Boccadoro M: Multicyclic, dose-intensive chemotherapy supported by hemopoietic progenitors in refractory myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 19:23, 1997
11. Palumbo A, Triolo S, Argentino C, Bringhen S, Dominietto A, Rus C, Omedè P, Tarella C, Pileri A, Boccadoro M: Dode-intensive Melphalan with stem cell support (MEL100) is superior to standard treatment in elderly multiple patients. *Blood* 94:1248, 1999
12. Corradini P, Voena C, Tarella C, Astolfi M, Ladetto M, Palumbo A, Van Lint MT, Bacigalupo A, Santoro A, Musso M, Majolino I, Boccadoro M, Pileri A: Molecular and clinical remission in multiple myeloma: the role of autologous and allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 17:208, 1999
13. Boccadoro M, Omedè P, Dominietto A, Palumbo A, Bringhen S, Giaretta F, Ortolano B, Triolo S, Pileri A: Multiple myeloma: the number of reinfused plasma cells does not influence the outcome of patients treated with intensified chemotherapy and PBPC support. *Bone Marrow Transplant* in press:1999