

GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEL MIELOMA MULTIPLO

PROTOCOLLO RANDOMIZZATO

M97G

ETA'= 55-70 ANNI

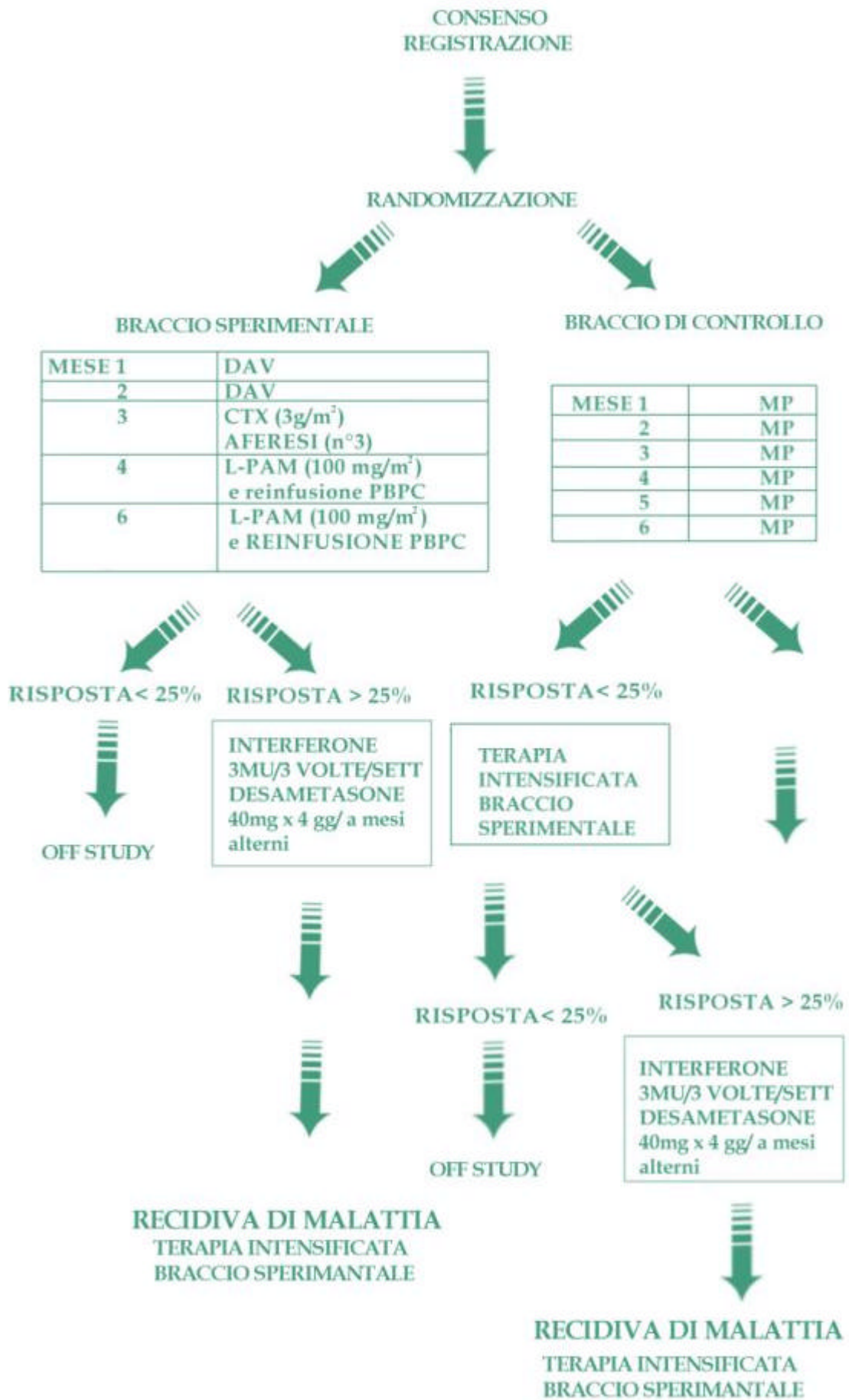
TRATTAMENTO DEL MIELOMA MULTIPLO ALLA DIAGNOSI: CONFRONTO
PROSPETTICO RANDOMIZZATO DI CHEMIOTERAPIA INTENSIFICATA CON
SUPPORTO DI PROGENITORI EMOPOIETICI (MEL100) VERSO IL TRATTAMENTO
CONVENZIONALE CON MELPHALAN E PREDNISONE

Responsabile dello studio: A. Pileri
Coordinatori: M. Boccadoro, A. Palumbo
Segreteria scientifica: C. Argentino, S. Bringhen
Cattedra di Ematologia
V. Genova 3
10126 Torino
Tel. 011.6635814
Fax 011.6963737

INDICE

- 1.0 Obiettivi
 - 2.0 Razionale
 - 3.0 Criteri di inclusione/Esclusione
 - 4.0 Considerazioni statistiche
 - 5.0 Trattamento di induzione
 - 6.0 Terapia di mantenimento
 - 7.0 Trattamento in recidiva e in progressione
 - 8.0 Definizione di risposta
 - 9.0 Valutazione del paziente
 - 10.0 Bibliografia
- APPENDICI

M97G
SCHEDE DEL TRATTAMENTO



1.0 OBIETTIVI

Lo studio randomizzato si propone di verificare l'efficacia di un trattamento chemioterapico intensificato verso un trattamento convenzionale. In particolare lo studio si prefigge di:

1.1 Aumentare la percentuale di risposte complete tramite chemioterapia intensificata di induzione.

1.2 Prolungare l'event-free survival ed eventualmente la sopravvivenza globale rispetto al trattamento convenzionale con melphalan e prednisone (MP).

1.3 Valutare la risposta al trattamento e la sopravvivenza sulla base di indici prognostici quali l'attività proliferativa delle plasmacellule midollari, la beta-2 microglobulina, il fenotipo immunologico dei linfociti periferici.

Obiettivo secondario è valutare la fattibilità, la tossicità e l'efficacia del trattamento intensificato come terapia di salvataggio in pazienti recidivati.

2.0 RAZIONALE

Negli ultimi 10 anni lo sviluppo di terapie mieloablativa con il supporto di progenitori emopoietici si è dimostrato in grado di dare un vantaggio in termini di ottenimento della remissione completa e di durata della sopravvivenza libera da malattia¹⁻³. Il gruppo spagnolo⁴ ha sottolineato come la sopravvivenza dei pazienti giovani, trattati con schemi convenzionali, e potenziali candidati ad un trattamento aggressivo, sia di circa 5 anni e quindi simile a quella dei pazienti trapiantati. Solamente studi randomizzati che mettano a confronto i nuovi trattamenti con il trattamento convenzionale sono in grado di stabilire quale sia l'approccio migliore per il trattamento di questi pazienti. È stato pubblicato un solo studio randomizzato⁵ in cui l'approccio trapiantologico è stato confrontato con un trattamento convenzionale (VMCP/VBAP): il trattamento intensificato ha incrementato la percentuale di remissioni complete e tale vantaggio si è tradotto anche in un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale. Un'analisi retrospettiva condotta su un gruppo di pazienti trattati presso il nostro centro con terapie sovramassimali ha dimostrato che un trattamento più aggressivo può essere vantaggioso se non in termini di sopravvivenza globale, di sicuro in termini di sopravvivenza libera da malattia, rispetto al trattamento convenzionale con Melphalan e Prednisone (event free survival 30.9 vs. 15.6). L'incremento della dose dei farmaci è quindi un elemento indispensabile per il successo terapeutico. L'uso dei fattori di crescita (G-CSF e GM-CSF) ha ridotto i tempi della mielodepressione consentendo una più sicura somministrazione di chemioterapici a dosaggi superiori a quelli tradizionalmente impiegati^{6,7}. Inoltre i fattori di crescita amplificano enormemente il fenomeno della mobilitazione periferica dei progenitori emopoietici, i quali possono essere reinfusi in corso di autotrapianto^{8,9}. L'utilizzo di cellule staminali periferiche per l'autotrapianto consente una rapida ricostituzione emopoietica dopo chemioterapia aplastizzante^{3,6,10,11}. L'ottimizzazione della dismissione dei progenitori emopoietici è essenziale per una rapida ricostituzione emopoietica, che è direttamente proporzionale al numero dei progenitori reinfusi. La dose del fattore di crescita somministrato influenza l'entità della dismissione; in un recente studio l'impiego di CTX a dosi superiori a 1.5 g/mq associato a G-CSF (10 mg/kg) ha indotto mobilitazioni riproducibili e ottimali¹². In un nostro precedente studio pilota l'utilizzo di CTX alla dose di 3 g/mq associato a G-CSF (10 mg/kg) ha consentito raccolte mediane di 14×10^6 CD34+/Kg¹³.

L'età dei pazienti rimane un fattore limitante per l'utilizzo delle terapie ad alte dosi: nello studio randomizzato francese il 42% dei pazienti con età > 60 anni non ha potuto

completare il trattamento con l'autotrapianto, in confronto al 18% dei pazienti con età < 60 anni⁵. L'applicazione di queste procedure a soggetti giovani limita fortemente l'impiego delle terapie mieloablative nel mieloma multiplo, infatti i pazienti con età < 55 anni rappresentano solo il 15% della casistica generale^{14,15}. È quindi essenziale identificare nuovi approcci terapeutici che consentano di ottenere gli indiscussi vantaggi delle chemioterapie intensive, ma con una minore tossicità, permettendo quindi l'arruolamento di pazienti più anziani.

Il raggiungimento di questi obiettivi richiede una lieve riduzione della dose chemioterapica, rispetto all'approccio trapiantologico, compensata peraltro dalla possibilità di ripetere più volte il trattamento chemioterapico con dosaggi intermedio-alti di farmaco.

Sulla base di queste premesse nel 1994 abbiamo iniziato uno studio pilota di chemioterapia sequenziale con supporto di cellule staminali periferiche e filgrastim (CM: Ciclofosfamide e Melphalan a dosi intermedio-alte). Tale protocollo prevedeva la somministrazione di ciclofosfamide (3 g/m^2) al giorno 0, seguita da G-CSF 10 mg/Kg dal giorno 3 al giorno 9. Il giorno 10 veniva eseguita un'unica staminoafesi con conservazione delle PBPC a 4°C per 48 ore. Il giorno 11 veniva somministrato il Melphalan (60 mg/m^2 , eventualmente ridotto se le cellule CD34+ raccolte erano $< 0,5 \times 10^6/\text{Kg}$), seguito dopo 24 ore dalla reinfusione delle PBPC precedentemente raccolte. Dal giorno 14 al giorno 23 veniva somministrato G-CSF 5 mg/Kg.

I risultati hanno evidenziato una buona tollerabilità e un netto incremento delle risposte rispetto ai trattamenti convenzionali¹⁶. Questi dati sono stati confermati da uno studio multicentrico effettuato su una casistica più ampia.

Lo studio fin qui condotto ha dimostrato che lo schema CM è in grado di indurre in pazienti di età < 70 anni una percentuale di remissioni complete, valutabile intorno al 30%, e quindi superiore a quella indotta dal trattamento convenzionale. Lo schema CM consente un approccio molto semplice per quanto concerne la raccolta, la conservazione e la reinfusione dei progenitori periferici, ma presenta alcune limitazioni. Al 3° ciclo la raccolta rischia di essere limitata in un apprezzabile numero di pazienti, inoltre al 1° ciclo la raccolta dei progenitori potrebbe essere triplicata passando dall'attuale singola afesi a 3 aferesi. La criopreservazione dei progenitori consente l'impiego di questo supporto anche in recidiva. Nel nostro studio pilota il 61% dei pazienti possiede cellule congelate per effettuare tre cicli ad alte dosi e il 46% per effettuarne quattro.

Sulla base di queste considerazioni si propone uno studio randomizzato in pazienti di età compresa tra 55 e 70 anni che abbia come braccio sperimentale una modificazione dello schema CM, che prende il nome di MEL100 (CTX 3gr/mq, G-CSF 10 ug/kg, 3 aferesi, criopreservazione dei progenitori, 2 cicli di Melphalan 100 mg/mq a distanza di 2 mesi l'uno dall'altro con reinfusione dei progenitori emopoietici precedentemente criopreservati) e come braccio di controllo lo schema MP.

I pazienti del braccio di controllo (MP) non rispondenti o in recidiva verranno trattati con lo schema del braccio sperimentale; i pazienti del braccio sperimentale ripetono lo schema intensificato anche in recidiva (vedi schemi di salvataggio). Lo studio dovrebbe quindi anche dare indicazioni sulla possibilità di effettuare una terapia intensificata dopo terapia convenzionale. Infatti due studi francesi (presentati al momento come abstracts all'ASH '96) indicano che le terapie ad alte dosi sono ugualmente efficaci alla diagnosi ed in fase di recidiva. La sopravvivenza globale potrebbe non variare nei due gruppi, anche se è prolungato l'event-free survival (e quindi la qualità della vita) nei pazienti trattati con chemioterapia ad alte dosi.

3.0 CRITERI DI INCLUSIONE / ESCLUSIONE

3.1 Pazienti affetti da Mieloma Multiplo (MM) precedentemente non trattati.

3.2 Stadio II-III

3.3 Età compresa fra i 55 ed i 70 anni.

3.4 I pazienti devono presentare criteri obiettivi che permettano di definire la risposta. Pertanto vengono esclusi il MM non secernente ed il plasmocitoma solitario o extramidollare.

3.5 Vengono esclusi pazienti con altra neoplasia, non considerando i tumori cutanei a cellule basali e squamose.

3.6 Vengono esclusi pazienti con gravi complicanze **cardiache**: infarto del miocardio recente (<3 mesi), scompenso cardiaco (FEV<50%); **polmonari**: Rx torace, prove spirometriche, emogasanalisi alterati; **renali**: creatinemia >3mg%; **epatiche**: transaminasi >100U, bilirubinemia >2.5mg%; **infettive**: positività dei marker HIV, HbsAg, HCV ; **psichiatriche**: turbe psichiche, che compromettano la capacità di fornire il consenso informato per la partecipazione allo studio; **endocrinologiche**: alterazioni del metabolismo glicidico (diabete mellito insulino e non insulino-dipendente).

3.7 I pazienti con età compresa fra i 55 e i 70 anni afferenti ai centri partecipanti che non verranno inseriti nel protocollo dovranno comunque essere segnalati per poter valutare la percentuale di pazienti che si ritiene non sia in grado di affrontare il trattamento proposto.

4.0 CONSIDERAZIONI STATISTICHE

L'obiettivo è comparare, mediante uno studio randomizzato, l'efficacia di una terapia intensificata verso un trattamento convenzionale in termini di risposta, event-free survival e sopravvivenza.

Studio di potenza

La sopravvivenza mediana dei pazienti con mieloma multiplo, arruolati dal Gruppo Italiano (M90) e di quelli seguiti presso il centro di Torino¹⁶ risulta di circa 5 anni. La sopravvivenza libera da malattia (Event-Free Survival) è di circa 10 mesi. A distanza di due anni dall'inizio del trattamento la sopravvivenza libera da eventi è del 25%. Nei precedenti studi pilota la chemioterapia intensificata sembra essere in grado di aumentare tale percentuale al 45%. Per dimostrare tale ipotesi, con un livello di significatività del 5% (a due code) e una potenza del test del 90% è necessario reclutare 263 pazienti, ammettendo una percentuale di dispersi del 10% la numerosità del campione dovrebbe essere pari a 290 pazienti (145 per braccio). Considerando il numero dei centri partecipanti allo studio e l'esperienza dei precedenti protocolli si prevede l'ingresso di circa 120 pazienti/anno. Il reclutamento verrebbe quindi completato in circa 2 anni e mezzo.

La valutazione della sopravvivenza globale dei pazienti inseriti nei due bracci di trattamento risulta un obiettivo secondario. Infatti se la terapia di salvataggio intensificata risultasse fattibile ed efficace nel braccio con terapia di induzione convenzionale, la differenza di sopravvivenza globale dei due gruppi potrebbe non essere statisticamente significativa. Un

prolungamento dell' event-free survival in pazienti che presentino un'analogia sopravvivenza sarebbe comunque considerato un dato positivo, in quanto corrisponderebbe ad una migliore qualità di vita.

Metodi

La sopravvivenza, durata di remissione e l'event-free survival verranno valutati con il metodo attuariale di Kaplan-Meier¹⁷. Le differenze di sopravvivenza tra i gruppi confrontati verranno valutate mediante il Log-rank test. Le variabili discrete e continue saranno analizzate rispettivamente con il chi-quadrato e il T test di Student. Ogni valore di significatività statistica sarà bidirezionale (a due code).

La sopravvivenza verrà calcolata dalla data della diagnosi alla data del decesso. La durata della remissione, per i soli pazienti rispondenti, verrà calcolata dalla data della risposta alla data della recidiva. L'event-free survival verrà calcolato dalla data della diagnosi alla data dell'evento: si definisce evento la recidiva per i pazienti rispondenti, la mancanza di una risposta per i pazienti non rispondenti e l'uscita dal protocollo per tossicità.

Modalità di randomizzazione

Alla diagnosi, dopo l'ottenimento del consenso informato, per ogni paziente che rispetti i criteri di elegibilità dello studio, verrà inviata via fax al centro referente la scheda di registrazione completa di tutti i dati richiesti. Il centro referente provvederà a comunicare entro 2 giorni lavorativi il braccio di randomizzazione.

5. TRATTAMENTO DI INDUZIONE:

a. Debulking

Dopo la randomizzazione nel braccio MEL100 i pazienti vengono sottoposti a 2 cicli DAV (desametasone, adriamicina e vincristina) ripetuti ogni 28 giorni circa.

GIORNO 1	ADRIAMICINA	50 mg/m ² ev
GIORNO 1	VINCRISTINA	1 mg ev
GIORNO 1	DESAMETASONE	40 mg ev in 100 cc di fisiologica
GIORNO 2-4	DESAMETASONE	40 mg per os

b. Braccio sperimentale

GIORNO	FARMACO	DOSE
0	IDRATAZIONE	100-140 cc/h

(+ 60 dall'inizio del trattamento)	TROPISETRON	1 fl (ore 8.00)
	METILPREDNISOLONE	125 mg e.v. (ore 9.00)
	CICLOFOSFAMIDE	1.5 g/mq e.v. (ore 10.00,12.00)
+1	MESNA	1g e.v. (ore 11.00,13.00,16.00,20.00,23.00)
	IDRATAZIONE	
	METILPREDNISOLONE	100-140 cc/h
	MESNA	125 mg e.v. (ore 9.00)
+3 -->+9	FILGRASTIM	1 g e.v. (ore 2.00,5.00,9.00,14.00)
+10	STAMINOAFERESI	10 mg/Kg s.c.
+11	STAMINOAFERESI	CRIOPRESERVAZIONE
+12	STAMINOAFERESI	CRIOPRESERVAZIONE
+30	STAMINOAFERESI	CRIOPRESERVAZIONE
	IDRATAZIONE	
	MELPHALAN	100-140 cc/h
	TROPISETRON	100 mg/mq
+31	REINFUSIONE CD34+	1 fl e.v. (ore 8.00)
+31-32	IDRATAZIONE	
+33	FILGRASTIM	3x10 ⁶ /Kg
	IDRATAZIONE	100-140 cc/h
+34-35	IDRATAZIONE	5 mg/Kg s.c.
+90	IDRATAZIONE	100-140 cc/h
	IDRATAZIONE	100-140 cc/h
	MELPHALAN	100-140 cc/h
	TROPISETRON	100 mg/mq
+91	REINFUSIONE CD34+	1 fl e.v. (ore 8.00)
+91-92	IDRATAZIONE	
+93	FILGRASTIM	

+94-95	IDRATAZIONE	3x10 ⁶ /Kg
	IDRATAZIONE	100-140 cc/h
		5 mg/Kg s.c.
		100-140 cc/h
		100-140 cc/h

Protocollo di mobilizzazione.

Dopo circa 28 giorni dall'ultimo DAV, indipendentemente dalla risposta ottenuta, viene somministrata la ciclofosfamide 3 g/mq al giorno 0. Dal giorno 3 al giorno 9 viene somministrato il fattore di crescita G-CSF 10 mg/kg. Tre leucaferesi vengono effettuate a partire dal giorno 10. Il giorno +30 viene somministrato il Melphalan alla dose di 100 mg/m², il giorno successivo viene effettuata la reinfusione delle cellule staminali criopreservate. Quarantott'ore dopo si inizia la somministrazione di G-CSF alla dose di 5 mg/kg, che viene sospesa quando i granulociti neutrofilici raggiungono valori assoluti superiori a 1000/ml.

A 60 giorni dal primo Melphalan (90° giorno), se globuli bianchi > 3000/ml, piastrine > 100000/mm³ ed emoglobina > 9 g/dl, viene somministrato il 2° ciclo di Melphalan alla dose di 100 mg/m², seguito il giorno successivo dalla reinfusione delle cellule staminali precedentemente criopreservate e G-CSF dal 93° giorno.

Conservazione delle PBPC raccolte.

Le PBPC raccolte nel corso delle 3 staminoferesi vengono criopreservate e conservate in azoto liquido alla temperatura di -196°C.

La quantità totale di PBPC raccolte viene suddivisa in più sacche, che contengono ognuna mediamente 3x10⁶/Kg (non meno di 2x10⁶/Kg). Tale valore è ritenuto quello ottimale affinché il paziente possa tollerare due cicli chemioterapici a dosi piene, ognuno a distanza di due mesi dal precedente senza una eccessiva tossicità. Se le PBPC raccolte sono < 2x10⁶/Kg, la dose di Melphalan verrà invece ridotta in funzione del numero di PBPC raccolte, secondo il seguente schema:

PBPC RACCOLTE	DOSE DI MELPHALAN
> 2x10 ⁶ /Kg	100 mg/m ²
1-2x10 ⁶ /Kg	75 mg/m ²
0,5-1x10 ⁶ /Kg	50 mg/m ²

$< 0,5 \times 10^6 / \text{Kg}$	25 mg/m^2
---------------------------------	---------------------

c. Braccio di controllo

I pazienti arruolati nel braccio di controllo vengono sottoposti a 6 cicli di MP a distanza di un mese l'uno dall'altro.

Schema MP:

GIORNO 1-7	MELPHALAN	6 mg/m^2 per os
GIORNO 1-7	PREDNISONE	60 mg/m^2 per os

Terapia di supporto

E' prevista, nella fase di leucopenia, una profilassi antibatterica con ciprofloxacina ($250 \text{ mg} \times 2/\text{die}$) o sulfametossazolo-trimetoprim ($1 \text{ co} \times 2/\text{die}$). Tale terapia dovrà essere somministrata durante il periodo di aplasia. È inoltre consigliata anche una terapia profilattica anti-fungina, ed una profilassi con Acyclovir ($400 \text{ mg} \times 3/\text{die}$) se l'anamnesi è positiva per infezioni erpetiche.

La terapia trasfusionale viene iniziata con valori di emoglobina inferiori a 8 g/dl e per piastrine inferiori a $10\text{-}20 \times 10^9/\text{ml}$, in assenza di fenomeni emorragici.

La terapia con pamidronato si è dimostrata utile nei pazienti con mieloma¹⁸. E' previsto l'impiego di pamidronato alla dose di 90 mg/mese per nove cicli. Non essendo disponibile presso tutti i centri non rappresenta un criterio di esclusione. I pazienti che effettueranno tale trattamento dovranno essere comunque segnalati.

6.0 TERAPIA DI MANTENIMENTO

Indipendentemente dal trattamento di induzione, i pazienti, che al termine dell'ultimo ciclo chemioterapico presentano una riduzione della componente monoclonale $> 25\%$, proseguiranno il trattamento con Interferone (3 MU/die 3 volte a settimana); dopo circa 30 giorni dall'ultimo ciclo terapeutico, se piastrine $> 100000/\text{mm}^3$, i pazienti rispondenti iniziano cicli di Desametasone (40 mg per os/die per 4 giorni) a mesi alterni. Il trattamento di mantenimento viene proseguito con questo schema fino alla recidiva.

DESAMETASONE <i>per os</i>	40 mg per 4 giorni a mesi alterni
INTERFERONE <i>s.c.</i>	3 milioni U / 3 giorni settimana

7.0 TRATTAMENTO IN RECIDIVA E IN PROGRESSIONE

7.1 Pazienti trattati con MP in induzione.

I pazienti in recidiva o in progressione dopo trattamento convenzionale verranno trattati con lo schema intensificato, partendo dal debulking con DAV.

7.2 Pazienti trattati con MEL100 in induzione.

I pazienti in recidiva dopo trattamento intensificato ripeteranno il medesimo schema a partire dal debulking con DAV, seguito dalla mobilizzazione, con eventuale criopreservazione, dei progenitori emopoietici, che verranno reinfusi dopo la somministrazione del Melphalan. Se la quantità di CD34+ raccolte con quest'ultima mobilizzazione non fosse sufficiente per poter somministrare il Melphalan a dose piena, si potrà reinfondere una sacca criopreservata precedentemente (dopo il primo ciclo con Ciclofosfamide), altrimenti si dovrà ridurre il dosaggio come indicato nella tabella a pagina 8.

I pazienti in progressione dopo trattamento intensificato verranno considerati al di fuori dello studio. Il trattamento consigliato rimane il Melphalan la cui dose sarà da definire in base alla quantità delle CD34+ che potranno essere reinfuse.

8.0 DEFINIZIONE DI RISPOSTA

Risposta completa o remissione completa:

-scomparsa della componente monoclonale sierica ed urinaria valutata su elettroforesi della proteine; lesioni osteolitiche invariate o ridotte; plasmacellule midollari inferiori all'1% per almeno 2 mesi. L'uso di tecniche di laboratorio più sensibili, come l'immunofissazione delle proteine sieriche non risulta indicato per la necessità di comparare i risultati con controlli storici e con la maggioranza degli studi pubblicati.

Risposta parziale:

- una risposta superiore al 50% è definita da una diminuzione superiore al 50% della componente monoclonale; da una diminuzione della componente urinaria di almeno il 75%; da una riduzione dell'infiltrazione midollare pari almeno al 50%; lesioni osteolitiche invariate.

- una risposta superiore al 75% è definita dalla riduzione di almeno il 75% della componente monoclonale sierica; dalla scomparsa della proteinuria di Bence Jones all'elettroforesi delle urine e da una percentuale delle plasmacellule midollari inferiori al 5%.

Non risposta;

- diminuzione inferiore al 25% della componente monoclonale sierica; riduzione inferiore al 75% della proteinuria di Bence Jones all'elettroforesi delle urine.

Recidiva:

- aumento del 50% della componente monoclonale sierica e/o urinaria rispetto ai minimi valori raggiunti (in caso di risposta obiettiva) o ritorno ai valori iniziali (in caso di risposta parziale) o ricomparsa (in caso di risposta completa); o aumento delle lesioni osteolitiche.

Progressione:

- aumento superiore al 25% della componente monoclonale nei pazienti non rispondenti o un aumento nelle dimensioni o nel numero delle lesioni osteolitiche durante il trattamento.

9.0 VALUTAZIONE DEL PAZIENTE

È prevista una valutazione completa del paziente alla diagnosi.

Dopo il secondo DAV la valutazione del paziente comprende: emocromo, dosaggio Ig, proteinuria di Bence Jones e aspirato midollare.

È prevista inoltre una valutazione parziale (emocromo, ematochimici, dosaggio Ig e proteinuria di Bence Jones) dopo ogni ciclo di Melphalan.

Nelle appendici D/1 e D/2 vengono indicate le analisi clinico-laboratoristiche richieste.

È parte indispensabile dello studio una valutazione della **tossicità** correlata alla terapia. Si confronta infatti una terapia di riferimento con uno schema probabilmente più efficace, ma sicuramente più tossico: alla fine dello studio un eventuale vantaggio in termini di risposta alla terapia e di sopravvivenza dovrà essere valutato alla luce dei dati di tossicità.

BIBLIOGRAFIA

1. Gore ME, Viner C, Meldrum M: Intensive treatment of multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *Lancet* 14:879, 1989
2. Gianni AM, Tarella C, Bregni M, Siena S, Lombardi F, Gandola L, Caracciolo D, Stern A, Bonadonna G, Boccadoro M, Pileri A: High-dose sequential chemoradiotherapy, a widely applicable regimen, confers survival benefit to patients with high-risk multiple myeloma. *J Clin Oncol* 12:503, 1994
3. Samuels BL, Bitran JD: High-dose intravenous melphalan: a review. *J Clin Oncol* 13:1786, 1995
4. Bladé J, San Miguel JF, Fontanillas M, Alcalà A, Maldonado J, Garcia-Conde J, Conde E, Conzales-Brito G, Moro MJ, Escudero ML, Trujillo J, Pascual A, Rozman C, Estapé J, Montserrat E: Survival of multiple myeloma patients who are potential candidates for early high-dose therapy intensification/autotransplantation and who were conventionally treated. *J Clin Oncol* 14:2167, 1996
5. 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
6. 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

7. Ogawa M: The role of granulocyte colony-stimulating factor with dose-intensive chemotherapy. *Semin Oncol* 21:7, 1994
8. Tarella C, Boccadoro M, Omedè P, Bondesan P, Caracciolo D, Frieri R, Bregni M, Siena S, Gianni AM, Pileri A: Role of chemotherapy and GM-CSF on hemopoietic progenitor cell mobilization in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 11:271, 1993
9. Tarella C, Ferrero D, Bregni M, Siena S, Gallo E, Pileri A, Gianni AM: Peripheral blood: expansion of early progenitor cells after high dose cyclophosphamide and rhGM-CSF. *Eur J Cancer* 27:22, 1991
10. Barlogie B, Jagannath S, Vesole D, Tricot G: Autologous and allogeneic transplants for multiple myeloma. *Semin Hematol* 32:31, 1995
11. Ossenkoppele GJ, Jonkhoff AR, Huijgens PC, Nauta JJ, van der Hem KG, Drager AM, Langenhuijsen MM: Peripheral blood progenitors mobilised by G-CSF (filgrastim) and reinfused as unprocessed autologous whole blood shorten the pancytopenic period following high-dose melphalan in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 13:37, 1994
12. Tepler I, Cannistra SA, Frei E, Gonin R, Anderson KC, Demetri G, Niloff J, Goodman H, Muntz H, Muto M, et al : Use of peripheral-blood progenitor cells abrogates the myelotoxicity of repetitive outpatient high-dose carboplatin and cyclophosphamide chemotherapy. *J Clin Oncol* 11:1583, 1993
13. 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
14. Anderson KC: Who benefit from high-dose therapy for multiple myeloma? *J Clin Oncol* 13:1291, 1995
15. Jagannath S, Barlogie B, Dicke K, Alexanian R, Zagars G, Cheson B, Lamaistre FC, Smallwood L, Pruitt K, Dixon DO: Autologous bone marrow transplantation in multiple myeloma: identification of prognostic factors. *Blood* 76:1860, 1990
16. Boccadoro M, Palumbo A, Argentino C, Dominiotto A, Frieri R, Avvisati G, Comotti B, Lauta VM, Liberati M, Marmont F, Musto P, Tribalto M, Pileri A: Conventional induction treatments do not influence overall survival in multiple myeloma. *Br J Haematol* 96:333, 1997
17. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457, 1958
18. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs MJ, Blacklock HA, Bell R, Simeone J, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 334:488, 1996

APPENDICE A

MIELOMA MULTIPLO: CRITERI DIAGNOSTICI

CRITERI MAGGIORI

1. PLASMOCITOMA SU BIOPSIA
2. PLASMACELLULE MIDOLLARI > 30%
3. COMPONENTE M > 3,5 g/dl PER IgG (> 2 g/dl PER IgA) IN ELETTROFORESI PROTEINE SIERICHE O > 1 g/24 ORE DI CATENE LEGGERE NELLE URINE

CRITERI MINORI

- A. PLASMACELLULE MIDOLLARI > 10% < 30%
- B. COMPONENTE M IN CONCENTRAZIONI < 3 g/dl
- C. LESIONI OSTEOLITICHE

COMBINAZIONI DIAGNOSTICHE

1 + C

2 + B o C

3 + A o C

A + B + C

APPENDICE B

STADIO SECONDO DURIE & SALMON

STADIO I :

HB > 10 g/dl

Ca⁺⁺ < 12 mg/dl

Scheletro normale

IgG < 5 g/dl o IgA < 3 g/dl

Bence Jones proteinuria < 4 g/24 ore

STADIO II :

non I non III

STADIO III :

HB < 8,5 g/dl

Ca⁺⁺ > 12 mg/dl

Più di 3 lesioni ossee

IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl

Bence Jones proteinuria > 12 g/24 ore

SOTTOSTADIO :

A. CREATININEMIA < 2 mg/dl

B. CREATININEMIA > 2 mg/dl

APPENDICE C

VALUTAZIONE PERFORMANCE STATUS (ECOG)

0 Asintomatico, normale attività

1 Sintomatico ma ambulatoriale

2 Sintomatico, a letto < 50% del giorno, richiede minima assistenza

3 Sintomatico, a letto > 50% del giorno, richiede considerevole assistenza

4 A letto 100% del giorno, gravemente disabilitato

APPENDICE D/1

PROGRAMMA DI VALUTAZIONE			
VALUTAZIONE	BASALE	MENSILE	SEMESTRALE
Anamnesi	X	X	X
Esame obiettivo	X	X	X
Dati demografici	X		
Esame emocromocitometrico (*)	X	X	X
Biochimica (°)	X	X	X
Esame urine completo	X		X
Rx torace	X		
ECG e frazione d'eiezione ventr.	X		
Prove spirometriche + EGA	X		

Elettroforesi siero e urine 24 h	X	X	X
Immuno-elettroforesi siero e urine 24 h	X	.	X (#)
Aspirato midollare	X	.	X
Labelling index	X	.	.
b2-microglobulina	X	.	X
Proteina C-reattiva	X	.	X
Rx scheletro	X	.	X
Rilevazione eventi avversi (+)	.	X	X

(*) Esame emocromocitometrico: emocromo completo e formula, emoglobina e piastrine

(°) Biochimica: AST, ALT, Azotemia, Uricemia, Bilirubina totale, calcio ionizzato, Glicemia (in caso di valori glicemici compresi tra 110 e 140 eseguire curva da carico), Creatininemia, Sodio, Potassio, Clearances renali ureica e creatinica.

(+) Secondo i criteri W.H.O.

(#) In caso di scomparsa della componente monoclonale all'elettroforesi

APPENDICE D/2

MONITORAGGIO DEL PAZIENTE: esami richiesti

TRATTAMENTO CONVENZIONALE

GIORNO	FARMACO	ESAMI
0	MP	emocromo + ematochimici + dosaggio Ig + Bence Jones
+15		emocromo + ematochimici
+30	MP	emocromo + ematochimici + dosaggio Ig + Bence Jones
+45		emocromo + ematochimici
+60	MP	emocromo + ematochimici + dosaggio Ig + Bence Jones
+75		emocromo + ematochimici
+90	MP	emocromo + ematochimici + dosaggio Ig + Bence Jones + aspirato midollare
+105		emocromo + ematochimici

+120	MP	emocromo + ematochimici + dosaggio Ig + Bence Jones
+135		emocromo + ematochimici
+150	MP	emocromo + ematochimici + dosaggio Ig + Bence Jones
+165		emocromo + ematochimici
+180		emocromo + ematochimici + dosaggio Ig + Bence Jones + aspirato midollare + Rx scheletro

TRATTAMENTO INTENSIFICATO: debulking

GIORNO	FARMACO	ESAMI
0	DAV	emocromo + ematochimici + dosaggio Ig + Bence Jones
+15		emocromo + ematochimici
+30	DAV	emocromo + ematochimici + dosaggio Ig + Bence Jones
+45		emocromo + ematochimici

TRATTAMENTO INTENSIFICATO: terapia ad alte dosi

GIORNO	FARMACO	ESAMI
0 (+60 dall'inizio del trattamento)	CTX	emocromo + ematochimici + dosaggio Ig + Bence Jones + aspirato midollare
+3	inizio G-CSF	emocromo + ematochimici
+6		emocromo + ematochimici
+9	stop G-CSF	emocromo + ematochimici
+10	STAMINOAFERESI	emocromo + ematochimici + determinazione CD34 basali e nella sacca post-aferesi
+11	STAMINOAFERESI	emocromo + ematochimici + determinazione CD34 basali e nella

		sacca post-aferesi
+12	STAMINOAFERESI	emocromo + ematochimici + determinazione CD34 basali e nella sacca post-aferesi
+30	MEV	emocromo + ematochimici + dosaggio Ig + Bence Jones
+31	reinfusione CD34	
+33	inizio G-CSF	emocromo + ematochimici
+35		emocromo + ematochimici
+37		emocromo + ematochimici
+39		emocromo + ematochimici
+41		emocromo + ematochimici
+43		emocromo + ematochimici
+45		emocromo + ematochimici
+47		emocromo + ematochimici
+49		emocromo + ematochimici
+60		emocromo + ematochimici + dosaggio Ig + Bence Jones
+90	MEV	emocromo + ematochimici + dosaggio Ig + Bence Jones
+91	reinfusione CD34	
+93	inizio G-CSF	emocromo + ematochimici
+95		emocromo + ematochimici
+97		emocromo + ematochimici
+99		emocromo + ematochimici
+101		emocromo + ematochimici
+105		emocromo + ematochimici
+107		emocromo + ematochimici
+109		emocromo + ematochimici

+120	emocromo + ematochimici + dosaggio Ig + Bence Jones + aspirato midollare + RX scheletro sistemico
------	--

ematochimici: glicemia, urea, creatinina, Na, K, AST, ALT, bilirubina totale, Calcio ionizzato, clearances renali ureica e creatinica (solo mensili).

APPENDICE E

CONSENSO INFORMATO

Io sottoscritto.....

nato aProvincia.....il.....

residente a.....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 assumendomi 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.....

APPENDICE F

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 la 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.