

# **GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEL MIELOMA MULTIPLO**

**STUDIO RANDOMIZZATO PER LA TERAPIA DI MANTENIMENTO  
IN PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO DI ETA' > 70 aa**

## **M97A**

*Responsabili dello studio:*

Prof. F. Mandelli, Dr. A. Pulsoni

*Segreteria scientifica:*

Dr. A. Pulsoni, Dr. M.T. Petrucci, Dr. G. La Verde, Dr. L.  
Rocchi, Dr. G. Avvisati

*Centri partecipanti:*

Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia

Università "La Sapienza"

Via Benevento 6

00161 Roma

Tel. 06.857951

Fax 06.4402516

## **INDICE**

1. Premesse
2. Razionale
3. Obbiettivi
4. Disegno dello studio
5. Selezione dei pazienti
6. Registrazione - randomizzazione
7. Piano di trattamento
8. Modifiche di terapia
9. Pazienti in progressione, resistenti o in recidiva
10. Controlli clinici e di laboratorio
11. Valutazione della risposta - Definizioni
12. Dimensione del campione e valutazione statistica
13. Aspetti etici
14. Schede raccolta dati
15. Bibliografia

## **APPENDICI**

1. Schema di trattamento
2. Criteri diagnostici
3. Valutazione stadio
4. Valutazione del performance status
5. Valutazione della tossicità
6. Controlli clinici e di laboratorio
7. Dichiarazione di Helsinki

## **ALLEGATI**

1. Modulo per consenso informato
2. Criteri diagnostici
3. Valutazione stadio
4. Valutazione del performance status
5. Valutazione della tossicità
6. Controlli clinici e di laboratorio
7. Dichiarazione di Helsinki

## **ALLEGATI**

1. Modulo per consenso informato

## 1. PREMESSE

Il mieloma è una malattia dell'età avanzata: l'età mediana dei pazienti alla diagnosi riportata su una ampia casistica statunitense è di 69 anni nei maschi e 71 nelle femmine (1). Circa la metà dei pazienti con mieloma pertanto presenta, all'esordio della malattia, un'età superiore a 70 anni.

La terapia del mieloma multiplo ha recentemente subito un notevole impulso con il perfezionamento e la diffusione di trattamenti con chemioterapia ad alte dosi. Tali trattamenti hanno consentito nei pazienti eleggibili un notevole miglioramento delle percentuali di risposta e anche della sopravvivenza globale rispetto alla terapia convenzionale (2).

Considerando però che i limiti superiori di età per trattamenti del genere non eccedono i 65 anni si comprende come circa la metà dei pazienti con mieloma non possa in realtà giovarsene. Da queste considerazioni emerge quindi l'importanza, parallelamente al perfezionamento delle metodiche di terapia aggressiva nei pazienti più giovani, di migliorare l'approccio terapeutico nei pazienti anziani, che nel mieloma rappresentano una quota rilevante, e che di fatto attualmente non sono interessati dalla maggior parte degli studi in corso.

Nell'ambito della terapia convenzionale, nonostante i numerosi studi con combinazioni sequenziali o alternate di farmaci (3) il classico schema di trattamento con melphalan e prednisone (MP) per Os mantiene un ruolo di riferimento (4-5). Tale schema unisce alla efficacia sulla malattia anche una buona tollerabilità e ridotti effetti collaterali, caratteristiche queste particolarmente interessanti nei pazienti di età avanzata. Pertanto il perfezionamento della qualità del trattamento nel paziente anziano difficilmente potrebbe prescindere dal classico schema MP che in ogni caso rappresenta il riferimento cui confrontarsi. Nel paziente di età avanzata anche gli obiettivi di una eventuale terapia di mantenimento sono diversi rispetto al paziente più giovane: oltre al prolungato controllo sulla malattia assume importanza rilevante l'assenza di effetti collaterali, potenzialmente mal tollerabili dal paziente anziano.

## 2. RAZIONALE

### 2.1 *Induzione:*

Precedenti esperienze del Gruppo Italiano per lo studio del Mieloma Multiplo (GISMM), nonché numerose esperienze relative a studi randomizzati hanno mostrato come il trattamento standard con MP per os nella prima induzione nel MM, abbia nei pazienti anziani non eleggibili per trattamenti intensivi, un ruolo di primo piano per l'efficacia sulla malattia ed i limitati effetti collaterali (4).

### 2.2 *Mantenimento:*

L'obiettivo della terapia di mantenimento nel paziente anziano affetto da mieloma multiplo deve essere, oltre al prolungamento della risposta e della sopravvivenza, anche quello di assicurare una buona qualità di vita, in assenza di effetti collaterali di rilievo.

Rari studi sull'impiego di una terapia di mantenimento con farmaci alchilanti e prednisone sono stati condotti molti anni fa, per lo più proseguendo nei pazienti rispondenti la terapia ciclica impiegata nell'induzione fino alla recidiva (8); successivamente tale approccio non è stato più impiegato soprattutto per la possibile insorgenza di seconde neoplasie a distanza. Di tale complicità, descritta da Bergsagel nel 79 (7) e successivamente segnalata in diversi casi isolati (8-10) non è peraltro nota la reale incidenza. Tenendo conto inoltre che in pazienti di età superiore a 70 anni la possibile insorgenza di seconde neoplasie a distanza assume un ruolo di importanza secondaria, nel presente studio si propone l'impiego di una terapia di mantenimento con melphalan a basso dosaggio somministrato in maniera continuativa, già sperimentata come terapia di prima induzione e di mantenimento in pazienti di età avanzata, su cui ha dimostrato effetti collaterali assai modesti (dati non pubblicati).

Nonostante la documentazione ormai consolidata della efficacia della terapia di mantenimento con interferone nel prolungare la durata della risposta in pazienti con MM rispondenti alla terapia di induzione (11) si preferisce nel presente studio non utilizzare questo trattamento perchè nel paziente anziano gli effetti collaterali legati all'IFN possono essere rilevanti ed incidere sensibilmente sulla qualità di vita.

### **3. OBIETTIVI**

#### *3.1 Obiettivo primario:*

Valutazione nei pazienti rispondenti alla terapia di induzione standard con Melphalan e Prednisone per os, degli effetti sulla durata della sopravvivenza globale di una terapia di mantenimento con Melphalan somministrato di continuo a basso dosaggio rispetto ad un gruppo di controllo non trattato.

#### *3.2 Obiettivi secondari:*

Valutazione nei pazienti rispondenti alla terapia di induzione standard con Melphalan e Prednisone per os, degli effetti sulla durata della fase di risposta e sulla tossicità di una terapia di mantenimento con Melphalan somministrato di continuo a basso dosaggio rispetto ad un gruppo di controllo non trattato.

### **4. DISEGNO DELLO STUDIO**

Studio multicentrico randomizzato in pazienti con mieloma multiplo non pretrattati, di età superiore o uguale a 70 anni.

### **5. SELEZIONE DEI PAZIENTI**

#### *5.1 Criteri di inclusione:*

pazienti affetti da MM non trattati precedentemente stadio II e III età > 70 anni

#### *5.2 Criteri di esclusione:*

pazienti con altre neoplasie concomitanti (esclusi i tumori cutanei a cellule basali o squamose) diabete (glicemia a digiuno > 150 mg/dl in almeno 2 controlli) infarto miocardico recente (<3 mesi) scompenso cardiaco grave (FEV < 40%) insufficienza renale grave (creatinina > 3 mg/dl o presenza di ipercalcemia non rispondente ad adeguata terapia di supporto)

Precedenti trattamenti con cortisonici o radioterapia locale non escludono i pazienti dallo studio.

## 6. REGISTRAZIONE / RANDOMIZZAZIONE

Registrazione e randomizzazione saranno centralizzate presso il servizio di Epidemiologia e sperimentazione clinica dell'Ematologia - Università "La Sapienza" di Roma; potranno essere effettuate telefonicamente ai numeri 06 4402516 - 8579555 dal lunedì al venerdì dalle ore 8 alle 16 e il sabato dalle 9 alle 13.

### 6.1 *Registrazione;*

All'atto della registrazione dovranno essere comunicati i seguenti dati:

- Nome e cognome
- Sesso
- Residenza
- Consenso informato
- Data di nascita
- Data della diagnosi
- Studio (secondo Durie e Salmon – v. appendice 3)
- Sottostadio (A= creatinina <2, B= creatinina >2)
- Creatinina alla diagnosi
- Glicemia alla diagnosi
- Precedente M-GUS (si/no)
- Precedenti neoplasie (si/no)
- Neoplasie maligne in atto (escluse le neoplasie cutanee a cellule basali o squamose) (si/no)
- Infarto miocardico recente (< 3 mesi) (si/no)
- Insufficienza miocardica grave (FEV < 40%) (si/no)
- Performance status (ECOG - v. appendice 4)

### 6.2 *Randomizzazione:*

Al termine della terapia di induzione, i pazienti che hanno ottenuto una risposta, che abbiano un P.S. <2, G.B. > 2.500 / ml, PLTs > 80.000 / ml, dovranno essere randomizzati per la terapia successiva. Per questi pazienti dovranno essere forniti telefonicamente i seguenti dati:

- Nome e cognome
- Centro di appartenenza
- Tipo di risposta alla terapia di induzione
- Performance status (ECOG - v. appendice 4)
- GB (x10<sup>9</sup> /l)
  
- PLTs (x10<sup>9</sup> /l)

Per i pazienti non randomizzabili dovrà comunque essere compilata la scheda N.3 (uscita dal protocollo prima del random)

## **7. PIANO DI TRATTAMENTO** (v. appendice 1)

### *7.1 Terapia di induzione*

Dopo la registrazione i pazienti saranno sottoposti alla terapia di induzione secondo il seguente schema:

MELPHALAN 10 mg/m<sup>2</sup>/die p.o. + PREDNISONE 80 mg/m<sup>2</sup>/die p.o. per 4 giorni, ogni 4 settimane.

### *7.2 Durata del trattamento:*

La terapia sarà ripetuta ciclicamente ogni 4 settimane secondo la tolleranza (vedi sez. 8.1), per un totale di 6 cicli.

### *7.3 Valutazione al VI mese:*

Pazienti in progressione o con riduzione della componente monoclonale < 25% rispetto ai valori iniziali vengono considerati non rispondenti ed escono dallo studio. Per questi pazienti è tuttavia consigliata una terapia di salvataggio con Desametasone +/- Ciclofosfamide (vedi sez. 9).

I pazienti con risposta >25% alla terapia di induzione senza incremento delle lesioni ossee (pazienti con risposta completa, maggiore o minore - vedi sez. 11.1-3) vengono considerati rispondenti e saranno randomizzati per la terapia di mantenimento.

### *7.4 Terapia di mantenimento:*

Braccio 1): MELPHALAN 2.5 mg dose totale p.o. 3 volte la settimana (lun, mer, ven) da proseguire fino a successiva recidiva.

Braccio 2): CONTROLLO

### *Terapia di supporto:*

Non vi sono restrizioni circa l'impiego di terapia con pamidronato indipendentemente dalla fase di malattia e dal braccio di trattamento.

## **8 MODIFICHE DI TERAPIA**

### *8.1 Rinvio terapia per leuco-piastrinopenia*

Durante la fase di induzione in caso di leuco-piastrinopenia la terapia successiva sarà rinviata fino al raggiungimento di valori assoluti di neutrofili >1000/ml e piastrine >80.000/ml. Durante la terapia di mantenimento con melphalan continuo in caso di riduzione del valore dei neutrofili <1000/ml e Plts <80.000/ml si ridurrà il dosaggio del melphalan a 2.5 mg 2 volte la settimana.

## **9. PAZIENTI IN PROGRESSIONE, RESISTENTI E IN RECIDIVA**

Nei pazienti che escono dallo studio per progressione nel corso della terapia di induzione, resistenza alla terapia di induzione o di recidiva dopo la randomizzazione verrà effettuato un trattamento con Desametasone e Ciclofosfamide secondo il seguente schema:

DESAMETASONE 20 mg/die per os o i.m. per 4 giorni ogni 15 giorni +  
CICLOFOSFAMIDE 500 mg dose totale e.v. ogni 7 giorni

Dopo 3 mesi in caso di risposta i pazienti proseguiranno la Ciclofosfamide allo stesso dosaggio, riducendo il Desametasone a 20 mg/ x 4 gg ogni mese. Tale trattamento sarà proseguito fino a successiva recidiva.

## **10. CONTROLLI CLINICI E DI LABORATORIO**

Nell'appendice 6 sono indicati gli esami pre-trattamento, i controlli routinari mensili nel corso della terapia di induzione e bimestrali nel corso della terapia di mantenimento / controllo, gli accertamenti da effettuare nelle rivalutazioni (al termine della terapia di induzione, dopo 12 mesi dal random per la terapia di mantenimento / controllo, in caso di recidiva).

## 11. VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA - DEFINIZIONI

### 11.1 *Risposta completa:*

Scomparsa della componente M serica valutata con immunofissazione associata ai seguenti criteri:

- 1) plasmacellule midollari <5%
- 2) normalizzazione dell'emocromo
- 3) scomparsa dei dolori ossei
- 4) lesioni osteolitiche invariate o ridotte

Pazienti con MM a catene leggere e scomparsa della proteinuria di Bence-Jones non vanno considerati in RC ma con Risposta maggiore.

### 11.2 *Risposta maggiore:*

Riduzione >50% della componente monoclonale serica e/o riduzione della componente urinaria a meno del 25% del valore iniziale. Non deve essere presente aumento delle lesioni osteolitiche. Deve essere presente almeno una delle seguenti condizioni:

- 1) mantenimento di livelli adeguati di Hb (>10g/dl) in assenza di supporto trasfusionale
- 2) riduzione dei dolori ossei,
- 3) miglioramento del performance status (appendice 4).

### 11.3 *Risposta minore:*

Riduzione fra 25% e 50% della componente M e/o diminuzione della componente urinaria a meno del 50% del valore iniziale senza aumento delle lesioni ossee, associata ad almeno una delle seguenti condizioni:

- 1) automantenimento di livelli di Hb >8g/dl
- 2) riduzione dei dolori ossei
- 3) miglioramento del performance status (appendice 4).

### 11.4 *Malattia stabile:*

Diminuzione della componente M <25% o urinaria <50% senza aumento delle lesioni ossee.

### 11.5 *Recidiva:*

Aumento del 50% della componente monoclonale serica e/o urinaria rispetto ai valori minimi raggiunti o ricomparsa (in caso di RC) confermata in 2 controlli a 15 gg di distanza ad almeno 2 mesi dalla precedente valutazione di risposta.

Aumento delle lesioni osteolitiche (schiacciamenti vertebrali o fratture patologiche non indicano recidiva da sole).

Progressione della sintomatologia clinica specifica.

#### 11.6 *Progressione:*

Aumento della componente monoclonale e/o delle lesioni osteolitiche durante il trattamento.

## **12. DIMENSIONE DEL CAMPIONE E VALUTAZIONE STATISTICA**

### 12.1 *Dimensione del campione*

#### 12.1.1 *Durata della sopravvivenza:*

La sopravvivenza nel Mieloma Multiplo dell'anziano, dall'inizio della fase di mantenimento può essere stimata attorno ai 25 - 30 mesi; considerando pertanto una sopravvivenza di 30 mesi nel braccio di controllo, e ritenendo significativo un incremento della sopravvivenza a 50 mesi nel braccio sperimentale, considerando a (errore di prima specie) = probabilità di accettare come significativa una differenza che è solo casuale = 0.05, e b (errore di seconda specie) = probabilità di non trovare differenze che invece esistono = 0.20, sono necessari circa 100 pazienti complessivi per braccio, per un periodo di arruolamento di 3 anni. La valutazione è stata effettuata considerando un numero di pazienti persi al follow up non superiore al 10%.

In base a precedenti esperienze ci si attende una percentuale di pazienti rispondenti al trattamento standard (MP) del 50% circa.

#### 12.1.2 *Durata della risposta alla terapia di induzione:*

Considerando una durata di risposta mediana, nei pazienti con mieloma di età >70 anni di 15 mesi nel braccio di controllo e ritenendo significativo un incremento a 25 mesi nel braccio sperimentale con le stesse condizioni di errore a e b sono necessari 72 pazienti complessivi per braccio.

Considerando pertanto un arruolamento medio di circa 150 pazienti per anno si prevede un periodo di arruolamento di 3 anni per raggiungere la numerosità necessaria per la valutazione della sopravvivenza.

### 12.2. *Valutazione statistica:*

### 12.2.1 Valutazione dei risultati

La definizione della risposta alla terapia di induzione è specificata nei punti 1.1-3

La durata della fase di risposta viene definita come l'intervallo fra l'ottenimento della risposta alla valutazione dopo i 6 cicli di terapia di induzione e la successiva recidiva (vedi punto 11.5).

La durata della sopravvivenza viene definita come l'intervallo fra la data di diagnosi e la morte per qualunque causa o l'ultima osservazione del paziente.

Il metodo di Kaplan -Meyer verrà utilizzato per la costruzione delle curve di sopravvivenza e durata della risposta. Le differenze di sopravvivenza fra i gruppi verranno valutate mediante il Log-rank test. L'analisi dei fattori prognostici verrà eseguita utilizzando il modello a rischi proporzionali secondo Cox.

### 12.2.2 Inclusione/esclusione dei pazienti dall'analisi

Un paziente è considerato eleggibile per l'analisi se soddisfa i criteri di selezione dei pazienti specificati al punto 5. L'eleggibilità è valutata in base alle condizioni del paziente al momento dell'entrata nello studio e non dopo la registrazione o randomizzazione. In caso di ineleggibilità per l'analisi i pazienti randomizzati dovranno comunque essere seguiti per l'analisi della sopravvivenza.

## 13. ASPETTI ETICI

Lo studio sarà condotto in conformità con la dichiarazione di Helsinki (appendice 6) e con le norme vigenti in Italia secondo la GCP (Good Clinical Practice). E' richiesto il consenso informato del paziente all'atto della randomizzazione (allegato 1)

## 14. SCHEDE RACCOLTA DATI

Per tutti i pazienti registrati telefonicamente dovranno essere compilate e spedite o inviate tramite fax le opportune schede di raccolta dati (allegato 2):

Scheda N.1 di registrazione contenente una verifica delle condizioni di eleggibilità e gli esami pre trattamento.

Scheda N.2 valutazione al termine della terapia di induzione - randomizzazione

Scheda N.3 di uscita dal protocollo prima del random da compilare in caso d'abbandono della terapia di induzione per progressione, tossicità, decesso, rifiuto, non eleggibilità, ecc.

Scheda N.4 valutazione della terapia di mantenimento da compilare ogni 4 mesi dopo la

randomizzazione nei pazienti ancora rispondenti, oppure in caso di interruzione della terapia di mantenimento / controllo per tossicità, recidiva, rifiuto, decesso, ecc.

Scheda N.5 uscita dal protocollo dopo il random da compilare, unitamente alla N. 4 in tutti i casi di interruzione definitiva del trattamento dopo il random.

Scheda N.6 di aggiornamento da compilare successivamente ogni 12 mesi, o quando richiesto.

## **15. BIBLIOGRAFIA**

1. Riedel DA, Pottern LM. The Epidemiology of Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin N Am* 1992; 6: 225-248
2. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-7
3. Boccadoro M, Pileri A. Standard Chemotherapy for Myelomatosis: an Area of Great Controversy. *Hematol Oncol Clin N Am* 1992; 6: 371-382
4. Gregory W M, Richard M A, Malpas J S. Combination Chemotherapy versus Melphalan and Prednisolone in the Treatment of Multiple Myeloma: an Overview of Published Trials. *J Clin Oncol* 1992; 10: 334-342
5. Bergsagel DE. The role of chemotherapy in the treatment of Multiple Myeloma. In: F. Mandelli: Multiple Myeloma. *Bailliere Clinical Haematology* 1985; 8:783-794
6. Belch A, Shelley W, Bergsagel D, et al. A Randomized Trial of Maintenance versus no Maintenance Melphalan and Prednisone in Responding Multiple Myeloma Patients. *Br J Cancer* 1988; 57: 94-99
7. Bergsagel D E, Phil D, Bailey A J, et al. The Chemotherapy of Plasma-Cell Myeloma and the Incidence of Acute Leukemia. *N Engl J Med* 1979; 301: 743-748
8. Mamuris Z, Prieur M, Dutrillax B, et al. The chemotherapeutic drug Melphalan induces breakage of chromosomes regions rearranged in secondary leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1989; 37 (1): 65-77
9. Nemoto K, Ohnishi Y, Abe M, et al. Three cases of secondary leukemia. *Clinico pathologic findings. Acta Patol Jpn* 1987; 37 (5): 817-30

10. Advani SH, Doval DC, Nair CN, et al. Therapy related leukemia. A report of five patients and a review of the literature. *Oncology* 1983; 40 (4): 268-72

11. Mandelli F, Avvisati G, Amadori S, et al. Maintenance Treatment with Recombinant Intron Alfa-2b in Patients with Multiple Myeloma Responding to Conventional Induction Chemotherapy. *N Engl J Med* 1990; 322:1430-1434

## APPENDICE 1

### SCHEMA DI TRATTAMENTO

#### ? TERAPIA DI INDUZIONE:

- **Melphalan 10 mg/m<sup>2</sup>/die p.o.** giorni 1 > 4
- **Prednisone 80 mg/m<sup>2</sup> p.o.** giorni 1 > 4

Cicli ripetuti ogni 4 settimane

#### ? TERAPIA DI MANTENIMENTO RANDOMIZZATA:

- braccio 1: Melphalan 2.5 mg d.t. p.o. 3 volte la settimana (lun, mer, ven)
- braccio 2: Controllo

#### ? PAZIENTI IN PROGRESSIONE, RESISTENTI O IN RECIDIVA

DESAMETASONE 20 mg/die per os o i.m. per 4 giorni ogni 15 giorni

+  
Ciclofosfamide 500 mg d.t. e.v. ogni 7 gg  
(per 3 mesi risposta)

DESAMETASONE 20 mg/die per os o i.m. per 4 giorni ogni 4 settimane

+  
Ciclofosfamide 500 mg d.t. e.v. ogni 7 gg  
(fino a successiva recidiva)

## APPENDICE 2

### MIELOMA MULTIPLO - CRITERI DIAGNOSTICI

#### CRITERI MAGGIORI

- I. Plasmocitoma alla biopsia tissutale.
- II. Plasmacellule midollari > del 30 %.
- III. Picco di globulina monoclonale evidenziato dalla elettroforesi sierica superiore a 3.5 g/100 ml per le IgG o 2 g/100 ml per le IgA; oppure evidenza di escrezione di catene kappa o lambda evidenziata dalla elettroforesi delle urine, in assenza di amiloidosi.

#### CRITERI MINORI

- a. Plasmacellule midollari comprese tra 10 e 30 %.
- b. Presenza di picco monoclonale inferiore alla quantità indicata tra i criteri maggiori.
- c. Lesioni litiche ossee.
- d. IgM normali inferiori a 50 mg/100 ml, IgA normali inferiori a 100 mg/100 ml o IgG normali inferiori a 600 mg/100 ml.

La diagnosi di mieloma multiplo in un paziente sintomatico è definita da una delle seguenti combinazioni:

1)

- I + b;
- I + c;
- I + d.

2)

- II + b;
- II + c;
- II + d.

3)

- III + II.

4)

- a + b + c;
- a + b + d;
- a + c.

## **APPENDICE 3**

### **MIELOMA MULTIPLO - STADIAZIONE CLINICA**

? STADIO I: Massa mielomatosa di piccole dimensioni ( $<0.6 \times 10^{12}$  cellule/ $m^2$ ).

Tutti i seguenti criteri:

- Hb  $> 10$  g/100ml
- Calcemia corretta  $<12$ mg/100ml \*
- Assenza di lesioni litiche o lesione litica unica
- Componente monoclonale: IgG  $<5$ g/100ml IgA  $<2$ g/100ml
- Escrezione urinaria di catene leggere  $<4$ g/24h

? STADIO II Massa mielomatosa di medie dimensioni (da  $0.6$  a  $1.2 \times 10^{12}$  cellule/ $m^2$ )  
Criteri intermedi tra lo stadio I e lo stadio III

? STADIO III Massa mielomatosa di grandi dimensioni ( $>1.2 \times 10^{12}$  cellule/ $m^2$ )

Uno dei seguenti criteri:

- Hb  $<8.5$ g/100ml
- Calcemia sierica corretta  $>12$ mg/100ml \*
- Lesioni litiche multiple
- Componente monoclonale IgG  $>7$ g/100ml IgA  $>5$ g/100ml escrezione urinaria di catene leggere  $>12$ g/24h.

\* Calcemia corretta = calcemia (mg/100ml) - albumina (g/100ml) + 4

## **APPENDICE 4**

### **PERFORMANCE STATUS (ECOG)**

#### **GRADO STATUS**

0 Paziente in grado di svolgere qualsiasi attività senza restrizioni.

I Paziente limitato nell'attività fisica intensa, ma in grado di svolgere un'attività leggera.

II Ambulatoriale ed autosufficiente, ma incapace di svolgere qualsiasi attività fisica. Costretto a letto o in poltrona per meno del 50% del periodo di veglia.

III Parzialmente autosufficiente. Costretto a letto o in poltrona per più del 50% del periodo di veglia.

IV Inabile. Incapace di qualsiasi cura personale. Costretto a letto o in poltrona per tutto il periodo di veglia.

## APPENDICE 5

TOSSICITA' SECONDO IL W.H.O. (mod. da A.B. Miller et al, Cancer, 47, 207,1981)

<b>GRADO</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>EMATOLOGICA</b>				
Emoglobina (g/100 ml)	9.5-10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	<6.5
Leucociti (x 1000/mmc)	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
Granulociti (x 1000/mmc)	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Piastrine (x 1000/mmc)	75-99	50-74	25-49	<25
Emorragia	petecchie	modesta	rilevante	debilitante
<b>GASTROINTESTINALE</b>				
Bilirubina (valore/N*)	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10
GOT/GTP (valore/N*)	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10
Fosfatasi alcal. (valori/N*)	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10
Orale	dolore; eritema	eritema; ulcere; e' possibile dieta solida	ulcera; e' possibile solo dieta liquida	alimentazione impossibile
Nausea/vomito	nausea	Vomito transitorio (1-5 episodi/die)	Vomito richiedente terapia (6-10 episodi/die)	Vomito non trattabile
Diarrea	Transitoria <2 giorni	Tollerabile > 2 giorni	Intollerabile, richiede terapia	Disidratazione , richiedente terapia
<b>RENALE/VESCICALE</b>				
Azotemia (valore/N*)	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10
Creatininemia (valore/N*)	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10
Proteinuria (g/100 ml)	1+, <0,3	2-3+, 0.3-1.0	4+, >1.0	sindr. nefrosica
Ematuria	microscopica	macroscopica	Macroscopica + coaguli	Uropatia ostruttiva
<b>POLMONARE</b>	Sintomatologia modesta	Disnea da sforzo	Dispnea da riposo	Necessità di assoluto riposo e letto
<b>CUTANEA</b>	eritema	Desquamazione secca, vescicole,	Desquamazione umida,	Dermatite esfoliativa,

		prurito	ulcerazioni	necrosi estesa
<b>CARDIACA</b>				
Ritmo	Tachicardia sinusale (110 b/m a riposo)	PVC unifocale aritmia atriale	PVC multifocale	Tachicardia ventricolare
Funzionalità	Asintomatico ma con segni obbiettivi	Alterazione sintomatica transitoria, non richiedente terapia	Alterazione sintomatica rispondente alla terapia	Alterazione sintomatica non rispondente alla terapia
Pericardite	Versamento asintomatico	Versamento sintomatico non richiedente pericardiocentesi	Versamento sintomatico richiedente pericardiocentesi	Tamponamento cardiaco richiedente intervento chirurgico
<b>NEUROLOGIA</b>				
Stato di coscienza	Sonnolenza passeggera	Sonnolenza <50% delle ore di veglia	Sonnolenza >50% delle ore di veglia	Coma
Neuropatia periferica	Parestesie o riduzione dei riflessi tendinei	Parestesie gravi e/o astenia moderata	Parestesie intollerabili e/o astenia marcata	Paralisi
Stipsi (non dovuta a narcotici)	Lieve	moderata	Con distensione addominale	Con distensione addominale e vomito
<b>INFEZIONI</b>	lieve	moderata	grave	Grave con ipotensione

## APPENDICE 6

### CONTROLLI CLINICI E DI LABORATORIO

	PRE-SCREENING	ROUTINARI*	RIVALUTAZIONE**
CONSENSO INFORMATO	X		
ANAMNESI	X		
ESAME OBIETTIVO	X	X	X
EMOCROMO	X	X	X
ANALISI EMATOCHIMICHE	X	X	X
STUDIO COAGULATIVO	X	X	X

AGOASPIRATO MIDOLLARE /BIOPSIA OSSEA(% PLASMACELLULE MIDOLLARI)	X		X
% LABEL INDEX	X		X
BETA 2 MICROGLOBULINA SIERICA	X		
DOSAGGIO PROTEINE SIERICHE, ELETTROFORESI PROTEICA	X	X	X
IMMUNOELETTROFORESI	X		X
ANALISI DELLE URINE	X	X	X
DOSAGGIO CATENE LEGGERE URINARIE NELLE 24 ORE	X		X
RADIOGRAFIA DELLO SCHELETRO	X		X
ECG	X		X
PERFORMANCE STATUS	X	X	X
CAMPIONE DI SIERO DA CONSERVARSI A -20°	X		X

\* mensili durante l'induzione, bimestrali durante la terapia di mantenimento / controllo

\*\* al termine della terapia di induzione,dopo 12 mesi dalla randomizzazione, in recidiva  
1 facoltativo

## APPENDICE 7

### DICHIARAZIONE DI HELSINKI

#### INTRODUZIONE

E' compito del medico salvaguardare la salute delle persone. La sua conoscenza e la sua coscienza sono dedicate alla realizzazione di questa missione.

La Dichiarazione di Ginevra dell'Associazione Medica Mondiale impegna il medico con le parole "La salute del mio paziente sarà la mia principale considerazione" ed il Codice Internazionale di Etica Medica dichiara che "Un medico agirà solo nell'interesse del paziente nel fornire cure mediche che potrebbero indebolire la condizione fisica e mentale del paziente".

Lo scopo della ricerca biomedica su soggetti umani deve essere quello di migliorare le procedure diagnostiche, terapeutiche e profilattiche e di comprendere l'eziologia e la patogenesi delle malattie. Nella pratica medica corrente la maggior parte delle procedure diagnostiche, terapeutiche e profilattiche implica un certo rischio. Questo vale in particolare per la ricerca biomedica.

Il progresso della medicina è basato sulla ricerca che in ultima analisi deve poggiare in parte sulla sperimentazione su soggetti umani. Nel campo della ricerca biomedica deve essere fatta una fondamentale distinzione tra ricerca medica a scopo essenzialmente diagnostico o terapeutico per il malato e ricerca medica il cui oggetto essenziale sia puramente scientifico senza implicare un valore diagnostico o terapeutico diretto per la persona sottoposta alla ricerca. Particolare attenzione deve essere posta nella conduzione di una ricerca che potrebbe influire sull'ambiente e il benessere degli animali impiegati per la ricerca deve essere salvaguardato.

Poichè è essenziale che i risultati degli esperimenti di laboratorio siano applicati all'uomo allo scopo di acquisire ulteriori informazioni utili ad aiutare l'umanità sofferente, l'Associazione Medica Mondiale ha elaborato i seguenti consigli come guida per tutti i medici che si occupano di ricerca biomedica sui soggetti umani. Essi dovrebbero essere sottoposti a revisione nel futuro. E' necessario sottolineare che gli standard delineati rappresentano solo una guida per i medici di tutto il mondo. I medici non sono sollevati dalle responsabilità penali, civili ed etiche previste dalle leggi dei loro paesi.

#### PRINCIPI DI BASE

1. La ricerca biomedica su soggetti umani deve conformarsi ai principi scientifici accettati e deve essere basata su sperimentazioni di laboratorio e su animali adeguatamente eseguite e su un'ampia conoscenza della letteratura scientifica.
2. La struttura e la conduzione di ogni procedura sperimentale su soggetti umani deve essere chiaramente formulata in un protocollo sperimentale che deve essere trasmesso ad un comitato indipendente specificamente designato che lo considererà, commenterà e indirizzerà.
3. La ricerca biomedica su soggetti umani deve essere condotta solo da persone scientificamente qualificate e sotto la supervisione di un medico clinicamente competente. La responsabilità di un soggetto umano deve competere ad un medico qualificato e mai al soggetto della ricerca anche quando esso abbia fornito il consenso informato.
4. La ricerca biomedica su soggetti umani non può legittimamente essere portata avanti a meno che l'importanza dell'obiettivo sia proporzionale al rischio relativo per il soggetto.

5. Ogni progetto di ricerca biomedica su soggetti umani deve essere preceduto da un'attenta valutazione dei rischi prevedibili confrontati con i benefici attesi per il soggetto o per altri. L'attenzione per gli interessi del soggetto deve sempre prevalere sugli interessi della società e della scienza.
6. Il diritto del soggetto della ricerca a salvaguardare la propria integrità deve sempre essere rispettato. Deve essere presa ogni precauzione per rispettare la riservatezza del soggetto e minimizzare l'impatto dello studio sull'integrità fisica e mentale del soggetto e sulla personalità del soggetto.
7. I medici devono astenersi dall'intraprendere progetti di ricerca su soggetti umani se non sono convinti che i rischi possibili siano prevedibili. I medici devono sospendere qualsiasi indagine se i rischi appaiono superiori ai potenziali benefici.
8. Nella pubblicazione dei risultati della sua ricerca, il medico è obbligato a garantire l'accuratezza dei risultati. I rapporti relativi a sperimentazioni che non rispettano i principi esposti in questa Dichiarazione non devono essere accettati per la pubblicazione.
9. In qualsiasi ricerca condotta su esseri umani, ogni potenziale soggetto deve essere informato adeguatamente sugli scopi, metodi, benefici previsti e potenziali rischi dello studio e sui disagi che potrebbero derivare dallo studio. Egli deve essere informato del fatto che ha la libertà di non partecipare allo studio e che è libero di ritirare il proprio consenso alla partecipazione in qualsiasi momento. Il medico deve poi ottenere il consenso informato liberamente rilasciato dal soggetto, preferibilmente per iscritto.
10. Nell'ottenere il consenso informato per il progetto di ricerca il medico deve essere particolarmente cauto se il soggetto si trova in una condizione di dipendenza nei suoi confronti o nel caso esso possa cedere di fronte a richieste imperiose. In questi casi il consenso informato deve essere ottenuto da un medico che non sia coinvolto nella ricerca e che sia completamente indipendente da questa relazione ufficiale.
11. Nel caso di incapacità legale, il consenso informato deve essere rilasciato dal tutore legale secondo le leggi nazionali. Ogni qual volta il soggetto minore sia in grado di dare un consenso, esso deve essere ottenuto in aggiunta a quello del tutore legale del minore.
12. Il protocollo di ricerca deve sempre contenere un'esposizione delle considerazioni etiche previste e deve indicare che i principi enunciati nella presente Dichiarazione sono stati rispettati.

## **RICERCA MEDICA ASSOCIATA A CURA PROFESSIONALE (RICERCA CLINICA)**

1. Nel trattamento della persona malata, il medico deve essere libero di utilizzare una nuova misura diagnostica e terapeutica se a suo giudizio essa offre una speranza di salvare una vita, di ristabilire uno stato di salute o di alleviare le sofferenze.
2. I benefici potenziali, i rischi e i disagi di un nuovo metodo devono essere considerati in confronto ai vantaggi presentati dai migliori metodi diagnostici e terapeutici in uso.
3. In qualsiasi studio medico, ogni paziente (inclusi quelli di un gruppo di controllo, se esiste) deve potersi valere del miglior metodo diagnostico e terapeutico sperimentato.
4. Il rifiuto di un paziente a partecipare ad uno studio non deve mai interferire con la relazione medico-paziente.
5. Se il medico ritiene che sia essenziale non ottenere il consenso informato, le ragioni specifiche di questa decisione devono essere illustrate nel protocollo sperimentale da trasmettere al comitato indipendente.

6. Il medico può associare la ricerca medica con al cura professionale con l'obiettivo di acquisire nuova conoscenza medica, solo nella misura in cui la ricerca medica sia giustificata dal suo potenziale valore diagnostico o terapeutico per il paziente.

#### RICERCA BIOMEDICA NON TERAPEUTICA SU SOGGETTI UMANI (RICERCA BIOMEDICA NON CLINICA)

1. Nell'applicazione puramente scientifica nella ricerca biomedica condotta su esseri umani, è dovere del medico rimanere il protettore della vita e della salute della persona su cui la ricerca biomedica viene condotta.
2. I soggetti devono essere volontari, siano essi soggetti sani o pazienti per i quali la struttura sperimentale non sia correlata alla malattia specifica.
3. Il ricercatore o il gruppo di ricerca devono sospendere la ricerca se a loro giudizio la sua continuazione potrebbe rappresentare un pericolo per l'individuo.

**Nella ricerca sull'uomo, l'interesse della scienza e della società non deve mai prevalere sulle considerazioni relative al benessere del soggetto.**

#### CONSENSO INFORMATO

Io sottoscritto.....  
nato a.....Provincia.....il.....  
residentea.....in.....  
attualmente seguito presso.....

dichiaro di essere stato informato che per la malattia di cui sono affetto, il Mieloma Multiplo, gli attuali presidi terapeutici hanno scarse possibilità di garantire la guarigione clinica; nel contempo è possibile che una chemioterapia intensiva con successiva reinfusione di cellule staminali periferiche, possa offrire risultati migliori in termini di risposta, rispetto agli schemi terapeutici convenzionali.

Non essendoci al momento attuale una chiara evidenza di quale sia l'approccio migliore per il trattamento di questa patologia il Gruppo Italiano per lo Studio del Mieloma Multiplo ha disegnato uno studio randomizzato che mette a confronto un trattamento intensificato di chemioterapia a dosi intermedio-alte con supporto di progenitori emopoietici *versus* il trattamento convenzionale con Melphalan e Prednisone. Mi è stato spiegato che l'attribuzione a una o all'altra modalità di trattamento avverrà in modo casuale. Sono inoltre stato informato che il protocollo di studio prevede, per quanto riguarda il trattamento intensificato, l'impiego di farmaci citostatici considerati essenziali per il trattamento del Mieloma Multiplo a dosaggi nettamente superiori rispetto a quelli previsti dalla chemioterapia convenzionale. Per ridurre la tossicità ematologica, conseguente all'incremento dell'intensità di dose dei farmaci, verrà

utilizzato un procedimento di autotrasfusione di cellule staminali periferiche supportato dalla somministrazione di un fattore di crescita emopoietico, il G-CSF. Sono stato informato degli effetti collaterali che potrebbero derivare da questo trattamento e mi è stata garantita una adeguata sorveglianza per prevenire e trattare ogni tipo di complicanza. Mi è

**stato assicurato che sarò continuamente informato del decorso della mia malattia, che potrò in ogni momento avvalermi della consulenza del mio medico di fiducia, chiedere la sospensione del trattamento assumendomene piena responsabilità e che tale rifiuto non avrà nessuna conseguenza sull'assistenza che continuerò a ricevere.** Mi è stato assicurato il pieno rispetto in ogni fase della terapia della Dichiarazione di Helsinki che rimane a mia completa disposizione per consultazione. Sono a conoscenza che è nel mio interesse segnalare preventivamente malattie, traumi, terapie, manifestazioni allergiche o tossiche di cui io sia stato oggetto in passato o attualmente. Infine sono stato informato che hanno libero accesso alle informazioni riguardanti la mia malattia tutti coloro che collaborano a questo protocollo di studio, nonché gli organi di controllo, tutti tenuti al segreto professionale. Ho ricevuto risposte esaurienti a tutti i quesiti da me posti. Premesso quanto sopra esprimo il mio consenso ad essere trattato secondo il protocollo proposto dal Gruppo Italiano per lo Studio del Mieloma Multiplo. Preso atto di tutto ciò, in piena coscienza e libertà, acconsento al trattamento propostomi.

data.....

in fede.....

Io sottoscritto.....

In qualità di medico incaricato e responsabile del trattamento di cui sopra, confermo alla sottoscrizione della persona consenziente che essa ha interamente compreso quanto sopra riportato.

data.....

in fede.....