



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Analisi retrospettiva monocentrica della casistica di Mieloma
Multiplo nella Clinica di Ematologia di Ancona: confronto
degli outcome nell'era pre e post anticorpi monoclonali anti-
CD38**

**Monocentric retrospective analysis of multiple myeloma cases
at the Hematology Clinic of Ancona: comparison of outcomes
in the pre- and post-anti-CD38 monoclonal antibody era**

Relatore:

Dott/ssa: Sonia Morè

Tesi di laurea di:

Giorgia Fiorelli

Correlatore:

Dott: Massimo Offidani

A.A. 2025/2026

<i>INTRODUZIONE</i>	1
<i>DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA</i>	1
<i>EZIOPATOGENESI</i>	3
<i>MANIFESTAZIONI CLINICHE DEL MIELOMA MULTIPLO</i>	8
MANIFESTAZIONI CRAB	8
MANIFESTAZIONI EXTRAMIDOLLARI E SISTEMICHE	10
<i>AMILOIDOSI AL ASSOCIATA AL MIELOMA MULTIPLO</i>	12
<i>DIAGNOSI</i>	14
<i>STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO</i>	23
SISTEMI DI STADIAZIONE TRADIZIONALI	24
SISTEMI DI STRATIFICAZIONI INTEGRATI	25
STRATIFICAZIONE GENOMICA: CONSENSUS GENOMIC STAGING (CGS)	29
DEFINIZIONE CLINICA DI ALTO RISCHIO E ULTRA-ALTO RISCHIO	30
LIMITI DEI MODELLI STATICI E SVILUPPO DELLA STRATIFICAZIONE DINAMICA	30
<i>TRATTAMENTO DEL MIELOMA MULTIPLO</i>	32
CLASSI DI FARMACI	32
OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO	33
VALUTAZIONE DELL'ELEGGIBILITÀ AL TRAPIANTO	33
PAZIENTI ELEGGIBILI A TRAPIANTO	34
PAZIENTI NON ELEGGIBILI A TRAPIANTO	37
<i>VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO</i>	42

CRITERI STANDARD DI RISPOSTA IMWG	42
MALATTIA MINIMA RESIDUA	43
CRITERI DI PROGRESSIONE DI MALATTIA.....	45
<i>MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO E REFRATTARIO.....</i>	<i>47</i>
TERAPIA DELLA RECIDIVA	48
PRINCIPI GENERALI DI TRATTAMENTO ALLA RECIDIVA	49
RECIDIVA PRECOCE.....	51
MALATTIA AVANZATA E PLURITRATTATA	52
<i>NUOVE IMMUNOTERAPIE.....</i>	<i>55</i>
TERAPIA CON CELLULE CAR-T.....	55
ANTICORPI BISPECIFICI	56
ANTICORPI FARMACO-CONIUGATI.....	57
<i>TERAPIA DI SUPPORTO.....</i>	<i>59</i>
MALATTIA OSSEA	59
INSUFFICIENZA RENALE	60
INFEZIONI E PROFILASSI ANTIMICROBICA	60
VACCINAZIONI.....	61
TROMBOEMBOLISMO VENOSO.....	61
ANEMIA.....	62
ALTRE COMPLICANZE	62
CURE PALLIATIVE E QUALITA' DI VITA	62
PROSPETTIVE FUTURE.....	63
<i>STUDIO</i>	<i>66</i>

OBIETTIVI	66
METODI.....	67
RISULTATI	69
DISCUSSIONE	80
CONCLUSIONI.....	85
<i>Bibliografia</i>	<i>86</i>

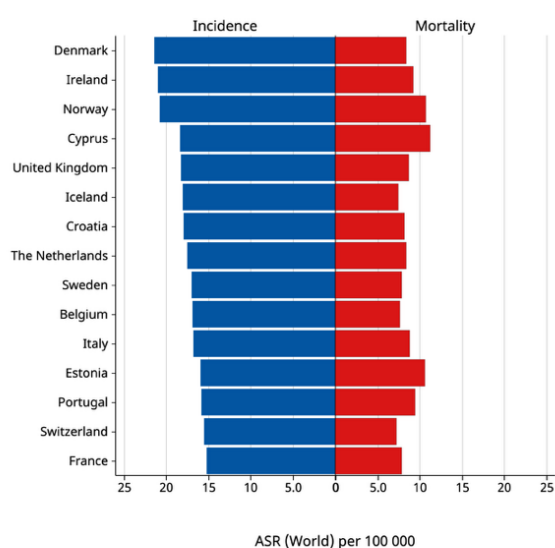
INTRODUZIONE

DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

Il mieloma multiplo (MM) è una neoplasia che origina dalle plasmacellule e rappresenta circa l'1–2% di tutte le neoplasie e il 10–15% dei tumori ematologici.

In Europa rappresenta la seconda neoplasia ematologica più frequente, con un'incidenza stimata tra 4,5–6 nuovi casi ogni 100.000 persone all'anno. Negli ultimi tre–quattro decenni, l'incidenza della malattia ha mostrato un trend in aumento a livello globale, sebbene con variazioni tra diverse aree geografiche e periodi temporali. Questo incremento è attribuibile principalmente alla crescita demografica, all'invecchiamento della popolazione e al miglioramento delle capacità diagnostiche e di identificazione dei casi. [1] [2]

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence and Mortality, Both sexes, age [50-85+], in 2022
Multiple myeloma
Europe (Top 15)

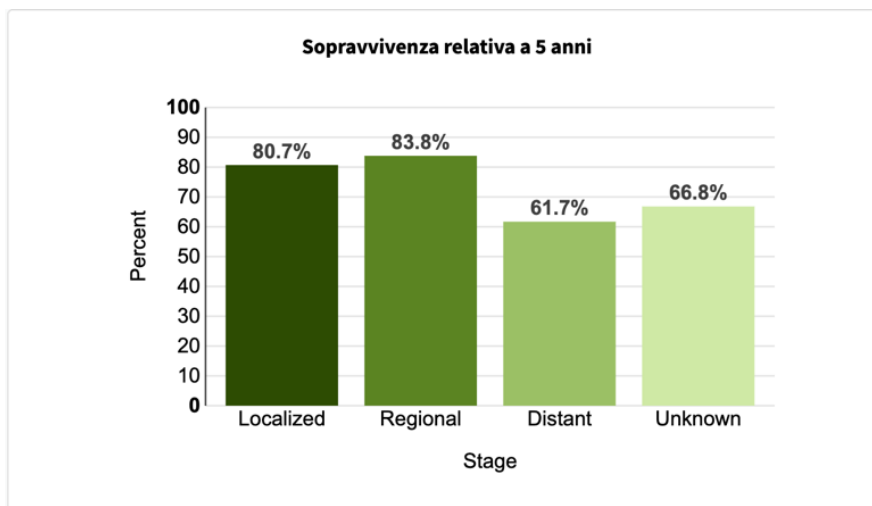


Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022 (version 1.1)
© All Rights Reserved 2026

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization

Figura 1 Incidenza e mortalità in Europa 2022. [3]

La diagnosi avviene prevalentemente in soggetti di età compresa tra i 65 e i 70 anni [1]. Lo stadio del tumore al momento della diagnosi, che descrive l'estensione della malattia nell'organismo, rappresenta un fattore determinante nella scelta delle opzioni terapeutiche e influenza in modo significativo la sopravvivenza del paziente. Negli ultimi anni, grazie all'introduzione dei nuovi farmaci immunomodulanti e terapie innovative, la sopravvivenza è notevolmente migliorata. Nel mieloma multiplo, circa il 3,4% dei pazienti è diagnosticato in fase localizzata. In tale stadio, la sopravvivenza relativa a cinque anni è pari all'80,7% [4] (figura 2).



SEER 21 (escluso IL) 2015–2021, tutte le etnie, entrambi i sessi per fase di riepilogo combinato SEER

Figura 2 Percentuale di casi e sopravvivenza relativa a 5 anni in base allo stadio alla diagnosi: mieloma [4].

EZIOPATOGENESI

Il mieloma multiplo è una neoplasia delle plasmacellule terminalmente differenziate che origina nel contesto di un processo evolutivo multistep, generalmente preceduto da condizioni precursori come la gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS) e il mieloma multiplo smoldering (SMM). La progressione verso la malattia conclamata è il risultato di un accumulo progressivo di alterazioni genetiche primarie e secondarie, che determinano l'evoluzione clonale e l'eterogeneità intratumorale [1] [5].

Un ruolo centrale nella patogenesi è svolto dalle anomalie che coinvolgono geni regolatori del ciclo cellulare e della proliferazione, con attivazione di vie oncogeniche che favoriscono la sopravvivenza e l'espansione clonale delle plasmacellule neoplastiche. A tali eventi si aggiunge la progressiva evoluzione clonale, caratterizzata da elevata eterogeneità genetica e selezione di sottocloni nel tempo [1] [5] (figura 3). Oltre alle alterazioni genetiche, anche modificazioni epigenetiche, come metilazione del DNA e rimodellamento della cromatina, contribuiscono alla regolazione dell'espressione genica e alla progressione della malattia.

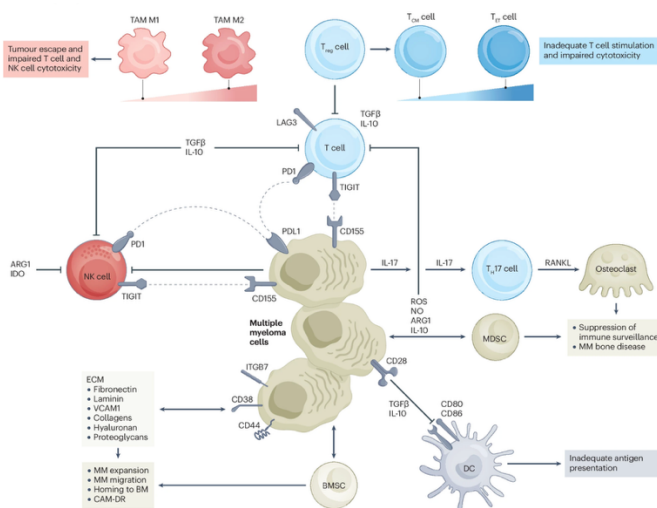


Figura 3 Meccanismi genetici ed evoluzione clonale nel mieloma multiplo [1].

Fondamentale è inoltre l'interazione tra le plasmacellule neoplastiche e il microambiente midollare, che non rappresenta un semplice compartimento di supporto, ma partecipa attivamente alla crescita tumorale attraverso segnali di sopravvivenza, citochine pro-infiammatorie (IL-6; BAFF; RANK; VEGF; APRIL) e meccanismi di immunoevasione. Tali interazioni promuovono non solo la proliferazione delle cellule tumorali, ma anche l'insorgenza di resistenza terapeutica. In particolare, le molecole di adesione cellula-cellula e cellula-matrice svolgono un ruolo chiave nello sviluppo delle resistenze ai farmaci. Questo fenomeno, noto come cell adhesion-mediated drug resistance (CAM-DR), è oggi riconosciuto come uno dei principali meccanismi di resistenza nel mieloma multiplo [6].

Nel microambiente midollare, le plasmacellule neoplastiche aderiscono alle cellule stromali e alla matrice extracellulare (fibronectina, collagene, laminina) attraverso specifiche molecole di adesione, tra cui integrine (in particolare VLA-4, VLA-5 e $\beta 7$), CD44, ICAM-1 e VCAM-1. Queste interazioni attivano una serie di vie di segnalazione intracellulare che promuovono la sopravvivenza cellulare e inibiscono l'apoptosi indotta dai farmaci. L'adesione mediata dalle integrine alla fibronectina o alle cellule stromali induce una regolazione positiva di proteine anti-apoptotiche della famiglia Bcl-2 e una riduzione della sensibilità agli agenti chemioterapici, contribuendo alla sopravvivenza delle cellule neoplastiche anche in presenza di trattamento. Questo meccanismo consente alle cellule tumorali di resistere alla morte cellulare iniziale e favorisce la selezione di cloni più resistenti nel tempo. [7]

Dal punto di vista diagnostico e prognostico, l'identificazione delle principali alterazioni citogenetiche mediante l'analisi del midollo osseo è fondamentale per la stratificazione del rischio. A tal fine, sono stati sviluppati diversi sistemi di classificazione prognostica, tra cui l'International Staging System (ISS) e il suo aggiornamento, il Revised International Staging System (R-ISS), che

integrano parametri clinici, laboratoristici e citogenetici per definire il profilo di rischio del paziente. Più recentemente è stato introdotto il Revised-2 International Staging System (R2-ISS), un punteggio prognostico additivo che prevede l'inclusione del guadagno del braccio lungo del cromosoma 1 (1q+) tra i parametri considerati, migliorandone la capacità discriminativa. Tali sistemi verranno approfonditi nei capitoli successivi. Tra le principali alterazioni citogenetiche si riscontrano: le traslocazioni $t(11;14)$, $t(4;14)$, $t(14;16)$, $t(6;14)$, $t(14;20)$, *trisomie*, *delezioni del cromosoma 17p*, *1q+*. [8]

Particolare rilevanza clinica rivestono le alterazioni associate a prognosi sfavorevole e resistenza terapeutica, tra queste, la perdita o mutazione di TP53 (del17p) rappresenta uno dei principali fattori di rischio biologico, essendo associata a malattia aggressiva, ridotta sopravvivenza e scarsa risposta alle terapie standard. Analogamente, l'amplificazione del locus 1q21 e le traslocazioni coinvolgenti il gene delle immunoglobuline ($t(4;14)$, $t(14;16)$, $t(14;20)$) correlano con una maggiore aggressività della malattia e a una prognosi sfavorevole. [9]

In ambito terapeutico, il profilo genetico influenza significativamente la risposta al trattamento: le forme caratterizzate da anomalie citogenetiche ad alto rischio, come TP53 e 1q21 gain, mostrano una ridotta sensibilità alle terapie convenzionali e una maggiore probabilità di recidiva precoce, mentre i pazienti privi di tali anomalie presentano generalmente una migliore risposta e una sopravvivenza più prolungata. [10]

Cytogenetic Abnormality	Clinical Setting in which Abnormality is Detected	
	Smoldering Multiple Myeloma	Multiple Myeloma
Trisomies	Intermediate-risk of progression, median TTP of 3 years	Good prognosis, standard-risk MM, median OS 7–10 years Most have myeloma bone disease at diagnosis Excellent response to lenalidomide-based therapy
t(11;14) (q13;q32)	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	Good prognosis, standard-risk MM, median OS 7–10 years
t(6;14) (p21;q32)	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	Good prognosis, standard-risk MM, median OS 7–10 years
t(4;14) (p16;q32)	High-risk of progression, median TTP of 2 years	Intermediate-risk MM, median OS 5 years Needs bortezomib-based initial therapy, early ASCT (if eligible), followed by bortezomib-based consolidation/maintenance
t(14;16) (q32;q23)	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	High-risk MM, median OS 3 years Associated with high levels of FLC and 25% present with acute renal failure as initial MDE
t(14;20) (q32;q11)	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	High-risk MM, median OS 3 years
Gain(1q21)	High-risk of progression, median TTP of 2 years	Intermediate-risk MM, median OS 5 years
Del(17p)	High-risk of progression, median TTP of 2 years	High-risk MM, median OS 3 years
Trisomies plus any one of the IgH translocations	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	May ameliorate adverse prognosis conferred by high risk IgH translocations, and del 17p
Isolated Monosomy 13, or Isolated Monosomy 14	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	Effect on prognosis is not clear
Normal	Low-risk of progression, median TTP of 7–10 years	Good prognosis, probably reflecting low tumor burden, median OS >7–10 years

Figura 4 Illustra le principali alterazioni genetiche coinvolte nella patogenesi del mieloma multiplo [10].

In tempi recenti, la crescente comprensione delle alterazioni genomiche del mieloma multiplo ha portato a una ridefinizione del concetto di malattia ad alto rischio, con l'introduzione di modelli più integrati come il Consensus Genomic Staging (CGS), che considera alterazioni citogenetiche e molecolari ad alto impatto prognostico, inclusi i profili “double-hit” o “multi-hit” [11] [12]. Tuttavia, la definizione del rischio nel mieloma multiplo rimane complessa e in continua evoluzione, poiché non dipende esclusivamente dalle caratteristiche biologiche presenti alla diagnosi, ma anche dall'andamento clinico e dalla risposta al trattamento. Persiste infatti una quota di pazienti ad alto e altissimo rischio (HRMM e uHRMM), caratterizzata da progressione precoce e ridotta sopravvivenza, non sempre identificata dai modelli tradizionali (Fig.5) [13]. Questi aspetti saranno approfonditi nel capitolo dedicato alla stratificazione del rischio.

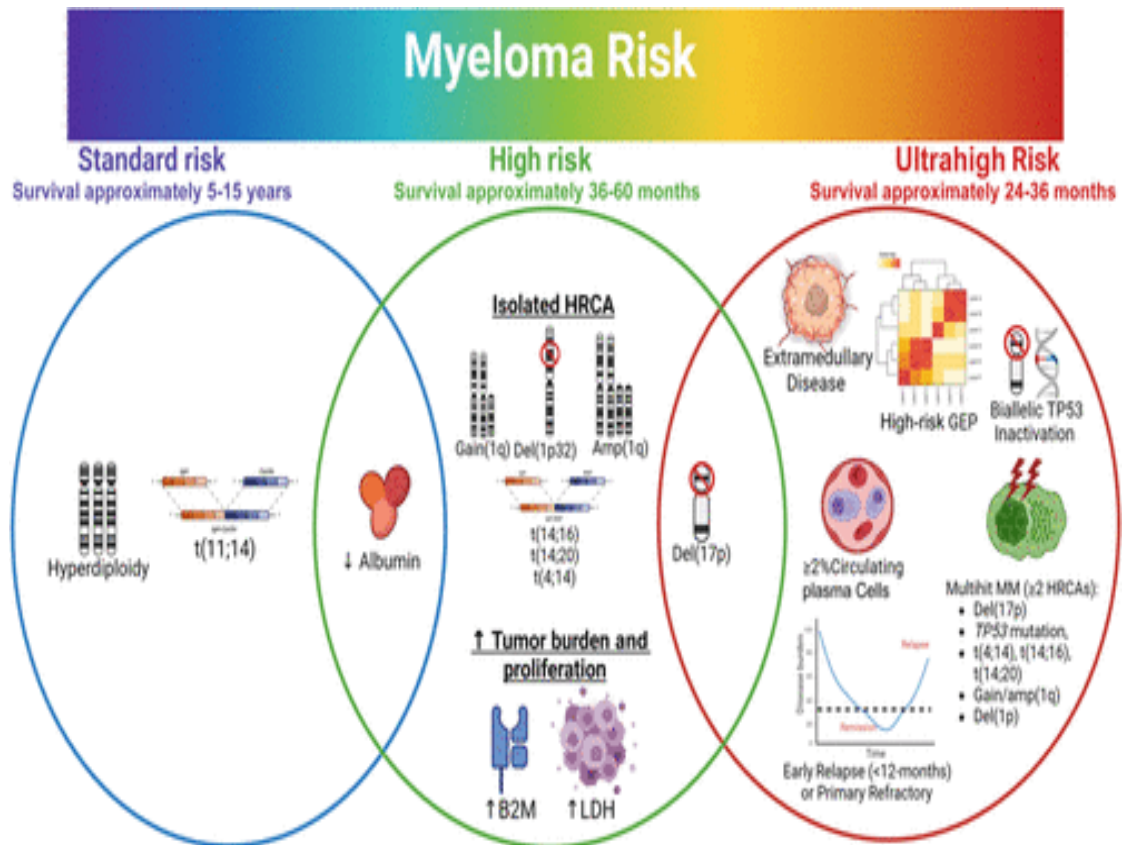


Figura 5 Spettro del rischio di mieloma e soglie concettuali per mielomi ad alto rischio e ad altissimo rischio. [13]

MANIFESTAZIONI CLINICHE DEL MIELOMA MULTIPLO

Il mieloma multiplo presenta un'elevata eterogeneità clinica, con un decorso che varia da forme asintomatiche o paucisintomatiche a quadri sistemici severi con coinvolgimento multiorgano. Le manifestazioni cliniche derivano principalmente dall'infiltrazione midollare da parte delle plasmacellule neoplastiche, dalla produzione di immunoglobuline monoclonali e dall'interazione con il microambiente osseo e immunitario [1].

La valutazione clinica iniziale, che riveste un ruolo cruciale, deve includere l'identificazione delle complicanze d'organo e dei segni di malattia attiva, che rappresentano la base per l'inquadramento diagnostico e terapeutico del paziente [14]. Le manifestazioni cliniche vengono tradizionalmente riassunte nei criteri CRAB (hyperCalcemia, Renal failure, Anemia, Bone lesions), cui si affiancano ulteriori segni e sintomi rilevanti.

MANIFESTAZIONI CRAB

Il coinvolgimento scheletrico è una delle caratteristiche più tipiche del mieloma multiplo ed è causato da uno squilibrio tra l'attività osteoclastica aumentata e la ridotta attività osteoblastica, mediato da fattori del microambiente midollare. Le plasmacellule neoplastiche e il microambiente midollare producono numerose citochine, tra cui RANKL, MIP-1 α e TNF, che stimolano l'attività osteoclastica e determinano un aumento del riassorbimento osseo con conseguente rilascio di calcio nel circolo ematico e sviluppo di lesioni osteolitiche (Fig. 6). Clinicamente si manifesta con dolore osseo, fratture patologiche e possibile compressione midollare [6], [14], rendendo fondamentale anche l'imaging precoce per identificare lesioni ossee anche subcliniche [15][16].

L'intensa attività di riassorbimento osseo rappresenta inoltre il principale meccanismo patogenetico dell'ipercalcemia, la più comune complicanza metabolica del mieloma multiplo. Il rilascio di calcio nel circolo ematico è conseguenza diretta dell'osteolisi diffusa indotta dal tumore, sebbene la sua comparsa sia influenzata anche da fattori quali il carico tumorale e la funzione renale, spesso compromessa nei pazienti affetti da mieloma. Dal punto di vista clinico, l'ipercalcemia può manifestarsi con sintomi gastrointestinali, neurologici e renali, fino a quadri di severa compromissione dello stato di coscienza. [10], [17], [15]

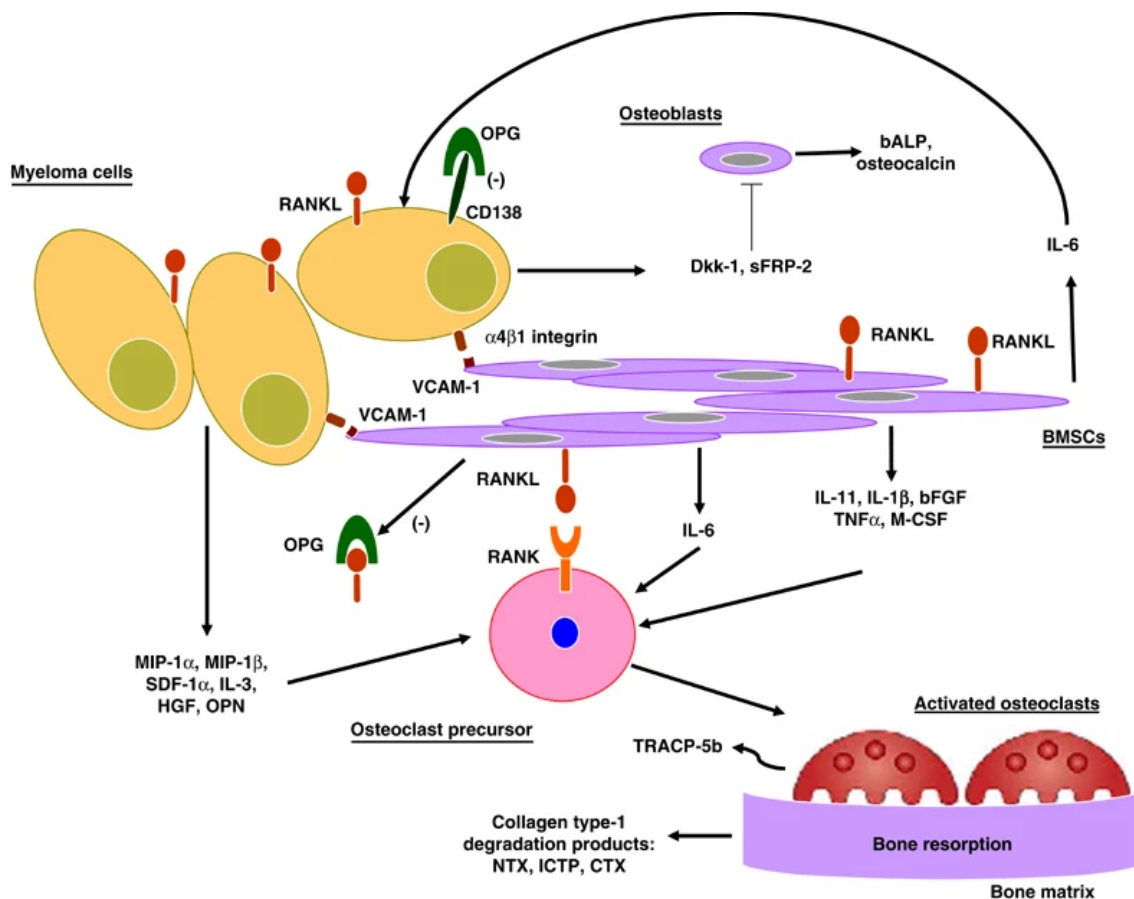


Figura 6 Le interazioni tra cellule di mieloma e cellule stromali del midollo osseo (bone marrow stromal cells, BMSC) determinano un'aumentata produzione di citochine e fattori solubili, come RANKL, IL-6 e MIP-1α, che promuovono l'attivazione e la differenziazione degli [18].

Frequente è il coinvolgimento renale, una delle principali cause di morbidità; un'identificazione precoce e la gestione tempestiva del danno renale, sia alla

diagnosi sia alla recidiva, sono di fondamentale importanza per ottimizzare l'outcome del paziente. Il filtrato glomerulare stimato può essere calcolato tramite CKD-EPI. Il meccanismo principale alla base del danno renale è rappresentato dalla nefropatia da catene leggere, per la precipitazione di queste catene a livello tubulare. [19]

L'anemia è una delle manifestazioni più comuni presente in circa il 70-73% dei pazienti al momento della diagnosi, [20] deriva da un processo multifattoriale che comprende infiltrazione midollare, ridotta eritropoiesi e alterazioni infiammatorie mediate da citochine, in particolare IL-6, TNF e altre molecole regolatorie che sopprimono direttamente la produzione eritrocitaria [21]. A ciò si aggiunge il contributo dell'insufficienza renale, frequentemente associata al mieloma, che determina una ridotta produzione di eritropoietina e quindi un ulteriore deficit nella formazione dei globuli rossi. Dal punto di vista clinico, l'anemia non solo contribuisce in modo significativo alla sintomatologia del paziente, con affaticamento, ridotta capacità funzionale e peggioramento della qualità di vita, ma rappresenta anche un importante indicatore prognostico, essendo associata a maggiore carico di malattia e a esiti clinici sfavorevoli [14], [22].

MANIFESTAZIONI EXTRAMIDOLLARI E SISTEMICHE

Nel mieloma multiplo, oltre alle manifestazioni principali, si osservano diverse complicanze sistemiche rilevanti. Tra queste, uno stato di immunodeficienza particolarmente frequente per soppressione della produzione di immunoglobuline policlonali, che espone il paziente ad un aumento del rischio di infezioni, in particolare batteriche. Un'ulteriore complicanza, sebbene meno frequente ma clinicamente rilevante, è rappresentata dalla sindrome da iperviscosità, associata a elevati livelli di proteina monoclonale, che può causare disturbi visivi, cefalee, sanguinamenti mucosi, e sintomi neurologici [16].

Il mieloma multiplo può manifestarsi anche con la comparsa di plasmocitomi extramidollari (EMM) tipici delle fasi più avanzate, con crescita tumorale al di fuori del midollo. Tale presentazione si correla ad una maggiore aggressività biologica, resistenza terapeutica e prognosi sfavorevole. Di fatto i pazienti affetti da EMM dovrebbero essere considerati come affetti da mieloma ad alto rischio e trattati di conseguenza [14] [23]

AMILOIDOSI AL ASSOCIATA AL MIELOMA MULTIPLO

Tra le manifestazioni sistemiche correlate alla produzione di catene leggere, un ruolo rilevante è rappresentato dall'amiloidosi a catene leggere (AL). Essa è una patologia da deposito causata dalla produzione di catene leggere immunoglobuliniche instabili da parte di un clone plasmacellulare, che vanno incontro a misfolding e si organizzano in fibrille amiloidi, depositandosi a livello extracellulare in diversi organi e tessuti e determinando progressiva disfunzione d'organo [24]. L'amiloidosi AL condivide quindi con il mieloma multiplo la natura di discrasia plasmacellulare, sebbene il danno clinico sia legato prevalentemente alla tossicità e al deposito delle catene leggere piuttosto che alla massa tumorale midollare.

Dal punto di vista clinico, la coesistenza di AL e mieloma multiplo non è rara: l'amiloidosi AL viene diagnosticata nel 10–15% dei pazienti con mieloma multiplo e una quota ancora maggiore presenta depositi amiloidi subclinici [24]. Le due condizioni possono manifestarsi simultaneamente, oppure in momenti diversi della storia naturale della malattia; tuttavia, nella pratica clinica, la presentazione sincrona rappresenta uno scenario frequente [25].

Quando l'amiloidosi AL si sviluppa in un paziente con MM, essa rappresenta un'espressione del danno d'organo mediato dalla produzione di catene leggere amiloidogeniche e rientra pertanto tra i criteri di malattia attiva, analogamente ai criteri CRAB, richiedendo un trattamento mirato alla soppressione del clone plasmacellulare. La diagnosi richiede la dimostrazione istologica dei depositi amiloidi associata all'evidenza di una discrasia plasmacellulare, mediante identificazione di una componente monoclonale e/o infiltrazione midollare. [25]

Dal punto di vista prognostico, la presenza di amiloidosi AL complica significativamente il decorso del MM, soprattutto in caso di coinvolgimento cardiaco, che rappresenta il principale determinante della sopravvivenza [25].

Pertanto, il riconoscimento precoce di segni e sintomi suggestivi di amiloidosi nei pazienti con mieloma è fondamentale, poiché la sua identificazione non solo modifica la stadiazione e la stratificazione prognostica, ma impone anche un tempestivo avvio della terapia specifica diretta contro la discrasia plasmacellulare sottostante.

DIAGNOSI

La diagnosi di mieloma multiplo si basa sull'integrazione di dati clinici, laboratoristici, morfologici, immunofenotipici, citogenetici e radiologici.

Il percorso diagnostico si basa su un approccio integrato che comprende anamnesi ed esame obiettivo ed indagini laboratoristiche e strumentali.

Tale approccio è necessario perché il mieloma multiplo appartiene a uno spettro di disordini plasmacellulari che comprende condizioni asintomatiche premaligne, come la gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS), forme intermedie come il mieloma smoldering (SMM), e forme clinicamente attive che richiedono trattamento. Le linee guida EHA–EMN sottolineano che la diagnosi deve essere eseguita mediante un pannello standardizzato di esami ematochimici, urinari, midollari e di imaging. [26]

Secondo i criteri aggiornati dell'International Myeloma Working Group (IMWG), la diagnosi di mieloma multiplo richiede la presenza di almeno il 10% di plasmacellule clonali nel midollo osseo, oppure un plasmocitoma documentato istologicamente, associati ad almeno un evento definente il mieloma, indicato come myeloma-defining event (MDE). Tale evidenza viene generalmente ottenuta mediante aspirato e biopsia osteomidollare, che consentono di quantificare la percentuale di plasmacellule e di valutarne la monoclonalità attraverso tecniche immunofenotipiche o immunoistochimiche. Gli MDE comprendono sia il danno d'organo classico, riassunto dall'acronimo CRAB, sia specifici biomarcatori di malignità introdotti per identificare pazienti ad altissimo rischio di progressione prima della comparsa di danno d'organo irreversibile. Questo approccio consente di identificare non solo i pazienti con malattia già sintomatica, ma anche quelli con forme biologicamente aggressive destinate a evolvere rapidamente [14]

I criteri CRAB comprendono ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e lesioni ossee litiche attribuibili alla proliferazione plasmacellulare. A questi si aggiungono i criteri SLiM: infiltrazione midollare da plasmacellule clonali $\geq 60\%$, rapporto tra catene leggere libere coinvolte/non coinvolte ≥ 100 con catena coinvolta ≥ 100 mg/L, oppure presenza di più di una lesione focale alla risonanza magnetica di almeno 5 mm (fig. 7). L'introduzione dei criteri SLiM-CRAB ha rappresentato un cambiamento rilevante, poiché consente di iniziare il trattamento anche prima della comparsa di danno d'organo irreversibile nei pazienti ad altissimo rischio di progressione [27]. Tali parametri sono stati inclusi tra gli eventi definenti la malattia in quanto associati a una elevata probabilità di progressione a mieloma sintomatico in tempi brevi [28].

SLiM CRAB Criteria for Diagnosing Symptomatic or Advanced MM	
Acronym	Description
S	Sixty percent or more ($\geq 60\%$) clonal plasma cells in bone marrow
Li	Light-chain ratio of serum involved to uninvolved ≥ 100
M	MRI with >1 focal lesion
C	Calcium elevation in serum >1 mg/dL above reference range (or >11 mg/dL)
R	Renal impairment with SCr >2 mg/dL (or CrCl <40 mL/min)
A	Anemia with Hb >2 g/dL below reference range (or Hb <10 g/dL)
B	Bone lesion with ≥ 1 osteolytic on x-ray, CT, or PET-CT

CrCl: creatinine clearance; Hb: hemoglobin; MM: multiple myeloma; PET: positron emission tomography; SCr: serum creatinine. Source: References 1, 3.

Figura 7 SLiM-CRAB criteri. Adattato da fonte online a scopo illustrativo [29].

Nel percorso diagnostico iniziale è fondamentale documentare la presenza e la quantità della componente monoclonale. Gli esami di primo livello comprendono emocromo con formula e striscio periferico, elettroforesi sierica, immunofissazione sierica e urinaria, dosaggio delle immunoglobuline, dosaggio delle catene leggere libere sieriche, funzionalità renale ed epatica, calcemia, LDH, albumina e beta-2 microglobulina. (Tab 1). Le linee guida EHA-ESMO e il più recente aggiornamento EHA-EMN indicano questi esami come obbligatori alla diagnosi, insieme alla raccolta urinaria delle 24 ore con elettroforesi e immunofissazione urinaria, utile soprattutto per identificare proteinuria e componente a catene leggere [26] [14].

Tool	Diagnosis	At response	At follow-up	At relapse
Blood tests				
Blood count and blood smear	Obl	Obl	Obl	Obl
Serum electrophoresis and immunofixation	Obl	Obl	Obl	Obl
Serum free light chain	Obl	Obl to confirm sCR	Obl	Obl
Serum immunoglobulin levels	Obl	Obl	Obl	Obl
Renal and liver function tests	Obl	Obl	Obl	Obl
Calcium	Obl	Obl	Obl	Obl
Lactate dehydrogenase	Obl	Obl	Obl	Obl
Albumin, β_2 microglobulin	Obl	NR	Opt	Obl
Flow cytometry	Opt	NR	NR	Opt
Urine tests				
Urine sample from 24-h urine collection to check for proteinuria and serum free light chain proteinuria	Obl	NR	NR	Obl
Urine electrophoresis and immunofixation	Obl	Obl	NR	Obl
Bone marrow assessments				
Bone marrow cytology and biopsy to confirm plasmacytosis and monoclonality	Obl	Obl to confirm CR or for non-secretory MM	NR	Opt (obl for non-secretory MM)
NGF or NGS to detect clonal plasma cells	Obl	Obl to confirm MRD negativity in patients with CR or sCR	Every 12 months in MRD-negative patients	Opt
Cytogenetics: karyotype and FISH for detection of del17p, t(4;14), t(14;16), t(14;20), 1q gain or amplification, del1p32 and t(11;14), and NGS for TP53 mutations	Obl	NR	NR	Obl in patients with del17p, del1p32, 1q gain or amplification and TP53 mutations
Advanced techniques: GEP, NGS	Only in clinical trials	Only in clinical trials	Only in clinical trials	Only in clinical trials
Imaging				
PET-CT or DWI MRI	Obl	Obl to confirm imaging MRD	Every 12 months in MRD-negative patients	Obl (also for detection of paramedullary or extramedullary disease)
WBLD CT	Obl (if PET-CT or DWI MRI NA)	NR	When symptomatic (or CT of the symptomatic area)	Obl (if PET-CT or DWI MRI NA)

CR, complete response; DWI, diffusion-weighted imaging; FISH, fluorescence in situ hybridization; GEP, gene expression profiling; MM, multiple myeloma; MRD, minimal residual disease; NA, not available; NGF, next-generation flow cytometry; NGS, next-generation sequencing; NR, not required; Obl, obligatory; Opt, optional; sCR, stringent complete response; WBLD, whole-body low-dose.

Tabella 1: Raccomandazioni sugli esami da eseguire alla diagnosi, nella valutazione della risposta, durante il follow-up e alla recidiva del mieloma multiplo[26].

La proteina monoclonale (M-protein) rappresenta un marker fondamentale della malattia e riflette la produzione di immunoglobuline da parte del clone plasmacellulare. Il dosaggio delle catene leggere libere sieriche ha ulteriormente migliorato la sensibilità diagnostica, consentendo l'identificazione di forme oligosecernenti o non secernenti. In alcuni casi, infatti, la proteina monoclonale può non essere rilevabile con le tecniche standard, rendendo necessario l'utilizzo di metodiche più sensibili.

La conferma diagnostica richiede la valutazione del midollo osseo mediante aspirato e biopsia osteomidollare, necessari per quantificare la plasmocitosi, dimostrarne la clonalità e caratterizzare il clone plasmacellulare. Alla diagnosi è inoltre raccomandata la valutazione citogenetica mediante FISH su plasmacellule selezionate, con ricerca delle principali alterazioni prognostiche. Questi dati non sono solo diagnostici, ma permettono di definire il rischio biologico della malattia e di orientare la successiva strategia terapeutica [26]. Recentemente, è stata aggiunta anche la valutazione Next Generation Sequencing (NGS) per l'identificazione della delezione TP53, che rappresenta un marker di alto rischio secondo la nuova classificazione del rischio [11].

Un ruolo centrale è svolto anche dall'imaging. La radiografia scheletrica tradizionale è stata progressivamente sostituita da metodiche più sensibili. La radiografia convenzionale (skeletal survey), storicamente utilizzata, presenta infatti una sensibilità limitata ed è stata progressivamente abbandonata per la sua bassa sensibilità nella pratica clinica. Le linee guida raccomandano l'impiego di PET-TC o risonanza magnetica whole-body con diffusione (fig. 8, 9); in alternativa, quando queste non siano disponibili, può essere utilizzata la TC whole-body a basso dosaggio. L'imaging consente di identificare lesioni

osteolitiche, plasmocitomi, malattia extramidollare e lesioni focali midollari, contribuendo sia alla diagnosi sia alla stadiazione, oltre che alla valutazione della risposta alla terapia [14].

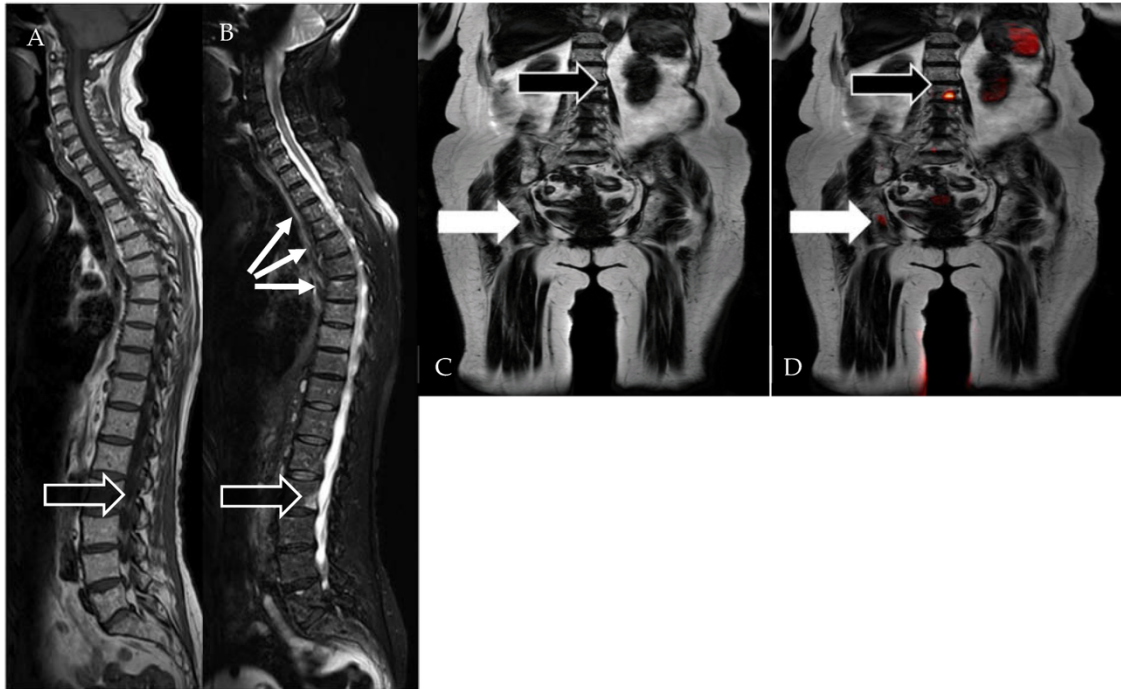


Figura 8 Risonanza magnetica corporea totale (WB-MRI) in una paziente di 75 anni con mieloma multiplo. Le immagini mostrano una lesione a livello della vertebra L2 (freccia nera) e ulteriori localizzazioni di malattia, evidenziate in modo più chiaro nelle sequenze sensibili all'infiltrazione midollare. È inoltre visibile una lesione a livello dell'ischio destro (freccia bianca). L'esame consente di identificare un coinvolgimento osseo più esteso rispetto a quanto evidenziabile con una singola sequenza. [30]

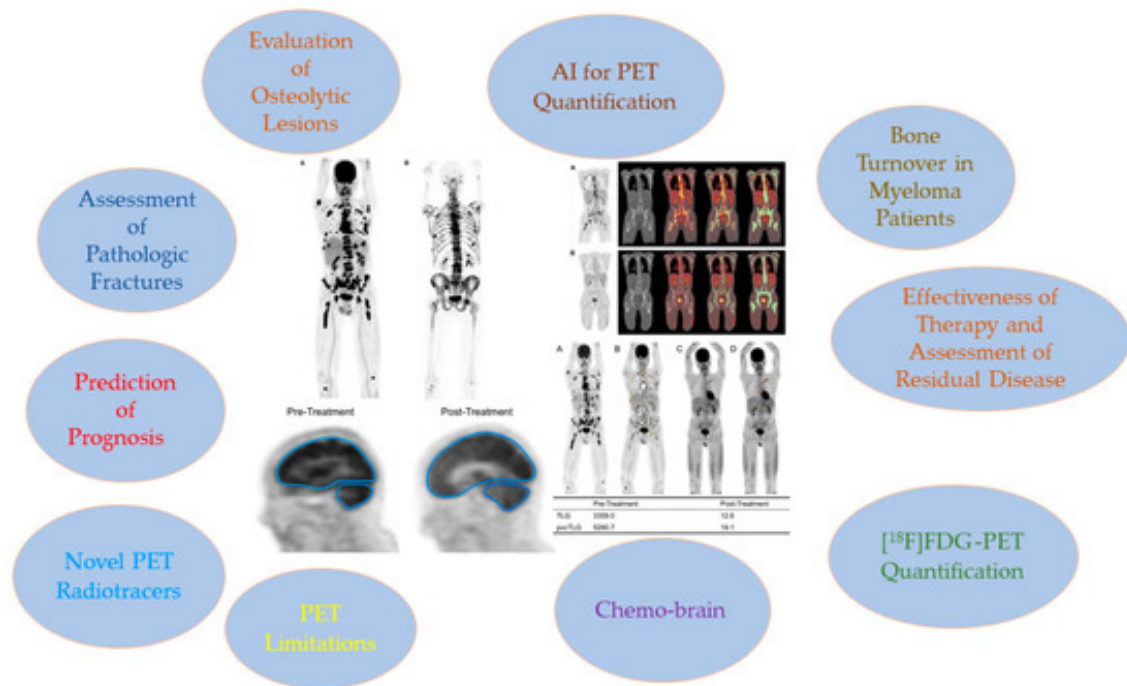


Figura 9 Ruoli convenzionali e innovativi della PET/CT nella valutazione della malattia del mieloma. [31]

Secondo i criteri IMWG, la presenza di una o più lesioni osteolitiche ≥ 5 mm documentate mediante TC o PET-TC è sufficiente a definire il coinvolgimento osseo, indipendentemente dalla loro evidenza alla radiografia tradizionale. Al contrario, un'aumentata captazione alla PET-TC in assenza di corrispondente lesione osteolitica alla componente TC non è sufficiente per la diagnosi di mieloma multiplo. Inoltre, la presenza isolata di osteoporosi o fratture vertebrali da compressione, in assenza di lesioni litiche, non soddisfa i criteri diagnostici di malattia.

Un ulteriore aspetto rilevante nella diagnosi è rappresentato dalla distinzione tra mieloma multiplo e condizioni precursori. La gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS) è caratterizzata dalla presenza di una proteina monoclonale a bassa concentrazione, da una infiltrazione midollare $< 10\%$ e dall'assenza di danno d'organo. Lo smouldering myeloma è caratterizzato da plasmacellule clonali midollari $\geq 10\%$ e/o componente

monoclonale sierica ≥ 3 g/dL, in assenza di criteri CRAB, criteri SLiM o amiloidosi AL.

Queste entità condividono alcune caratteristiche biologiche con il mieloma multiplo, ma non richiedono trattamento immediato, salvo casi selezionati ad alto rischio e nell'ambito di trial clinici, rendendo cruciale una corretta applicazione dei criteri diagnostici per evitare sia sovratrattamento sia ritardi terapeutici [26] [32] Tab 2.

Parametro	MGUS	SMM	MM
Definizione	Condizione premaligna asintomatica	Neoplasia plasmacellulare asintomatica intermedia	Neoplasia plasmacellulare maligna sintomatica
Plasmacellule midollari (BMPC)	< 10%	10–60%	≥ 10% oppure plasmocitoma
Proteina monoclonale sierica	< 3 g/dL	≥ 3 g/dL oppure qualsiasi livello con BMPC ≥10%	Presente (variabile)
Danno d'organo (CRAB)	Assente	Assente	Presente (criterio diagnostico)
Biomarcatori SLiM (IMWG)	Assenti	Assenti (se presenti → MM)	≥1 necessario se CRAB assente
Criteri SLiM	—	—	≥60% BMPC; FLC ratio ≥100; >1 lesione focale alla RM
Sintomi clinici	Assenti	Assenti	Presenti
Rischio di progressione	Circa 1%/anno	Circa 10%/anno nei primi 5 anni	Malattia attiva
Necessità di trattamento	No	No (eccetto alto rischio selezionato o trial clinici)	Sì
Follow-up	Periodico (più diradato nei low-risk)	Più frequente	Monitoraggio continuo durante terapia

Tabella 2 Confronto tra MGUS, mieloma smoldering (SMM) e mieloma multiplo (MM). Elaborazione propria su dati tratti da Zanwar e Rajkumar (2025), Ludwig et al. (2023) e linee guida IMWG/ESMO. [14] [28] [32]

In conclusione, i criteri diagnostici del mieloma multiplo si fondano su un modello integrato che combina la dimostrazione della proliferazione clonale plasmacellulare con la presenza di eventi definenti la malattia, clinici o biologici. L'introduzione dei criteri SLiM-CRAB ha rappresentato un passo fondamentale verso una diagnosi più precoce e una migliore gestione della malattia, consentendo di intervenire prima della comparsa di complicanze irreversibili e contribuendo al miglioramento degli outcome clinici.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Il mieloma multiplo è una neoplasia caratterizzata da marcata eterogeneità biologica e clinica, in cui eventi genetici intrinseci e segnali estrinseci del microambiente cooperano nel determinare l'insorgenza, la progressione e la variabilità clinica della malattia. Nonostante il miglioramento della sopravvivenza ottenuto con l'introduzione di inibitori del proteasoma, immunomodulanti, anticorpi monoclonali anti-CD38 e immunoterapie, una quota di pazienti continua a presentare un andamento aggressivo, con progressione precoce e sopravvivenza ridotta. Per questo motivo, dopo la conferma diagnostica, la stratificazione prognostica rappresenta un passaggio fondamentale nella gestione del paziente, consentendo sia una più accurata definizione prognostica sia l'adozione di strategie terapeutiche personalizzate, ottimizzando l'intensità del trattamento [14] [32].

Nel tempo, i modelli di stratificazione si sono evoluti da sistemi basati esclusivamente sul burden di malattia a modelli integrati che includono caratteristiche biologiche e, più recentemente, parametri dinamici legati alla risposta terapeutica (fig.10) [32].

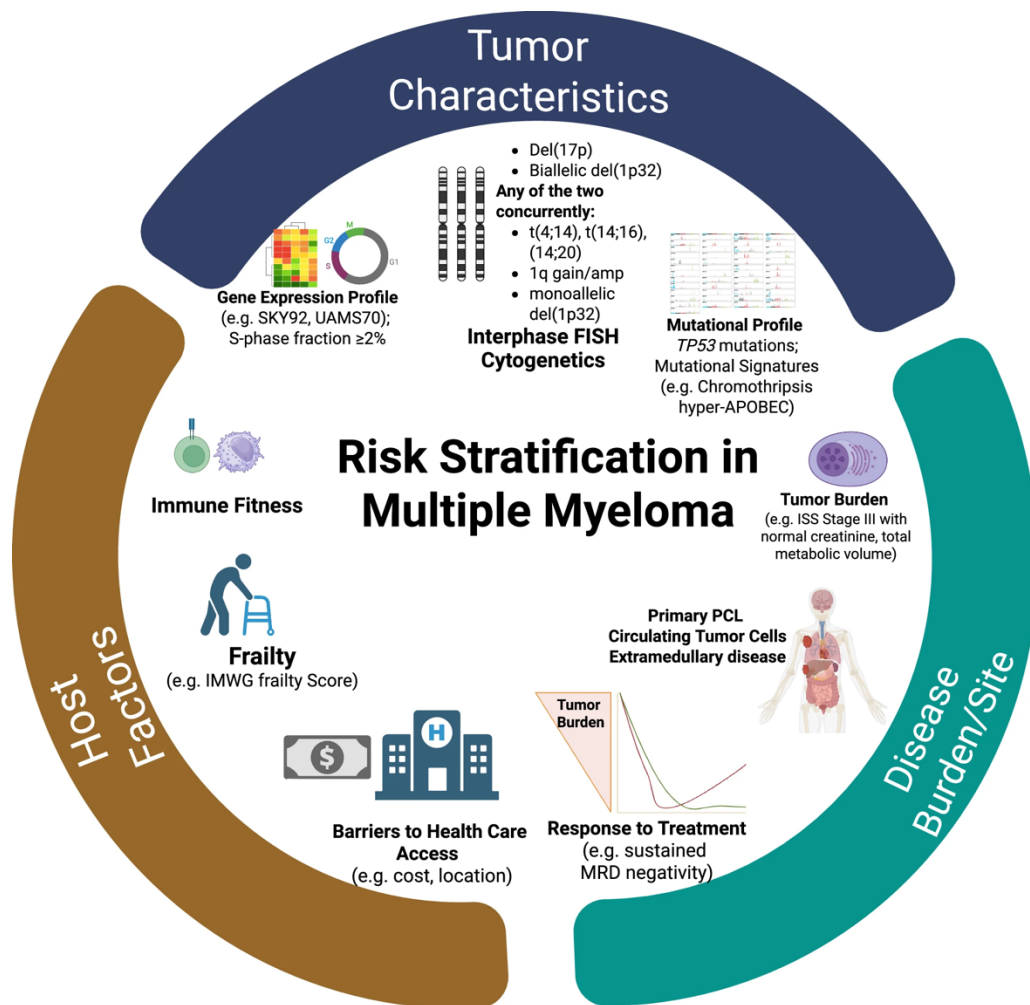


Figura 10 Paradigma integrato della stratificazione del rischio nel mieloma multiplo. La prognosi è determinata dall'interazione tra caratteristiche biologiche del tumore (citogenetica, profilo mutazionale ed espressione genica), carico e distribuzione della malattia (stadio ISS, malattia extramidollare, plasmacellule circolanti), fattori dell'ospite (fragilità, stato immunitario, accesso alle cure) e risposta al trattamento, inclusa la negatività della malattia minima residua (MRD). Modificata da Zanwar e Rajkumar, *Leukemia* 2025 [32].

SISTEMI DI STADIAZIONE TRADIZIONALI

Il primo sistema di stadiazione ampiamente utilizzato è stato il Durie-Salmon Staging System, introdotto negli anni '70, che stimava la massa tumorale sulla base di parametri clinici e laboratoristici, quali livelli di emoglobina, calcemia, presenza di lesioni ossee e quantità di componente monoclonale [33]. Sebbene questo sistema abbia rappresentato un importante punto di partenza, la sua

capacità prognostica era limitata dall'assenza di informazioni biologiche sulla malattia.

Un significativo avanzamento è stato ottenuto con l'introduzione dell'International Staging System (ISS), basato sui livelli sierici di β 2-microglobulina e albumina, che ha consentito una stratificazione semplice e riproducibile dei pazienti in tre categorie prognostiche (Tab. 3) [34]. Tuttavia, anche questo modello riflette principalmente il carico di malattia e le condizioni del paziente, senza considerare le caratteristiche molecolari del clone tumorale.

	Stadio	Criteri principali (da articolo originale)	Significato clinico
Durie-Salmon	I	Hb >10 g/dL; Ca normale; poche o assenti lesioni ossee; bassa produzione M-proteina	Bassa massa tumorale
	II	Non rientra nei criteri di I o III	Massa tumorale intermedia
	III	Hb <8.5 g/dL o Ca >12 mg/dL o lesioni ossee multiple o alta M-proteina	Alta massa tumorale
	Sottoclassi	A: creatinina <2 mg/dL; B: \geq 2 mg/dL	Impatto della funzione renale
ISS	I	β 2-microglobulina <3.5 mg/L e albumina \geq 3.5 g/dL	Prognosi favorevole
	II	Non stadio I o III	Prognosi intermedia
	III	β 2-microglobulina \geq 5.5 mg/L)	Prognosi sfavorevole

Tabella 3 Confronto tra sistema Durie-Salmon e ISS. Elaborazione propria su dati tratti da *International Myeloma Foundation*. [35] [36]

SISTEMI DI STRATIFICAZIONI INTEGRATI

Per superare tali limiti, nel 2015 è stato sviluppato il Revised International Staging System (R-ISS), che integra ISS, livelli di lattato deidrogenasi (LDH)

e presenza di anomalie citogenetiche ad alto rischio, in particolare del(17p), t(4;14) e t(14;16) [37]. Questo modello ha migliorato la capacità prognostica rispetto ai sistemi precedenti; tuttavia, presenta un limite rilevante: circa il 60% dei pazienti viene classificato nella categoria intermedia (R-ISS II), evidenziando una limitata capacità discriminativa [8].

Per affinare ulteriormente la stratificazione, l'European Myeloma Network ha sviluppato il Second Revision of the ISS (R2-ISS), basato su un'ampia coorte di oltre 10.000 pazienti (Tab. 4) [8].

Caratteristica	R-ISS (Revised ISS, 2015)	R2-ISS (Second Revision, 2022)
Fonte	Palumbo et al., <i>J Clin Oncol</i> , 2015	D'Agostino et al., <i>J Clin Oncol</i> , 2022
Numero stadi	3 (I, II, III)	4 (I, II, III, IV)
Tipo di sistema	Categoriale	Score pesato
Base ISS	✓ (β2-microglobulina, albumina)	✓ (β2-microglobulina, albumina)
LDH	✓ (normale vs elevato)	✓ (incluso nel punteggio)
Citogenetica ad alto rischio	✓ del(17p), t(4;14), t(14;16)	✓ del(17p), t(4;14), t(14;16), +1q
+1q	✗ non incluso	✓ incluso
Peso delle variabili	Non pesato (presenza/assenza)	✓ pesato (score cumulativo)
Distribuzione pazienti	Molti nello stadio II	Più equilibrata
Identificazione rischio intermedio	Limitata	Migliorata
Accuratezza prognostica	Buona	Migliore
Approccio biologico	Parziale	Più completo

Tabella 4 Elaborazione propria su dati tratti da Palumbo et al. (2015) e D'Agostino et al. (2022). L'evoluzione dei sistemi di stadiazione dal R-ISS al R2-ISS ha migliorato la stratificazione prognostica grazie all'introduzione di modelli a punteggio e nuove alterazioni citogenetiche. [37] [8]

Questo modello introduce un sistema a punteggio additivo che include ISS, LDH, del(17p), t(4;14) e, per la prima volta, l'amplificazione del cromosoma 1q (1q+), riconosciuto come fattore prognostico indipendente. Il R2-ISS consente una suddivisione più fine dei pazienti in quattro gruppi di rischio con differenze significative in termini di sopravvivenza globale, migliorando in particolare la stratificazione della vasta popolazione precedentemente classificata come rischio intermedio. L'evoluzione dei principali sistemi di stadiazione e stratificazione del rischio nel mieloma multiplo, dall'ISS ai modelli più recenti, è illustrata nella tabella 5.

SISTEMA ISS E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO NEL MIELOMA MULTIPLO			
Stadio	ISS	R-ISS	R2-ISS*
I	β 2-microglobulina sierica (S β 2M) < 3,5 mg/L Albumina sierica \geq 3,5 g/dL	Stadio ISS I; Assenza di anomalie cromosomiche ad alto rischio valutate mediante FISH; LDH sierico \leq limite superiore della norma	Non ISS stadio II o III; LDH sierico \leq limite superiore della norma; del(17p), t(4;14), 1q+: non rilevate

II	Non stadio ISS I né III	Non stadio R-ISS I né III	Rischio basso-intermedio: 0,5–1 punti - ISS stadio II oppure - LDH sierico > limite superiore della norma oppure - del(17p) o t(4;14) o 1q+: presenti
III	Sβ2M ≥ 5,5 mg/L	Stadio ISS III e almeno una delle seguenti condizioni: - anomalie cromosomiche ad alto rischio (FISH) oppure - LDH sierico > limite superiore della norma	Rischio intermedio-alto: 1,5–2,5 punti - Qualsiasi combinazione di fattori di alto rischio che determini un punteggio totale di 1,5–2,5
IV	----	----	Alto rischio: 3–5 punti - Qualsiasi combinazione di fattori di alto rischio che determini un punteggio totale di 3–5

*Sistema R2-ISS (assegnazione del punteggio): ISS III = 1,5 punti; ISS II = 1 punto; del(17p) = 1 punto; t(4;14) = 1 punto; 1q+ = 0,5 punti; LDH > limite superiore della norma = 1 punto.

FISH: ibridazione fluorescente in situ; LDH: lattato deidrogenasi

Tabella 5 Confronto tra i principali sistemi di stadiazione e stratificazione del rischio nel mieloma multiplo: International Staging System (ISS), Revised International Staging System (R-ISS) e Second Revision ISS (R2-ISS), basati

rispettivamente su parametri clinico-laboratoristici e citogenetici. Schema riassuntivo basato su [33] [8].

STRATIFICAZIONE GENOMICA: CONSENSUS GENOMIC STAGING (CGS)

Nonostante questi progressi, i sistemi di stratificazione tradizionali rimangono modelli statici, basati su variabili rilevate al momento della diagnosi, e non sono in grado di cogliere completamente la complessità biologica e l'evoluzione temporale della malattia. In questo contesto si inseriscono i più recenti modelli basati su caratteristiche genomiche. In particolare, il Consensus Genomic Staging (CGS), proposto dalla International Myeloma Society (IMS) e dall'IMWG nel 2025, rappresenta un ulteriore avanzamento nella definizione del rischio; è stato sviluppato con l'obiettivo di superare i limiti dei modelli di stratificazione prognostica precedenti, integrando in modo più completo le alterazioni citogenetiche e molecolari e formalizzando il concetto di “double-hit”. Questo modello identifica il mieloma multiplo ad alto rischio in presenza di specifiche alterazioni, tra cui la delezione del cromosoma 17p con frazione clonale significativa e/o mutazione di TP53, le traslocazioni ad alto rischio associate ad anomalie del cromosoma 1 (gain 1q o delezione 1p32) e la delezione biallelica di 1p32. Un elemento innovativo di questo sistema è l'introduzione del concetto di interazione tra anomalie genetiche, che riflette il paradigma del “double-hit” o “multi-hit myeloma”, in cui la coesistenza di più alterazioni determina un impatto prognostico particolarmente sfavorevole. Il CGS è stato progressivamente integrato nelle più recenti raccomandazioni internazionali come strumento aggiuntivo di stratificazione prognostica, da utilizzare in combinazione con i sistemi precedentemente validati, nonostante la maggiore accuratezza biologica, anche il CGS rappresenta un modello prevalentemente statico. [11] [12]

DEFINIZIONE CLINICA DI ALTO RISCHIO E ULTRA-ALTO RISCHIO

Sulla base delle caratteristiche biologiche e degli outcome clinici, è possibile distinguere tra mieloma ad alto rischio (high-risk multiple myeloma, HRMM) e mieloma ad altissimo rischio (ultra-high-risk multiple myeloma, uHRMM). Quest'ultimo è generalmente associato a una sopravvivenza mediana inferiore a 24–36 mesi dalla diagnosi, mentre il mieloma ad alto rischio presenta una sopravvivenza tra 36-60 mesi [13]. Tra i principali fattori associati a queste forme più aggressive rientrano la presenza di anomalie citogenetiche multiple (double-hit o multi-hit), l'inattivazione biallelica di TP53, la malattia extramidollare, la presenza di plasmacellule circolanti e specifici profili di espressione genica ad alto rischio (fig. 5). [13]

LIMITI DEI MODELLI STATICI E SVILUPPO DELLA STRATIFICAZIONE DINAMICA

Nonostante i progressi nella stratificazione prognostica, è ormai evidente che i modelli basati esclusivamente su caratteristiche presenti alla diagnosi non sono sufficienti a identificare tutti i pazienti con malattia aggressiva. In particolare, è stato dimostrato che circa il 20% dei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, non classificati come ad alto rischio secondo i modelli tradizionali, presenta una progressione precoce nonostante terapia di prima linea ottimale [38]. In questo contesto, la natura dinamica della malattia, caratterizzata da eterogeneità clonale ed evoluzione nel tempo, anche sotto la pressione selettiva dei trattamenti, favorisce l'emergere di sottocloni resistenti e contribuisce alla progressione. Ciò rende necessario superare una valutazione prognostica puramente statica, basata su parametri iniziali, a favore di un approccio integrato e dinamico che includa variabili genetiche, biologiche e di risposta al trattamento. Questa osservazione ha portato all'introduzione del concetto di

functional high-risk multiple myeloma (FHR-MM), che rappresenta una forma di rischio definita in modo dinamico sulla base dell'andamento clinico della malattia. Il FHR-MM è definito come la progressione di malattia entro 12-18 mesi dall'inizio della terapia di prima linea in assenza di citogenetica ad alto rischio [38]. Un aspetto particolarmente rilevante è che i test genomici attualmente disponibili, inclusi i profili di espressione genica ad alto rischio, non sono in grado di identificare in modo affidabile i pazienti con FHR-MM. Analisi condotte su coorti indipendenti, come il dataset CoMMpass, hanno dimostrato che la maggior parte dei pazienti con progressione precoce non presenta un profilo genomico ad alto rischio alla diagnosi, evidenziando una dissociazione tra rischio biologico statico e comportamento clinico della malattia [38].

Questi dati suggeriscono che il FHR-MM rappresenta un'entità biologica distinta, caratterizzata da meccanismi di resistenza intrinseca ai trattamenti disponibili.

Nel complesso, questi dati sottolineano come la stratificazione del rischio nel mieloma multiplo stia evolvendo verso un modello integrato, in cui fattori biologici, genomici e dinamici contribuiscono congiuntamente alla definizione della prognosi. L'integrazione di questi elementi rappresenta una delle principali sfide attuali e future, con l'obiettivo di identificare precocemente i pazienti a prognosi sfavorevole e ottimizzare le strategie terapeutiche in un'ottica sempre più personalizzata.

TRATTAMENTO DEL MIELOMA MULTIPLO

Negli ultimi due decenni, il trattamento del mieloma multiplo ha subito un'evoluzione straordinaria, determinando un significativo miglioramento della sopravvivenza globale dei pazienti. Questo progresso è stato reso possibile dall'introduzione di nuove classi di farmaci (inibitori del proteasoma, immunomodulatori e anticorpi monoclonali e, negli ultimi anni, le immunoterapie innovative) e da un approccio terapeutico sempre più personalizzato basato sul rischio biologico e sulle caratteristiche cliniche del paziente. Nonostante tali avanzamenti, il mieloma multiplo rimane una patologia sostanzialmente incurabile, caratterizzata da un decorso cronico con recidive successive [32]. Grazie all'utilizzo, sempre più precoce, di anticorpi bispecifici e terapia cellulare CART, nel 2026 si inizia a parlare di “functional cure” nel mieloma multiplo, definendola come la negatività di malattia minima residua (MRD) per 5 anni liberi da terapia [39].

CLASSI DI FARMACI

Il trattamento del mieloma multiplo si basa sull'impiego combinato di diverse classi di farmaci con meccanismi d'azione complementari.

Tra queste, un ruolo centrale è svolto dagli inibitori del proteasoma (come bortezomib, carfilzomib e ixazomib), che determinano l'accumulo di proteine intracellulari e inducono apoptosi delle plasmacellule neoplastiche.

Gli immunomodulatori (IMiDs), tra cui talidomide, lenalidomide e pomalidomide, esercitano un duplice effetto antitumorale diretto e di modulazione del microambiente immunitario, potenziando la risposta immune contro il clone mielomatoso.

Un ulteriore progresso è rappresentato dagli anticorpi monoclonali anti-CD38 (come daratumumab e isatuximab), che promuovono la distruzione delle cellule tumorali attraverso meccanismi immuno-mediati, tra cui citotossicità cellulare

anticorpo-dipendente e attivazione del complemento, direttamente legandosi alle plasmacellule neoplastiche che esprimono l'antigene CD38. Tra gli anticorpi monoclonali sono da annoverare anche gli anti-SLAMF7 (elotuzumab).

Infine, i corticosteroidi (in particolare il desametasone) rimangono una componente fondamentale dei regimi terapeutici, grazie al loro effetto citotossico, antinfiammatorio e alla capacità di potenziare l'efficacia degli altri agenti.

La combinazione di queste classi farmacologiche costituisce oggi il cardine delle moderne strategie terapeutiche, permettendo di ottenere risposte più profonde e durature [14] [40].

OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO

L'obiettivo primario del trattamento del MM è il prolungamento della sopravvivenza e il miglioramento della qualità di vita attraverso la soppressione a lungo termine del clone neoplastico plasmacellulare; [20] in questo contesto, un traguardo terapeutico fondamentale è rappresentato dall'ottenimento di una risposta profonda e duratura, idealmente con negatività della malattia minima residua (minimal residual disease, MRD). La negatività della MRD si associa infatti a un significativo miglioramento sia della sopravvivenza libera da progressione (PFS) sia della sopravvivenza globale (OS), configurandosi come uno dei principali endpoint terapeutici nella pratica clinica moderna [26].

La scelta terapeutica è guidata dall'eleggibilità al trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (ASCT), dall'età, dalla fragilità, dalle comorbidità e dalla stratificazione del rischio citogenetico.

VALUTAZIONE DELL'ELEGGIBILITÀ AL TRAPIANTO

La prima decisione terapeutica nel MM di nuova diagnosi è la determinazione dell'eleggibilità al trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche. Tale

eleggibilità non deve basarsi esclusivamente sull'età cronologica o sulla funzionalità renale, ma deve derivare da una valutazione globale del paziente, che includa performance status, fragilità e comorbidità. Tutti i pazienti potenzialmente eleggibili dovrebbero essere indirizzati a un centro trapianti già al momento della diagnosi. Tradizionalmente, la maggior parte dei pazienti sottoposti ad ASCT ha un'età inferiore a 70–75 anni; tuttavia, l'età avanzata di per sé non rappresenta una controindicazione assoluta. Le principali limitazioni al trapianto sono rappresentate da comorbidità cardiache, polmonari o epatiche significative, mentre l'insufficienza renale, anche severa, non rappresenta una controindicazione [41] [42].

La valutazione pre-trapianto comprende la determinazione del performance status (ECOG o Karnofsky), le prove di funzionalità respiratoria con DLCO, la misurazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra, e un profilo laboratoristico completo [43]. Negli ultimi anni, la valutazione della fragilità ha assunto un ruolo crescente nel processo decisionale: le linee guida NCCN raccomandano l'utilizzo del Myeloma Frailty Score dell'International Myeloma Working Group nei pazienti anziani, mentre la valutazione geriatrica può contribuire a definire l'età biologica [41]. In sintesi, la decisione sull'eleggibilità al trapianto deve essere individualizzata, basata su una valutazione multidimensionale che integri età biologica, comorbidità, performance status e fragilità, piuttosto che su criteri rigidi di età cronologica.

PAZIENTI ELEGGIBILI A TRAPIANTO

Nei pazienti eleggibili al trapianto, lo standard terapeutico prevede una strategia sequenziale articolata in quattro fasi: induzione, consolidamento mediante trapianto autologo, eventuale consolidamento farmacologico e terapia di mantenimento (fig. 11,12).

La terapia di induzione si basa oggi su regimi combinati a tre o quattro farmaci. Le triplette comprendono tipicamente bortezomib, lenalidomide e

desametasone (VRd), mentre l'aggiunta di un anticorpo monoclonale anti-CD38, come daratumumab e isatuximab, ha portato allo sviluppo delle quadruplette (DaraVRd, Isa-VRd), attualmente considerate lo standard di cura [26]. Due studi clinici randomizzati come il PERSEUS e il GMMG-HD7 hanno dimostrato che tali combinazioni determinano tassi più elevati di risposta profonda e una maggiore PFS rispetto alle triplette tradizionali.

Lo studio PERSEUS, condotto dall'European Myeloma Network su oltre 700 pazienti, ha dimostrato che l'aggiunta di daratumumab sottocute a VRd (schema Dara-VRd) riduce di oltre la metà il rischio di progressione di malattia rispetto a VRd da solo, con tassi di risposta completa e di negatività della MRD nettamente superiori [44].

In parallelo, lo studio GMMG-HD7 ha valutato una quadrupletta alternativa Isa-VRd, dimostrando anch'esso un significativo miglioramento della negatività MRD e della PFS rispetto a VRd, indipendentemente dalla strategia di mantenimento successiva [45]. Sulla base di queste evidenze convergenti, le linee guida NCCN e ASCO raccomandano sia Dara-VRd sia Isa-VRd come regimi preferiti di categoria per i pazienti eleggibili al trapianto.

Dopo la fase di induzione, i pazienti vengono sottoposti a terapia ad alte dosi con melfalan seguita da ASCT. Nonostante i progressi delle terapie farmacologiche, l'ASCT continua a offrire un vantaggio significativo in termini di PFS [14].

Le linee guida raccomandano la raccolta di cellule staminali sufficienti per almeno due trapianti, idealmente nelle fasi precoci del trattamento per evitare che l'esposizione prolungata a lenalidomide o daratumumab comprometta la riserva staminale [45]. Successivamente al trapianto di cellule staminali emopoietiche, vengono effettuati 2 cicli dello stesso schema di induzione, definiti terapia di consolidamento.

La terapia di mantenimento, generalmente con lenalidomide, rappresenta un pilastro fondamentale della strategia post-trapianto: prolunga significativamente sia la PFS sia la OS ed è pertanto raccomandato come standard di categoria 1 da tutte le principali linee guida. Un modesto incremento del rischio di seconde neoplasie primitive è stato segnalato e deve essere discusso con il paziente [41].

Per i pazienti ad alto rischio citogenetico, le linee guida raccomandano un mantenimento più intensivo a due farmaci, con l'aggiunta di carfilzomib o daratumumab alla lenalidomide. Gli studi ATLAS e FORTE hanno fornito le evidenze a supporto di questa strategia, dimostrando un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione con il mantenimento combinato, in particolare nei pazienti con alterazioni citogenetiche sfavorevoli [41].

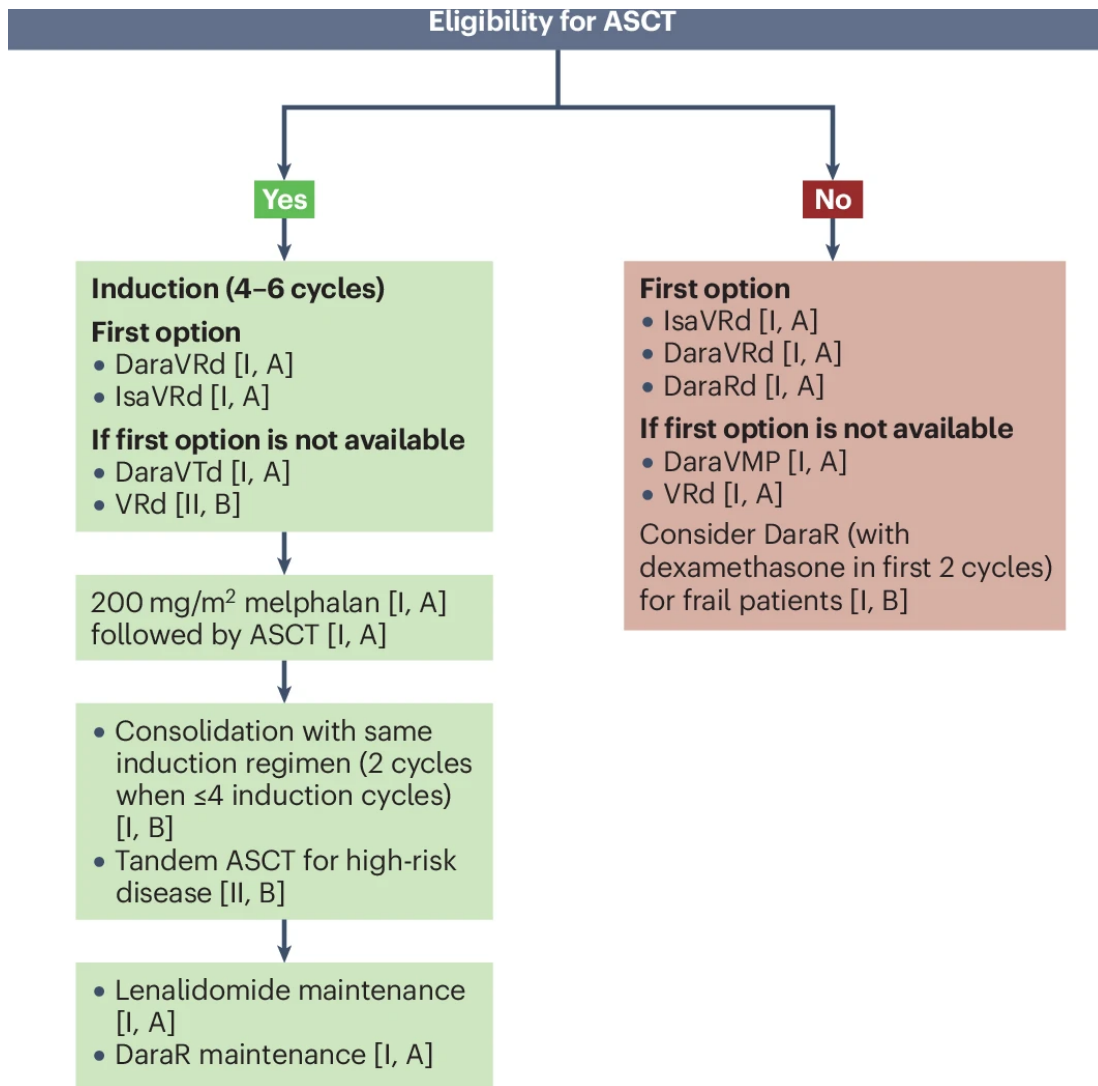


Figura 11 Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi [26].

PAZIENTI NON ELEGGIBILI A TRAPIANTO

Nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche, il panorama terapeutico ha subito un'evoluzione significativa negli ultimi anni, con un progressivo spostamento verso regimi sempre più efficaci basati sull'integrazione di anticorpi monoclonali anti-CD38 (fig.11, 12). Tradizionalmente, i regimi standard di trattamento (standard of care, SOC) includevano combinazioni come daratumumab-lenalidomide-desametasone (Dara-Rd), daratumumab-bortezomib-melfalan-prednisone (Dara-VMP) e bortezomib-lenalidomide-

desametasone (VRd), raccomandati dalle linee guida EHA come opzioni di prima linea in questa popolazione. Lo studio MAIA ha rappresentato una pietra miliare, dimostrando che l'aggiunta di daratumumab al regime Rd determina un sostanziale miglioramento degli outcome clinici. Questo beneficio si traduce in un marcato aumento della PFS e anche in un vantaggio in termini di OS [46]. Tale efficacia si è mantenuta in modo consistente anche nei sottogruppi di pazienti più anziani, fragili e con citogenetica ad alto rischio consolidando il ruolo di Dara-Rd come uno dei regimi di riferimento nei pazienti non candidabili a trapianto [42].

Più recentemente, le linee guida EHA–EMN 2025, ASCO 2026 e NCCN 2026 hanno ulteriormente ridefinito lo standard terapeutico, indicando i regimi di quadruplette a base di anticorpi anti-CD38 come opzione preferenziale nei pazienti non fragili, in particolare di età inferiore agli 80 anni, mentre Dara-Rd rimane un'alternativa appropriata nei pazienti più anziani o fragili [42] [41] [26].

In questo contesto, diversi studi clinici di fase III hanno valutato l'efficacia di nuove combinazioni quaduple, dimostrando un ulteriore miglioramento degli outcome clinici. Lo studio IMROZ ha dimostrato che l'aggiunta di isatuximab a VRd migliora significativamente la sopravvivenza libera da progressione e i tassi di negatività della MRD rispetto a VRd [47], risultati supportati anche dallo studio BENEFIT, che ha evidenziato una maggiore profondità di risposta con Isa-VRd rispetto a Isa-Rd [48].

Analogamente, nello studio CEPHEUS, l'aggiunta di daratumumab a VRd ha determinato un aumento significativo della negatività della MRD e un miglioramento della PFS [49]. Infine, lo studio ALCYONE ha confermato il beneficio a lungo termine del regime Dara-VMP, con un significativo miglioramento della sopravvivenza globale rispetto a VMP [50].

Nei pazienti molto anziani o fragili, strategie terapeutiche adattate risultano fondamentali per bilanciare efficacia e tollerabilità. In questo contesto, approcci

adattati, come quelli valutati nello studio REST, prevedono una riduzione dell'esposizione agli steroidi e una modulazione della somministrazione del bortezomib, consentendo di ottenere risposte profonde mantenendo un profilo di sicurezza accettabile [51].

In sintesi, il trattamento dei pazienti non eleggibili al trapianto si è evoluto verso strategie sempre più efficaci e personalizzate, con un ruolo centrale delle quadruplette a base di anticorpi monoclonali. La scelta terapeutica deve tuttavia essere individualizzata sulla base dell'età, della fragilità e del rischio biologico, al fine di massimizzare il beneficio clinico preservando la qualità di vita.

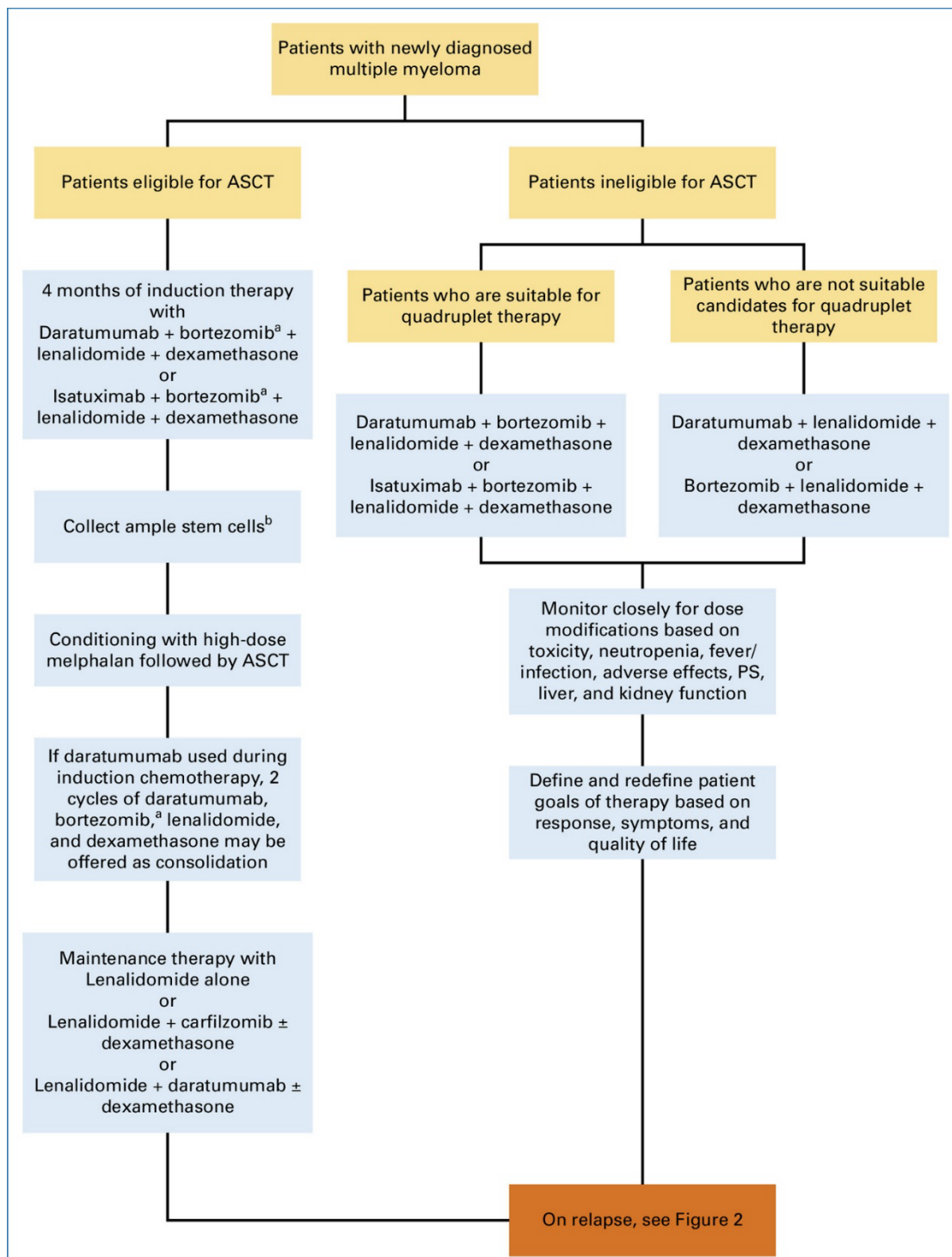


Figura 12 Trattamento del mieloma multiplo di nuova diagnosi.

a. Il carfilzomib può essere considerato come alternativa al bortezomib nei casi in cui vi siano problematiche di tossicità o intolleranza. b. I pazienti che scelgono di differire il trapianto autologo dovrebbero comunque essere sottoposti a raccolta adeguata di cellule staminali ematopoietiche, al fine di

preservare la possibilità di eseguire il trapianto in un momento successivo del decorso di malattia.

ASCT: trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche; CT: tomografia computerizzata; DW-MRI: risonanza magnetica a diffusione; FDG: fluorodesossiglucosio; IMWG: International Myeloma Working Group; PET: tomografia a emissione di positroni; PS: performance status; WBLD-CT: tomografia computerizzata total body a basso dosaggio. [41]

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO

La valutazione della risposta al trattamento rappresenta un elemento centrale nella gestione del mieloma e si basa sui criteri uniformi dell'IMWG), aggiornati nel 2016 per includere la malattia minima residua, e adottati come standard internazionale da tutte le principali linee guida. Tali criteri consentono una classificazione gerarchica della profondità di risposta, fondamentale sia per la gestione clinica sia per il confronto tra studi clinici [41].

CRITERI STANDARD DI RISPOSTA IMWG

La risposta al trattamento viene determinata mediante il monitoraggio seriato della proteina monoclonale (M-protein) nel siero e nelle urine, del dosaggio delle catene leggere libere sieriche (sFLC) e della valutazione midollare.

Le categorie di risposta, in ordine decrescente di profondità, sono:

- Risposta completa stringente (sCR): risposta completa con normalizzazione del rapporto sFLC e assenza di plasmacellule clonali nel midollo osseo all'immunoistochimica (rapporto $\kappa/\lambda \leq 4:1$ o $\geq 1:2$, con un minimo di 100 plasmacellule analizzate).
- Risposta completa (CR): immunofissazione negativa su siero e urine, scomparsa di eventuali plasmocitomi dei tessuti molli e <5% di plasmacellule nel midollo osseo. Nei pazienti in cui l'unico metodo di misurazione della malattia è rappresentato dalle sFLC, la CR è definita come un rapporto FLC normale (0,26–1,65) in aggiunta ai criteri sopra elencati.
- Risposta parziale molto buona (VGPR): M-protein rilevabile all'immunofissazione ma non all'elettroforesi, oppure riduzione $\geq 90\%$ della M-protein sierica con M-protein urinaria 100 mg/24h.

- Risposta parziale (PR): riduzione $\geq 50\%$ della M-protein sierica e riduzione $\geq 90\%$ della M-protein urinaria delle 24 ore (o a 200 mg/24h). Se la M-protein sierica e urinaria non sono misurabili, è richiesta una riduzione $\geq 50\%$ della differenza tra catene leggere libere coinvolte e non coinvolte. Se anche le sFLC non sono misurabili, è richiesta una riduzione $\geq 50\%$ delle plasmacellule midollari, a condizione che la percentuale basale fosse $\geq 30\%$. In aggiunta, se presenti al basale, è richiesta una riduzione $\geq 50\%$ delle dimensioni dei plasmocitomi dei tessuti molli.
- Risposta minima (MR): riduzione del 25–49% della M-protein sierica e riduzione del 50–89% della M-protein urinaria delle 24 ore.
- Malattia stabile (SD): non soddisfa i criteri per nessuna delle categorie precedenti né per la progressione.

Tale classificazione riflette una gerarchia di profondità di risposta con rilevante impatto prognostico. Tutte le categorie di risposta richiedono la conferma mediante due valutazioni consecutive prima dell'inizio di una nuova terapia [41] [52].

MALATTIA MINIMA RESIDUA

L'introduzione della valutazione della MRD ha rappresentato un avanzamento fondamentale nella misurazione della profondità di risposta. I criteri IMWG 2016 definiscono la negatività MRD come l'assenza di plasmacellule clonali aberranti nel midollo osseo, rilevata mediante citofluorimetria di nuova generazione (NGF) o sequenziamento di nuova generazione (NGS), con una sensibilità minima di 10^{-5} (una cellula neoplastica su 100.000 cellule nucleate). La MRD rappresenta oggi il più potente fattore prognostico nel mieloma multiplo, superiore ai criteri di risposta convenzionali.

I criteri IMWG distinguono tre livelli di negatività MRD [53]:

- MRD-negativa per citofluorimetria (Flow MRD-negative): assenza di plasmacellule clonali aberranti mediante citofluorimetria di nuova generazione (NGF) su aspirato midollare, utilizzando la procedura operativa standard EuroFlow (o metodo equivalente validato), con sensibilità $\geq 10^{-5}$. Il metodo di riferimento NGF prevede un approccio a otto colori e due provette, con analisi di almeno 5 milioni di cellule.
- MRD-negativa per sequenziamento (Sequencing MRD-negative): assenza di plasmacellule clonali mediante sequenziamento di nuova generazione (NGS) su aspirato midollare, con sensibilità $\geq 10^{-5}$.
- MRD-negativa con imaging (Imaging plus MRD-negative): negatività MRD midollare (NGF o NGS) associata alla scomparsa di tutte le aree di captazione patologica alla FDG-PET/CT, o riduzione della captazione al di sotto del pool ematico mediastinico o del tessuto normale circostante.
- MRD-negativa sostenuta (Sustained MRD-negative): negatività MRD confermata a distanza di almeno 12 mesi.

Il raggiungimento della negatività MRD si associa in modo consistente a un miglioramento significativo sia della PFS sia dell'OS, indipendentemente dal tipo di trattamento ricevuto, dall'eleggibilità al trapianto e dal rischio citogenetico.

Tuttavia, il monitoraggio midollare della MRD presenta alcune limitazioni: non è in grado di rilevare la malattia extra midollare e può risultare falsamente negativo a causa dell'infiltrazione midollare a chiazze. Per questo motivo, le tecniche di imaging funzionale (FDG-PET/CT) sono necessarie per complementare la valutazione midollare della MRD. Inoltre, la spettrometria di massa quantitativa (QIP-MS) sta emergendo come metodica minimamente invasiva per il monitoraggio della MRD su sangue periferico, con un valore prognostico comparabile a quello della NGF midollare.

Nonostante l'elevato valore prognostico, il ruolo della MRD nella guida delle decisioni terapeutiche non è ancora completamente standardizzato nella pratica clinica.

Le linee guida NCCN raccomandano di considerare il test MRD a fini prognostici dopo decisione condivisa con il paziente, mentre diversi studi clinici sono in corso per definire il ruolo della MRD nel guidare le decisioni terapeutiche, come la necessità di consolidamento o la durata del mantenimento [52] [53] [54].

CRITERI DI PROGRESSIONE DI MALATTIA

La progressione di malattia è definita secondo i criteri dall'IMWG come un incremento $\geq 25\%$ dal valore più basso confermato di risposta in uno o più dei seguenti parametri:

- M-protein sierica (incremento assoluto $\geq 0,5$ g/dL; ≥ 1 g/dL se il nadir era ≥ 5 g/dL)
- M-protein urinaria (incremento assoluto ≥ 200 mg/24h)
- Differenza tra catene leggere libere coinvolte e non coinvolte (incremento assoluto > 10 mg/dL)
- Percentuale di plasmacellule midollari (incremento assoluto $\geq 10\%$)
- Comparsa di nuove lesioni o incremento $\geq 50\%$ delle lesioni preesistenti

La recidiva clinica richiede inoltre la presenza di indicatori diretti di danno d'organo o la comparsa di nuovi plasmocitomi, iperviscosità correlata alla paraproteina, o incremento $\geq 50\%$ (e ≥ 1 cm) delle dimensioni dei plasmocitomi preesistenti [52] [55].

La recidiva da CR è definita dalla ricomparsa della M-protein all'immunofissazione o all'elettroforesi, dallo sviluppo di $\geq 5\%$ di plasmacellule midollari, o dalla comparsa di segni di progressione [55].

La recidiva da MRD-negativa è definita dalla perdita dello stato MRD-negativo (evidenza di plasmacellule clonali alla NGF o NGS, o studio di imaging

positivo per recidiva), dalla ricomparsa della M-protein, dallo sviluppo di $\geq 5\%$ di plasmacellule clonali midollari, o dalla comparsa di segni di progressione [52].

MIELOMA MULTIPLO RECIDIVATO E REFRATTARIO

Nonostante i progressi terapeutici e la crescente capacità di ottenere risposte profonde, inclusa la negatività della malattia minima residua, il mieloma multiplo rimane caratterizzato da un decorso clinico recidivante. La maggior parte dei pazienti, infatti, va incontro nel tempo a una progressione di malattia, espressione della persistenza di cloni neoplastici resistenti e dell'evoluzione clonale sotto pressione terapeutica. In questo contesto, la valutazione dinamica della risposta, inclusa la MRD, non solo consente una più accurata stratificazione prognostica, ma rappresenta anche uno strumento utile per identificare precocemente i pazienti a rischio di recidiva. Il mieloma multiplo recidivato e/o refrattario (RRMM) rappresenta pertanto una fase cruciale del percorso terapeutico, nella quale la scelta del trattamento deve essere individualizzata sulla base della storia terapeutica, della durata della risposta e dei meccanismi di resistenza acquisiti [56] [1] [53].

Secondo i criteri dell'International Myeloma Working Group, il RRMM comprende diverse condizioni cliniche distinte.

In primo luogo, si distingue la recidiva biochimica, caratterizzata da un incremento dei parametri di malattia (M-protein sierica o urinaria, catene leggere libere) in assenza di segni o sintomi clinici. Questa condizione riflette una ripresa precoce dell'attività clonale e, in assenza di criteri di danno d'organo, può essere inizialmente gestita con un attento monitoraggio, sebbene nella maggior parte dei casi evolva verso una progressione clinica [41] [52] [55] [57]. Diversamente, la recidiva clinica è definita dalla comparsa di segni e sintomi di danno d'organo correlati alla malattia, secondo i criteri CRAB (ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e lesioni ossee), oppure dalla comparsa di plasmocitomi o altre manifestazioni correlate, e richiede un trattamento immediato. Questa forma è associata a un maggiore burden di malattia e a un impatto prognostico più sfavorevole [57, 41].

Un'ulteriore distinzione riguarda la malattia refrattaria, definita come progressione durante il trattamento o entro 60 giorni dalla sua sospensione. Tale condizione riflette l'acquisizione di meccanismi di resistenza farmacologica e si associa a una ridotta probabilità di risposta alle linee terapeutiche successive [58]. In base al profilo di refrattarietà, i pazienti vengono classificati in categorie prognosticamente distinte:

- Refrattari a singola classe (single-class refractory): progressione durante o entro i 60 giorni dal termine della terapia con un agente immunomodulatore (IMiD) o un inibitore del proteasoma (PI).
- Doppio-refrattari (double-refractory): refrattarietà sia a un IMiD sia a un PI. Questi pazienti hanno una prognosi sfavorevole, con una sopravvivenza mediana storicamente limitata.
- Triplo-classe esposti/refrattari (triple-class exposed/refractory): pazienti che hanno ricevuto (o sono refrattari a) un IMiD, un PI e un anticorpo monoclonale anti-CD38. Questa categoria rappresenta una sfida terapeutica crescente, poiché le opzioni convenzionali offrono risultati limitati.
- Penta-refrattari (penta-drug refractory): refrattarietà a lenalidomide, pomalidomide, bortezomib, carfilzomib e daratumumab [59, 1, 40].

Infine, una condizione emergente è rappresentata dalla recidiva da MRD-negatività, caratterizzata dalla perdita dello stato di malattia minima residua negativa prima della comparsa di una progressione clinica o biochimica. Questo fenomeno sottolinea il valore della MRD come marker dinamico di malattia e potenziale strumento per identificare precocemente i pazienti a rischio di progressione [60] [53] [61].

TERAPIA DELLA RECIDIVA

La decisione di iniziare il trattamento alla recidiva richiede una rivalutazione globale della malattia e del paziente. Le linee guida ASCO raccomandano di

avviare il trattamento al momento della recidiva biochimica nei pazienti con citogenetica ad alto rischio, malattia extramidollare, recidiva precoce dopo trapianto o terapia iniziale, e/o evidenza di rapido incremento dei marcatori di malattia (fig. 13). Un'osservazione ravvicinata è appropriata per i pazienti con recidiva lentamente progressiva e asintomatica. Tutti i pazienti con recidiva sintomatica (criteri CRAB) devono essere trattati immediatamente.

La rivalutazione alla recidiva dovrebbe includere: ripetizione dell'imaging per valutare la malattia ossea attiva e la malattia extramidollare; biopsia osteomidollare con FISH per rivalutare il rischio citogenetico (in particolare nei pazienti a rischio standard alla diagnosi); e discussione con il paziente riguardo alle preferenze e agli obiettivi di cura [42] [41] [62].

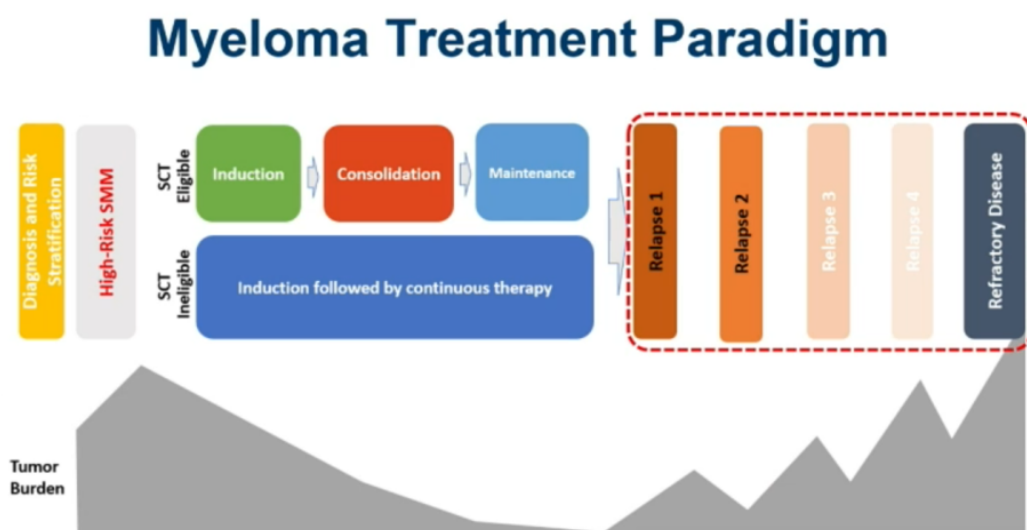


Figura 13 Storia naturale del paziente con mieloma multiplo.

PRINCIPI GENERALI DI TRATTAMENTO ALLA RECIDIVA

Il trattamento del mieloma recidivato/refrattario è complesso e non segue un algoritmo univoco. La scelta terapeutica è guidata da molteplici fattori: il tipo e la durata della risposta alle terapie precedenti, il profilo di refrattarietà alle

singole classi farmacologiche, le caratteristiche del paziente (età, fragilità, comorbidità) e le caratteristiche biologiche della malattia.

In generale, i regimi a tripletta (due agenti attivi più steroide) sono preferiti rispetto alle doppiette, poiché molteplici studi randomizzati e metanalisi hanno dimostrato che l'aggiunta di un terzo farmaco con diverso meccanismo d'azione migliora la profondità di risposta, la PFS e, in alcuni casi con follow-up più maturo, anche l'OS [63].

La selezione dei farmaci dovrebbe privilegiare classi farmacologiche a cui il paziente non è stato precedentemente esposto o a cui non è stato esposto per almeno 6 mesi; analogamente, i farmaci e i regimi già utilizzati possono essere riconsiderati qualora la recidiva avvenga dopo almeno 6 mesi dalla loro sospensione. Al contrario, nei pazienti che progrediscono durante un trattamento in corso (refrattari), il nuovo regime non dovrebbe contenere il farmaco su cui si sta verificando la progressione.

Il trapianto autologo di cellule staminali rappresenta un'opzione da considerare alla recidiva nei pazienti eleggibili che non lo abbiano precedentemente ricevuto, oppure in coloro che abbiano ottenuto una remissione duratura dal primo trapianto, generalmente definita come ≥ 24 mesi o, secondo le linee guida ASCO, $\geq 4-5$ anni. Infine, nella pianificazione terapeutica è importante tenere conto dell'impatto degli agenti alchilanti sulla capacità di raccolta dei linfociti T, poiché un'esposizione pregressa a tali farmaci può compromettere la fattibilità di una successiva terapia con cellule CAR-T [42].

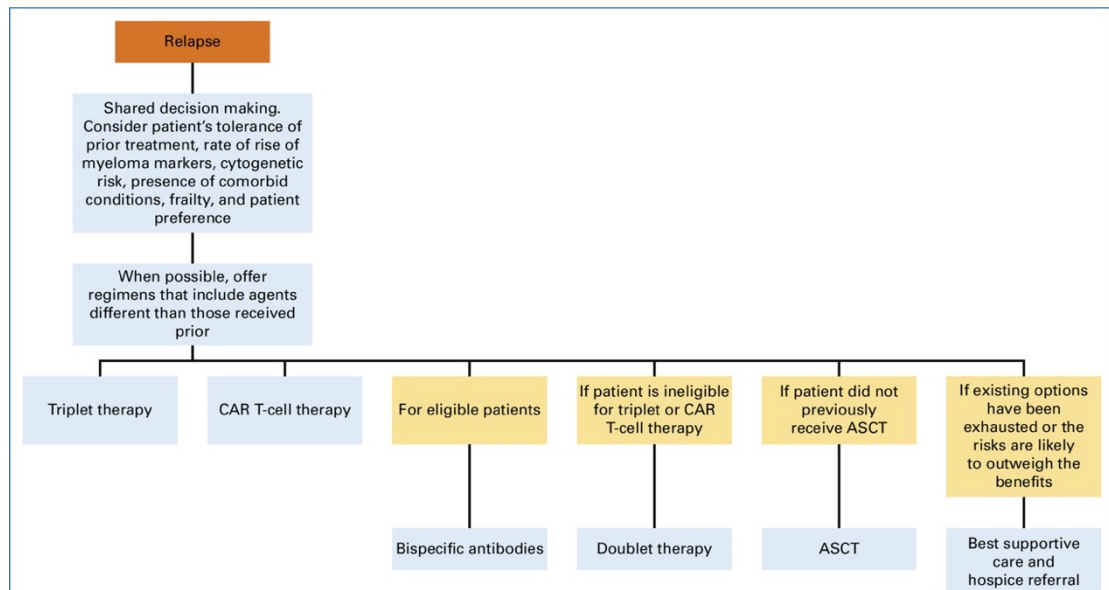


Figura 14 Trattamento del mieloma multiplo recidivato o refrattario. ASCT: trapianto autologo di cellule staminali; CAR: recettore antigenico. [41].

RECIDIVA PRECOCE

Alla luce di questi principi, la scelta del trattamento alla recidiva si basa in maniera determinante sul profilo di refrattarietà alle principali classi farmacologiche. Nella recidiva precoce (1–3 linee di terapia precedenti), i regimi raccomandati si basano prevalentemente su combinazioni contenenti anticorpi monoclonali anti-CD38, inibitori del proteasoma di seconda generazione e immunomodulatori di nuova generazione (fig. 15) [26]. Nei pazienti refrattari a lenalidomide, sono preferite combinazioni basate su daratumumab o isatuximab associati a carfilzomib o bortezomib, oppure regimi contenenti pomalidomide; nei pazienti refrattari a bortezomib si privilegiano combinazioni contenenti carfilzomib o lenalidomide, mentre nei pazienti refrattari ad anticorpi anti-CD38 si ricorre a regimi privi di questa classe [14, 58] [42].

Negli ultimi anni, l'introduzione di nuove strategie terapeutiche ha significativamente modificato lo scenario clinico anche nelle fasi precoci di recidiva. Gli anticorpi farmaco-coniugati anti-BCMA, come belantamab mafodotin, hanno dimostrato un beneficio significativo in termini di

sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale negli studi di fase III DREAMM-7 e DREAMM-8 [64] [65]. Parallelamente, le terapie con cellule CAR-T dirette contro BCMA hanno rappresentato un cambiamento di paradigma: lo studio CARTITUDE-4 ha dimostrato che ciltacabtagene autoleucel migliora significativamente sia la PFS sia la OS rispetto allo standard of care nei pazienti con malattia refrattaria a lenalidomide dopo 1–3 linee di terapia, con elevati tassi di negatività della malattia minima residua [66] [41]. Dai risultati recenti del trial CARTITUDE-1 il 33% dei pazienti che avevano ricevuto terapia cellulare CART risultano liberi da malattia a 5 anni, pertanto definibili funzionalmente guariti [67].

Un'ulteriore innovazione è rappresentata dagli anticorpi bispecifici. Lo studio di fase III MajesTEC-3 ha evidenziato che la combinazione teclistamab–daratumumab determina un miglioramento marcato della PFS e della OS rispetto ai regimi standard, con tassi significativamente superiori di risposta completa e negatività MRD, portando alla sua inclusione tra i regimi preferiti nelle linee guida NCCN nelle linee precoci di recidiva [54] [42].

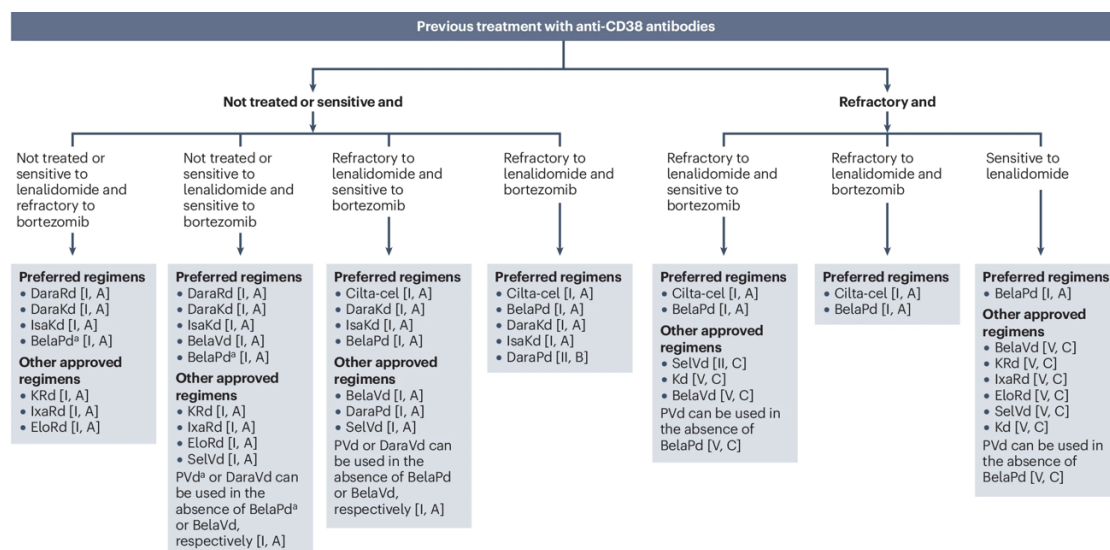


Figura 15 Raccomandazioni per il trattamento in seconda linea dei pazienti con mieloma multiplo recidivante e/o refrattario [26].

MALATTIA AVANZATA E PLURITRATTATA

Nei pazienti con malattia pesantemente pretrattata (≥ 4 linee di terapia), il panorama terapeutico è stato profondamente trasformato dall'introduzione delle immunoterapie terapie a reindirizzamento delle cellule T. Le opzioni preferite includono le terapie CAR-T (ciltacabtagene autoleucel e idecabtagene vicleucel) e diversi anticorpi bispecifici diretti contro BCMA o GPRC5D, tra cui teclistamab, elranatamab, linvoseltamab e talquetamab (fig. 16) [26] [42] [41]. Le evidenze disponibili suggeriscono che, quando clinicamente fattibile, la terapia CAR-T dovrebbe essere considerata prima degli anticorpi bispecifici, in quanto associata a risposte più profonde e durature, sebbene con una maggiore incidenza di tossicità immuno-mediata [41] [59]. Tuttavia, gli anticorpi bispecifici rappresentano un'opzione "off-the-shelf" di grande rilevanza nei pazienti non candidabili a CAR-T o con necessità di trattamento immediato [1].

Infine, nei pazienti con malattia triple-class refractory o penta-refractory, oltre alle immunoterapie avanzate, possono essere considerate opzioni aggiuntive quali selinexor, melflufen, bendamustina e regimi polichemioterapici (ad esempio DCEP o VTD-PACE), utilizzati principalmente come terapia ponte verso strategie più durature [42]. All'orizzonte ci sono anche trial clinici che utilizzano i farmaci CELMODs, che rappresentano una nuova classe di farmaci orali per il trattamento del mieloma multiplo, progettati come evoluzione più potente degli immunomodulatori. Sfruttano la degradazione mirata delle proteine per uccidere direttamente le cellule tumorali e stimolare il sistema immunitario, mostrando efficacia anche in pazienti resistenti alle terapie precedenti (iberdomide, mezigdomide, cemsidomide) [68].

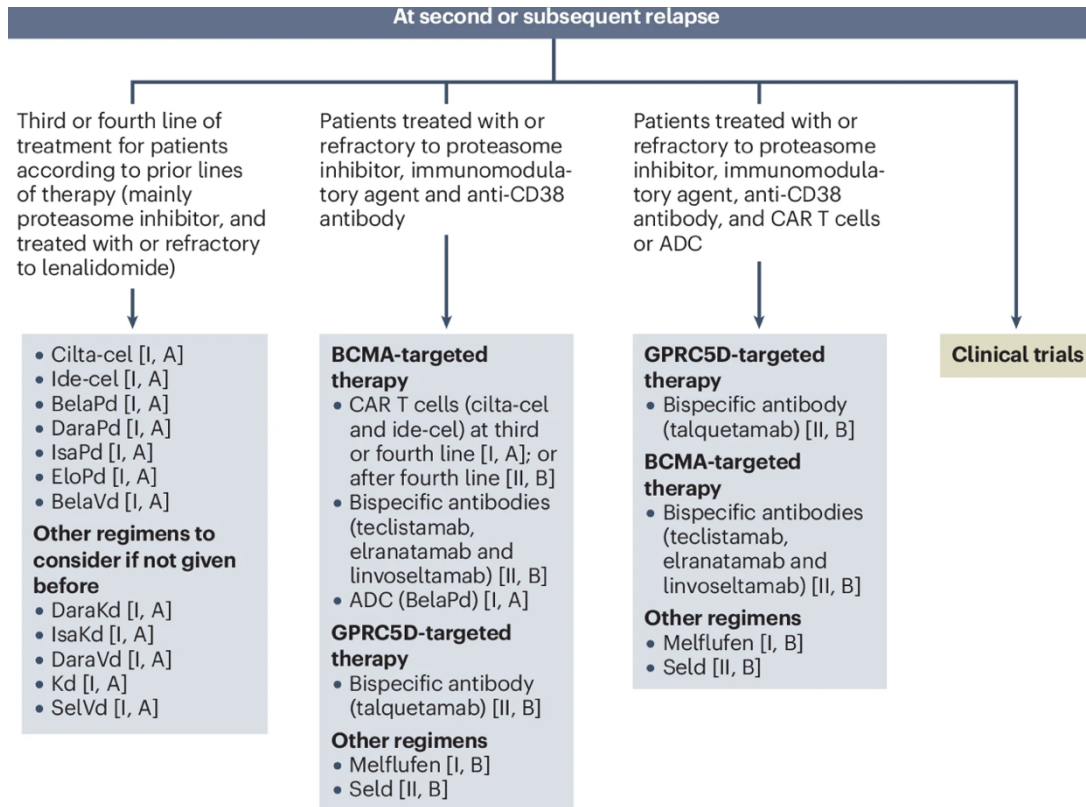


Figura 16 Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario in terza linea e oltre. [26]

In sintesi, la gestione della recidiva nel mieloma multiplo richiede un approccio altamente personalizzato, basato sull'integrazione del profilo di refrattarietà, delle caratteristiche cliniche del paziente e della disponibilità di nuove opzioni terapeutiche. L'introduzione delle immunoterapie avanzate ha ampliato significativamente le possibilità di trattamento, migliorando gli outcome anche nei pazienti con malattia avanzata, sebbene il sequenziamento ottimale delle diverse strategie rappresenti ancora un'area di ricerca aperta.

NUOVE IMMUNOTERAPIE

Negli ultimi anni, il trattamento del mieloma multiplo ha subito un'ulteriore trasformazione grazie allo sviluppo delle immunoterapie avanzate, in particolare delle terapie "T-cell-redirecting", capaci di sfruttare il sistema immunitario del paziente per eliminare selettivamente le plasmacellule neoplastiche. Queste strategie hanno modificato in maniera significativa la prognosi dei pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, soprattutto nelle forme triple-class refractory e penta-refractory, storicamente associate a sopravvivenza molto limitata [69].

I principali bersagli antigenici attualmente utilizzati sono il B-cell maturation antigen (BCMA), altamente espresso sulle plasmacellule mielomatose, e più recentemente GPRC5D e FcRH5. Le principali piattaforme immunoterapiche comprendono le cellule CAR-T, gli anticorpi bispecifici e gli anticorpi farmaco-coniugati (antibody-drug conjugates, ADC) [1] [26] [40].

TERAPIA CON CELLULE CAR-T

Le cellule CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cells) rappresentano una forma di immunoterapia cellulare personalizzata nella quale i linfociti T del paziente vengono prelevati, geneticamente modificati ex vivo per esprimere un recettore diretto contro un antigene tumorale, espansi e successivamente reinfusi nel paziente. Nel mieloma multiplo, il principale target è rappresentato dal BCMA.

Le due CAR-T attualmente più utilizzate nella pratica clinica sono idecabtagene vicleucel (ide-cel, in indicazione dalla quarta linea di terapia) e ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel, in indicazione dalla seconda linea di terapia). Entrambe hanno dimostrato tassi di risposta molto elevati nei pazienti con mieloma multiplo pesantemente pretrattato, con profonde risposte molecolari e

negatività della malattia minima residua in una quota significativa di pazienti [59].

Lo studio KarMMa-3 ha dimostrato che ide-cel migliora significativamente la sopravvivenza libera da progressione rispetto ai regimi standard nei pazienti con mieloma multiplo refrattario esposti alle principali classi farmacologiche [59, 70]. Analogamente, lo studio CARTITUDE-4 ha evidenziato che cilta-cel determina un netto miglioramento della PFS e della OS nei pazienti refrattari a lenalidomide dopo 1–3 linee di terapia, ridefinendo il ruolo delle CAR-T anche nelle linee più precoci di recidiva [71] [70].

Nonostante l'elevata efficacia, le CAR-T presentano alcune limitazioni. La produzione richiede tempi tecnici di diverse settimane e necessita di centri altamente specializzati. Inoltre, tali trattamenti possono essere associati a tossicità immuno-mediate specifiche, in particolare sindrome da rilascio di citochine (cytokine release syndrome, CRS) e neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS), che richiedono monitoraggio specialistico e gestione multidisciplinare [72].

ANTICORPI BISPECIFICI

Gli anticorpi bispecifici rappresentano un'altra importante innovazione terapeutica nel mieloma multiplo. Si tratta di anticorpi ingegnerizzati in grado di legare contemporaneamente un antigene espresso dalle cellule mielomatose (BCMA, GPRC5D o FcRH5) e il recettore CD3 presente sui linfociti T, creando una sinapsi immunologica e favorendo così l'attivazione diretta dei linfociti T contro le cellule tumorali.

A differenza delle CAR-T, gli anticorpi bispecifici costituiscono una terapia "off-the-shelf", immediatamente disponibile e non personalizzata, consentendo un accesso più rapido al trattamento. Tra i principali farmaci attualmente disponibili vi sono teclistamab, elranatamab e linvoseltamab, diretti contro BCMA, e talquetamab, diretto contro GPRC5D [1] [26] [42].

Gli studi clinici hanno dimostrato elevati tassi di risposta anche in pazienti pesantemente pretrattati. In particolare, lo studio MajesTEC-3 ha evidenziato che la combinazione teclistamab–daratumumab migliora significativamente la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale rispetto ai regimi standard nelle linee precoci di recidiva [54].

Anche gli anticorpi bispecifici sono associati a tossicità immuno-mediate, soprattutto CRS e infezioni opportunistiche, favorite dalla profonda immunosoppressione indotta dal trattamento. Per questo motivo, la profilassi infettivologica, il supporto con infusione di immunoglobuline e il monitoraggio clinico rivestono un ruolo fondamentale nella gestione dei pazienti candidati a tali terapie [26] [73].

ANTICORPI FARMACO-CONIUGATI

Un'ulteriore strategia innovativa è rappresentata dagli anticorpi farmaco-coniugati (ADC), costituiti da un anticorpo monoclonale legato a una molecola citotossica, che sfrutta il principio del “cavallo di Troia”. Nel mieloma multiplo, il principale ADC sviluppato è belantamab mafodotin, diretto contro BCMA. Dopo il legame con la cellula tumorale, il complesso viene internalizzato e rilascia il farmaco citotossico, inducendo morte cellulare selettiva. Oltre alla citotossicità mediata dal payload (monomethyl auristatin F), belantamab mafodotin esercita attività antitumorale attraverso citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC), fagocitosi anticorpo-dipendente e morte cellulare immunogenica, distinguendosi così dalle altre terapie anti-BCMA per un meccanismo d'azione non esclusivamente T-cell dipendente.

Gli studi DREAMM-7 e DREAMM-8 hanno dimostrato che i regimi contenenti belantamab mafodotin, in associazione rispettivamente a bortezomib e pomalidomide, migliorano significativamente la PFS rispetto agli standard terapeutici nei pazienti con mieloma recidivato/refrattario. La tossicità più caratteristica di questo farmaco è rappresentata dalla cheratopatia, che richiede

monitoraggio oftalmologico periodico gestibile mediante modifiche posologiche (ritardi e riduzioni di dose), con un tasso di sospensione definitiva del trattamento inferiore al 10% [64] [65].

Nel complesso, le immunoterapie avanzate hanno modificato profondamente il paradigma terapeutico del mieloma multiplo, offrendo nuove possibilità terapeutiche anche nei pazienti con malattia avanzata e refrattaria. Tuttavia, il corretto sequenziamento delle diverse strategie immunoterapiche, la gestione delle tossicità e l'identificazione dei pazienti che possono trarne il maggiore beneficio rappresentano ancora importanti aree di ricerca (fig.17).

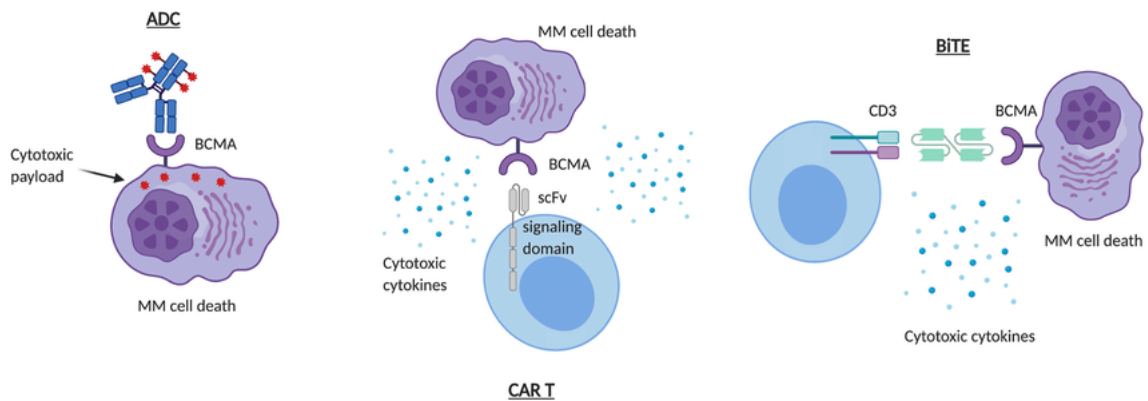


Figura 17 Immunoterapie: ADC, CART e anticorpi bispecifici

TERAPIA DI SUPPORTO

La terapia di supporto rappresenta una componente essenziale e imprescindibile nella gestione del mieloma multiplo, con un impatto significativo non solo sulla qualità di vita dei pazienti, ma anche sulla tollerabilità dei trattamenti e, indirettamente, sulla sopravvivenza globale. Le più recenti linee guida European Hematology Association–European Myeloma Network 2025 sottolineano l'importanza di un approccio multidimensionale volto alla prevenzione e al trattamento delle principali complicanze mieloma-correlate [26].

MALATTIA OSSEA

La malattia ossea mielomatosa è una manifestazione clinica estremamente frequente, interessando fino all'80% dei pazienti alla diagnosi, ed è responsabile di dolore, fratture patologiche e riduzione significativa della qualità di vita. Per questo motivo, la terapia con agenti bone-targeting è raccomandata in tutti i pazienti con mieloma sintomatico in trattamento attivo [26].

L'acido zoledronico rappresenta il trattamento di prima scelta, avendo dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione rispetto ad altri bisfosfonati [74]. Il denosumab, anticorpo monoclonale anti-RANKL, rappresenta un'opzione particolarmente indicata nei pazienti con insufficienza renale, grazie all'assenza di nefrotossicità, pur richiedendo un attento monitoraggio per il rischio di ipocalcemia [75]. La durata del trattamento è generalmente di almeno due anni, con possibilità di riduzione della frequenza nei pazienti che raggiungono una risposta profonda. In caso di sospensione del denosumab, è raccomandata una strategia di transizione a un bisfosfonato per prevenire il fenomeno di rebound osseo [42].

Un'adeguata prevenzione delle complicanze include una valutazione odontoiatrica pretrattamento per ridurre il rischio di osteonecrosi della mandibola, il monitoraggio dello stato vitaminico e il follow-up clinico. Nei casi selezionati, possono essere indicati interventi ortopedici, vertebroplastica o radioterapia palliativa [26].

INSUFFICIENZA RENALE

L'insufficienza renale è una complicanza frequente e prognosticamente sfavorevole nel MM, spesso correlata alla deposizione di catene leggere nei tubuli renali (cast nephropathy). La gestione richiede una valutazione completa della funzione renale e delle cause sottostanti.

Il trattamento si basa principalmente su una rapida riduzione del carico di catene leggere mediante regimi a base di inibitori del proteasoma e anticorpi monoclonali, associati a corticosteroidi ad alte dosi, eventualmente associata a dialisi con specifici filtri che permettono la clearance delle catene leggere, se indicato. Parallelamente, è fondamentale una gestione di supporto intensiva, che includa adeguata idratazione, correzione delle alterazioni metaboliche e sospensione di farmaci nefrotossici [19] [26].

INFEZIONI E PROFILASSI ANTIMICROBICA

Le infezioni rappresentano una delle principali cause di morbilità e mortalità nei pazienti con MM, a causa dell'immunodeficienza legata sia alla malattia sia ai trattamenti. È pertanto fondamentale adottare strategie di profilassi mirate.

La profilassi antivirale (aciclovir) è raccomandata in tutti i pazienti trattati con inibitori del proteasoma, anticorpi monoclonali o dopo trapianto. La profilassi antibatterica può essere indicata nelle fasi iniziali o nei pazienti ad alto rischio, mentre nei pazienti trattati con terapie avanzate, come CAR-T o anticorpi bispecifici, è raccomandata anche la profilassi contro *Pneumocystis jirovecii* e, nei casi selezionati, antifungina.

La terapia sostitutiva con immunoglobuline può essere indicata nei pazienti con ipogammaglobulinemia severa e infezioni ricorrenti, e in ogni caso se si sta ricevendo terapia con anticorpi bispecifici [20] [26] [76].

VACCINAZIONI

Le vaccinazioni rappresentano un pilastro fondamentale nella prevenzione delle infezioni nei pazienti con mieloma multiplo. Le linee guida European Hematology Association–European Myeloma Network e dell’International Myeloma Working Group raccomandano un programma vaccinale completo per tutti i pazienti.

È indicata la vaccinazione antipneumococcica (PCV20 oppure PCV15 seguita da PPSV23), la vaccinazione antinfluenzale annuale e la vaccinazione ricombinante contro herpes zoster. È inoltre raccomandata la vaccinazione contro SARS-CoV-2 con dosi booster e, nei pazienti più anziani, quella contro RSV [42] [26].

I vaccini vivi attenuati sono controindicati nei pazienti immunocompromessi. Poiché la risposta immunitaria può essere attenuata, la vaccinazione dovrebbe essere eseguita preferibilmente nelle fasi di migliore controllo della malattia.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Il rischio di tromboembolismo venoso è aumentato nei pazienti con MM, in particolare durante il trattamento con farmaci immunomodulatori, soprattutto se associati a steroidi. La profilassi deve essere stratificata in base al rischio individuale.

Nei pazienti a basso rischio può essere utilizzata aspirina, mentre nei pazienti ad alto rischio sono indicati anticoagulanti a basso peso molecolare o anticoagulanti orali diretti. La profilassi deve essere mantenuta per tutta la durata della terapia a rischio tromboembolico [20] [26] [42, 77].

ANEMIA

L'anemia è una manifestazione comune nel MM e riconosce un'eziologia multifattoriale. Il trattamento della malattia di base rappresenta l'intervento principale; tuttavia, nei pazienti sintomatici possono essere utilizzati agenti stimolanti l'eritropoiesi, con obiettivi di emoglobina moderati per ridurre il rischio tromboembolico. Il supporto trasfusionale è indicato nei casi più severi [21] [26].

ALTRE COMPLICANZE

L'ipercalcemia richiede un trattamento tempestivo con idratazione, bisfosfonati o denosumab e corticosteroidi. La sindrome da iperviscosità, sebbene rara, rappresenta un'emergenza clinica e richiede plasmaferesi. La neuropatia periferica, frequentemente associata ad alcuni trattamenti, richiede un monitoraggio attento e un'eventuale modifica della terapia, oltre a un trattamento sintomatico adeguato [26].

CURE PALLIATIVE E QUALITÀ DI VITA

Le cure palliative devono essere integrate precocemente nel percorso terapeutico del paziente con MM. Un approccio multidisciplinare consente un miglior controllo dei sintomi, in particolare del dolore, e un miglioramento significativo della qualità di vita. La gestione del dolore deve essere personalizzata in base alla sua natura e intensità [42] [26].

In conclusione, la terapia di supporto nel mieloma multiplo rappresenta un elemento centrale del trattamento e richiede un approccio integrato, multidisciplinare e personalizzato. L'evoluzione delle strategie terapeutiche, in particolare con l'introduzione delle immunoterapie avanzate, ha reso ancora più complessa la gestione delle complicanze, rendendo essenziale un monitoraggio continuo e multidisciplinare volto a ottimizzare gli outcome clinici e la qualità di vita dei pazienti [73] [78].

PROSPETTIVE FUTURE

Nonostante i notevoli progressi terapeutici degli ultimi anni, il mieloma multiplo rimane una patologia sostanzialmente incurabile, caratterizzata da eterogeneità biologica, evoluzione clonale e comparsa progressiva di resistenze terapeutiche. In questo contesto, la ricerca attuale si sta orientando verso strategie sempre più personalizzate, con l'obiettivo di migliorare ulteriormente la sopravvivenza e, potenzialmente, raggiungere una guarigione funzionale in sottogruppi selezionati di pazienti.

Uno degli ambiti di maggiore interesse riguarda l'integrazione della malattia minima residua nella pratica clinica. La MRD rappresenta oggi il più potente fattore prognostico nel mieloma multiplo e numerosi studi stanno valutando il suo possibile utilizzo come guida terapeutica dinamica. In particolare, sono in corso trial che esplorano strategie di intensificazione o de-escalation terapeutica basate sullo stato MRD, con l'obiettivo di personalizzare durata e intensità del trattamento [53]. Si sta infatti cercando di shiftare da una terapia prevalentemente continuativa ad una terapia a termine, sulla base della valutazione MRD, che garantisca un periodo libero da terapia al paziente con mieloma multiplo, proteggendolo anche dallo sviluppo della refrattarietà.

Parallelamente, l'evoluzione delle tecnologie genomiche sta consentendo una caratterizzazione sempre più dettagliata della biologia del mieloma multiplo. L'identificazione di alterazioni genomiche complesse, come i profili "double-hit" e "multi-hit", e lo sviluppo di modelli integrati come il Consensus Genomic Staging (CGS) stanno ridefinendo il concetto stesso di rischio biologico. In futuro, l'integrazione di dati genomici, trascrittomici e immunologici potrebbe consentire una stratificazione prognostica ancora più accurata e l'identificazione precoce dei pazienti destinati a sviluppare forme aggressive di malattia, come il functional high-risk multiple myeloma (FHR-MM) [11] [12]. È stato infatti recentemente sperimentato un modello predittivo basato su intelligenza artificiale sviluppato per personalizzare le cure dei pazienti con

nuova diagnosi di mieloma multiplo, valutando la biologia tumorale e l'efficacia dei trattamenti (IRMMA: Individualized Risk prediction model for newly diagnosed Multiple Myeloma) [79].

Un altro settore in rapida evoluzione è rappresentato dalle biopsie liquide e dalle metodiche minimamente invasive di monitoraggio della malattia. La spettrometria di massa quantitativa e l'analisi del DNA tumorale circolante potrebbero in futuro integrare o parzialmente sostituire le procedure midollari invasive, consentendo un monitoraggio più dinamico dell'evoluzione clonale e della risposta terapeutica, oltre che più facilmente applicabile nella pratica clinica [80].

Le immunoterapie avanzate rappresentano probabilmente il principale motore dell'innovazione terapeutica attuale. Lo sviluppo di nuove CAR-T, anticorpi bispecifici multi-target e strategie combinatorie potrebbe migliorare ulteriormente la profondità e la durata delle risposte, superando alcuni dei meccanismi di resistenza osservati con le attuali terapie dirette contro BCMA. Particolare interesse è rivolto alle CAR-T allogene "off-the-shelf", potenzialmente in grado di ridurre tempi e costi di produzione, ampliando l'accessibilità a queste terapie [1]. Molto recentemente sono state sperimentate anche le terapie cellulari CART in vivo, che potrebbero in futuro eliminare la necessità di linfocitoferesi e ingegnerizzazione dei linfociti T in laboratorio, potendo traslare questi meccanismi in vivo [81].

Ulteriori prospettive riguardano lo sviluppo di strategie terapeutiche adattate al rischio biologico e alla fragilità del paziente, con un approccio sempre più orientato alla medicina di precisione. In questo scenario, l'obiettivo non è più esclusivamente il controllo della malattia, ma il raggiungimento di risposte profonde e durature preservando al contempo qualità di vita e tollerabilità dei trattamenti [14] [41]. A questo proposito, recenti trial clinici stanno cercando di superare la necessità di trapianto autologo di cellule staminali (e quindi

chemioterapia) in prima linea a favore della terapia cellulare (CARTITUDE-6, ClinicalTrials.gov: NCT05257083).

Nel complesso, il mieloma multiplo sta attraversando una fase di rapida evoluzione scientifica e terapeutica. L'integrazione di nuove tecnologie diagnostiche, modelli prognostici dinamici e immunoterapie innovative potrebbe modificare radicalmente la storia naturale della malattia nei prossimi anni, aprendo prospettive sempre più concrete verso strategie terapeutiche personalizzate e potenzialmente curative.

STUDIO

OBIETTIVI

L'obiettivo del presente studio è stato valutare, nella pratica clinica, l'impatto dell'introduzione dei regimi terapeutici contenenti daratumumab sugli outcome dei pazienti affetti da mieloma multiplo trattati presso la Clinica di Ematologia di Ancona, confrontando progression-free survival (PFS) e overall survival (OS) rispetto ai regimi terapeutici precedentemente utilizzati.

METODI

Lo studio ha incluso consecutivamente i pazienti con diagnosi di mieloma multiplo trattati presso il Centro nel periodo compreso tra 2005 e 2026. Per ciascun paziente sono state raccolte informazioni anagrafiche, dati clinici rilevanti, caratteristiche della malattia, trattamenti ricevuti con relative risposte terapeutiche ed eventi avversi. Il trattamento è stato somministrato nell'ambito della pratica clinica routinaria, allo scopo di analizzare una coorte rappresentativa della popolazione trattata presso un Centro ospedaliero regionale. I dati sono stati estratti retrospettivamente dalle cartelle cliniche cartacee e dai sistemi informatici in uso presso la Clinica.

Al momento della diagnosi, sono state raccolte le caratteristiche demografiche, cliniche, laboratoristiche e terapeutiche mediante revisione delle cartelle cliniche e dei sistemi informatici ospedalieri. Le variabili analizzate comprendevano età, sesso, performance status, frailty score, comorbidità (CCI), parametri laboratoristici alla diagnosi, stadio ISS/R-ISS, caratteristiche citogenetiche mediante FISH.

Per ogni paziente sono stati documentati i trattamenti ricevuti, comprensivi di terapia di prima linea, eleggibilità al trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche, esecuzione del trapianto, consolidamento, mantenimento ed eventuali linee terapeutiche successive.

Sono state inoltre registrate la migliore risposta ottenuta secondo i criteri IMWG, la comparsa di refrattarietà o recidiva e le principali tossicità trattamento-correlate, comprese neuropatia periferica, infezioni ed eventi trombotici.

Le curve di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale sono state stimate col metodo di Kaplan-Meier, il confronto tra le curve di sopravvivenza è stato effettuato mediante test log-rank. L'identificazione dei fattori prognostici associati alla progressione della malattia è stata condotta mediante analisi di regressione di Cox con metodo stepwise. Tutte le analisi

statistiche sono state effettuate utilizzando il software SPSS versione 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RISULTATI

Il database complessivo comprendeva 519 pazienti affetti da mieloma multiplo trattati presso la Clinica di Ematologia di Ancona nel periodo compreso tra il 2005 e il 2026. L'età mediana alla diagnosi nella coorte complessiva era di 69,8 anni, con un range compreso tra 30 e 93 anni. Ai fini dell'analisi comparativa dell'impatto dei regimi contenenti daratumumab, sono stati considerati 277 pazienti classificabili in base all'esposizione o meno a daratumumab in prima linea. Di questi, 172 pazienti sono stati trattati con regimi non contenenti daratumumab, mentre 105 hanno ricevuto regimi daratumumab-based.

Le principali caratteristiche cliniche e biologiche della popolazione inclusa nell'analisi comparativa sono riportate nella Tabella 6.

La distribuzione per sesso era sovrapponibile tra i due gruppi, con 85 uomini nel gruppo noDara e 49 nel gruppo Dara, rispettivamente pari al 49,4% e al 46,7% delle due coorti. Analogamente, non sono emerse differenze statisticamente significative per i livelli di LDH, risultati superiori alla norma nel 15,1% dei pazienti noDara e nel 16,2% dei pazienti Dara.

Anche la distribuzione della componente monoclonale non differiva significativamente tra i due gruppi. La componente più frequentemente rappresentata era IgGk, osservata in 68 pazienti del gruppo noDara e in 39 pazienti del gruppo Dara, seguita da IgGl. Le forme a sole catene leggere e le componenti IgA risultavano meno frequenti, mentre le forme IgD e non secernenti erano rare.

Dal punto di vista prognostico, la distribuzione dello stadio ISS era simile nei due gruppi: lo stadio ISS III era presente nel 29,7% dei pazienti noDara e nel 26,5% dei pazienti Dara. Anche la classificazione secondo R-ISS non mostrava differenze statisticamente significative, con una prevalenza di pazienti in categoria intermediate/high-risk in entrambi i gruppi. Il rischio citogenetico documentato mediante FISH risultava inoltre bilanciato, con alterazioni high-risk nel 30,4% dei pazienti noDara e nel 28,1% dei pazienti Dara.

L'insufficienza renale alla diagnosi era presente in 29 pazienti del gruppo noDara e in 21 pazienti del gruppo Dara, senza differenze statisticamente significative. Anche la proporzione di pazienti sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche risultava comparabile tra i due gruppi: 92 pazienti nel gruppo noDara e 47 nel gruppo Dara erano stati sottoposti ad ASCT. Il Charlson Comorbidity Index mostrava una distribuzione differente tra i due gruppi ($p < 0,001$).

Caratteristiche generali

Variabile	noDara n=172 (%)	Dara n=105 (%)	Totale n=277 (%)	P
Sesso				
Uomo	85 (49,4)	49 (46,7)	134 (48,4)	0,657
Donna	87 (50,6)	56 (53,3)	143 (51,6)	
LDH				
>N	26 (15,1)	17 (16,2)	43 (15,5)	0,811
N	146 (84,9)	88 (83,8)	234 (84,5)	
Componente monoclonale				
IgG λ	29 (16,9)	21 (20,0)	50 (18,1)	0,434
IgG κ	68 (39,5)	39 (37,1)	107 (38,6)	
Catene leggere λ	9 (5,2)	8 (7,6)	17 (6,1)	
Catene leggere κ	24 (14,0)	10 (9,5)	34 (12,3)	
IgD λ	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,4)	
IgA κ	26 (15,1)	14 (13,3)	40 (14,4)	
IgA λ	13 (7,6)	11 (10,5)	24 (8,7)	

Variabile	noDara n=172 (%)	Dara n=105 (%)	Totale n=277 (%)	p
Non secernente	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,4)	
Non specificata	3 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,1)	
ISS				
ISS III	51 (29,7)	27 (26,5)	78 (28,5)	0,573
ISS I-II	121 (70,3)	75 (73,5)	196 (71,5)	
NA		3	3	
Rischio citogenetico FISH				
High-risk	52 (30,4)	27 (28,1)	79 (29,6)	0,695
Standard-risk	119 (69,6)	69 (71,9)	188 (70,4)	
NA	1	9	267	
R-ISS				
Low-risk	45 (26,3)	33 (34,4)	78 (29,2)	0,165
Intermediate/high-risk	126 (73,7)	63 (65,6)	189 (70,8)	
NA	1	9	10	
Insufficienza renale				
Si	29 (16,9)	21 (20,2)	50 (18,1)	0,486
No	143 (83,1)	84 (79,8)	227 (81,9)	
Charlson Comorbidity Index				<0,001
CCI ≤ 1	115 (67)	23 (22)	138 (53)	

Variabile	noDara n=172 (%)	Dara n=105 (%)	Totale n=277 (%)	p
CCI > 1	51 (30)	71 (67,6)	122 (47)	
NA	6	11	17	
ASCT				0,182
Si	92 (53,5)	47 (45,2)	139 (50,4)	
No	80 (46,5)	58 (54,8)	138 (49,6)	

Tabella 6. Caratteristiche cliniche e biologiche della popolazione inclusa nell'analisi comparativa Dara versus noDara.

Le percentuali sono calcolate sui casi validi per ciascuna variabile; i dati mancanti sono stati esclusi dalle singole analisi.

Per quanto riguarda i trattamenti di prima linea, il gruppo noDara comprendeva 172 pazienti, trattati con Rd in 71 casi e con VTD in 101 casi. Il gruppo Dara comprendeva invece 105 pazienti trattati con regimi contenenti anticorpi monoclonali anti-CD38, prevalentemente daratumumab-based; gli schemi più frequentemente utilizzati erano DaraRd, somministrato a 43 pazienti, e DaraVTD, somministrato a 37 pazienti. Ulteriori combinazioni comprendevano DaraVRd in 13 pazienti, DaraVCD in 9 pazienti, IsaKRd in 2 pazienti e DaraVTD-PACE in 1 paziente (Tabella 7).

Regime terapeutico	noDara n=172	Dara n=105	Totale n=277
Rd	71 (41,3)	0 (0,0)	71 (25,6)
VTD	101 (58,7)	0 (0,0)	101 (36,5)
DaraRd	0 (0,0)	43 (41,0)	43 (15,5)
DaraVRd	0 (0,0)	13 (12,4)	13 (4,7)

Regime terapeutico	noDara n=172	Dara n=105	Totale n=277
DaraVCD	0 (0,0)	9 (8,6)	9 (3,2)
IsaKRd	0 (0,0)	2 (1,9)	2 (0,7)
DaraVTD	0 (0,0)	37 (35,2)	37 (13,4)
DaraVTD+PACE	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,4)
Totale	172 (100)	105 (100)	277 (100)

Tabella 7: Regimi terapeutici di prima linea nella popolazione inclusa nell'analisi comparativa.

Il trattamento di mantenimento è stato somministrato in 71 pazienti. La strategia più frequentemente utilizzata era lenalidomide, somministrata a 52 pazienti, di cui 36 nel gruppo noDara e 16 nel gruppo Dara/anti-CD38. Altri schemi di mantenimento comprendevano ixazomib in 7 pazienti, Dara-Ixa in 6 pazienti, Dara-R in 3 pazienti, talidomide e bortezomib in 1 paziente ciascuno, e un trattamento con bispecifico in 1 paziente. La distribuzione dei trattamenti di mantenimento è riportata nella Tabella 8.

Mantenimento	noDara n=43	Dara/anti-CD38 n=28	Totale n=71
Talidomide	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,4)
Lenalidomide	36 (83,7)	16 (57,1)	52 (73,2)
Bortezomib	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,4)
Ixazomib	2 (4,7)	5 (17,9)	7 (9,9)
Dara-R	0 (0,0)	3 (10,7)	3 (4,2)
Dara-Ixa	3 (7,0)	3 (10,7)	6 (8,5)
Bispecifico	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (1,4)

Mantenimento	noDara n=43	Dara/anti-CD38 n=28	Totale n=71
Totale	43 (100)	28 (100)	71 (100)

Tabella 8: trattamenti di mantenimento

R, lenalidomide; T, talidomide; V, bortezomib; Ixa, ixazomib; Dara-R, daratumumab-lenalidomide; Dara-Ixa, daratumumab-ixazomib-desametasone.

La distribuzione temporale dei trattamenti rifletteva la progressiva introduzione dei regimi contenenti anticorpi monoclonali anti-CD38 nella pratica clinica. I pazienti trattati con regimi non contenenti daratumumab erano concentrati prevalentemente negli anni precedenti, mentre i pazienti trattati con regimi Dara/anti-CD38 risultavano maggiormente rappresentati negli anni più recenti. La distribuzione dei pazienti in base al periodo di trattamento è riportata nella Tabella 9.

Periodo	noDara	Dara/anti-CD38	Totale
2006–2018	119 (69,2)	0 (0,0)	119 (43,0)
2019–2021	43(25,0)	24(22,9)	67(24,2)
2022–2025	10 (5,8)	81(77,1)	91(32,9)

Tabella 9: Distribuzione temporale dei pazienti secondo esposizione a regimi Dara/anti-CD38.

Durante il follow-up, la recidiva/progressione di malattia è stata documentata in 140 pazienti complessivamente. La proporzione di pazienti recidivati è risultata significativamente maggiore nel gruppo noDara rispetto al gruppo Dara/anti-CD38, rispettivamente 116 pazienti (67,4%) e 24 pazienti (22,9%; $p < 0,001$).

Al termine del follow-up, 161 pazienti risultavano vivi. La proporzione di pazienti vivi era maggiore nel gruppo Dara/anti-CD38 rispetto al gruppo noDara, rispettivamente 88 pazienti (83,8%) e 73 pazienti (42,4%; $p < 0,001$).

Successivamente, sono state condotte le analisi di sopravvivenza mediante metodo di Kaplan-Meier, confrontando separatamente i regimi utilizzati nei pazienti non eleggibili e nei pazienti eleggibili a trapianto autologo.

Nei pazienti non eleggibili a trapianto è stato effettuato il confronto tra il regime Rd e il regime DaraRd. L'analisi di sopravvivenza libera da progressione ha incluso 114 pazienti, di cui 71 trattati con Rd e 43 trattati con DaraRd. La PFS mediana era pari a 23,9 mesi nel gruppo Rd, mentre non è stata raggiunta nel gruppo DaraRd, con una PFS mediana globale di 26 mesi. La differenza tra le curve di sopravvivenza è risultata statisticamente significativa ($p=0,006$) (Fig.18).

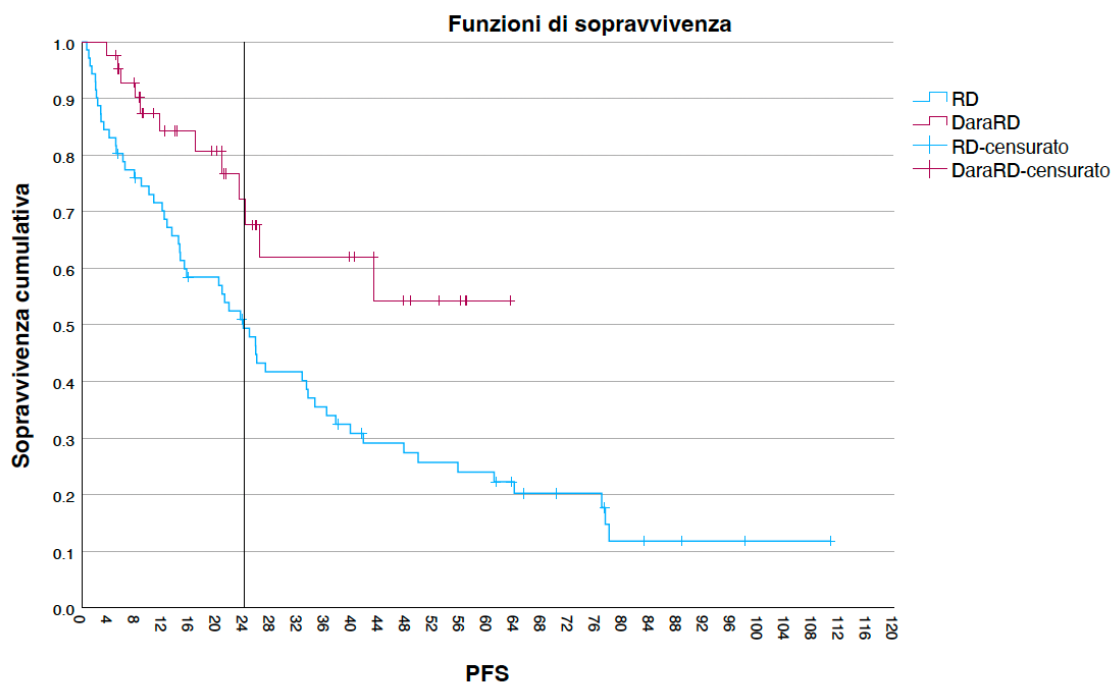


Figura 18 Sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei pazienti non eleggibili a trapianto: confronto tra Rd e DaraRd.

Anche l'analisi della sopravvivenza globale ha mostrato una differenza significativa tra i due gruppi: la OS mediana era pari a 38,9 mesi nel gruppo Rd, mentre non è stata raggiunta nel gruppo DaraRd ($p=0,018$) (Fig. 19). La OS mediana globale della popolazione considerata era di 50 mesi.

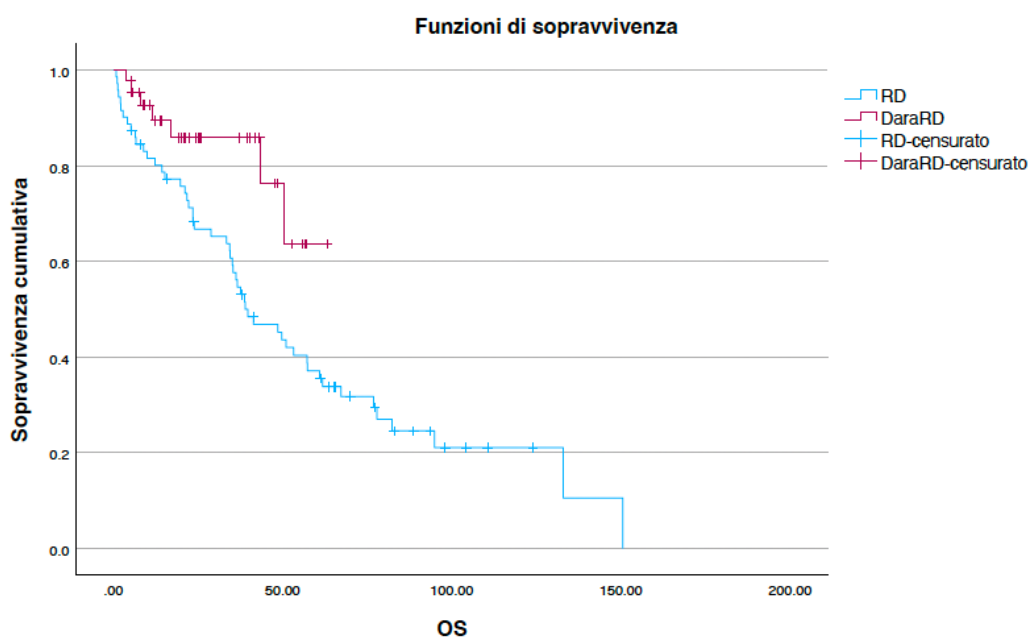


Figura 19 Sopravvivenza globale (OS) nei pazienti non eleggibili a trapianto: confronto tra Rd e DaraRd.

Nei pazienti sottoposti a ASCT è stato effettuato il confronto tra il regime VTD e i regimi dara-based utilizzati come induzione. L'analisi di sopravvivenza libera da progressione ha incluso 163 pazienti, di cui 101 trattati con VTD e 62 trattati con regimi dara-based. La PFS mediana era pari a 47,7 mesi nel gruppo VTD e a 66,0 mesi nel gruppo dara-based; la differenza tra le curve non ha ancora raggiunto la significatività statistica ($p=0,130$) (Fig. 20). Alla valutazione grafica, in corrispondenza dei 36 mesi, la curva di PFS dei pazienti trattati con regimi dara-based risultava superiore rispetto a quella del gruppo VTD (rispettivamente 85% vs 60%).

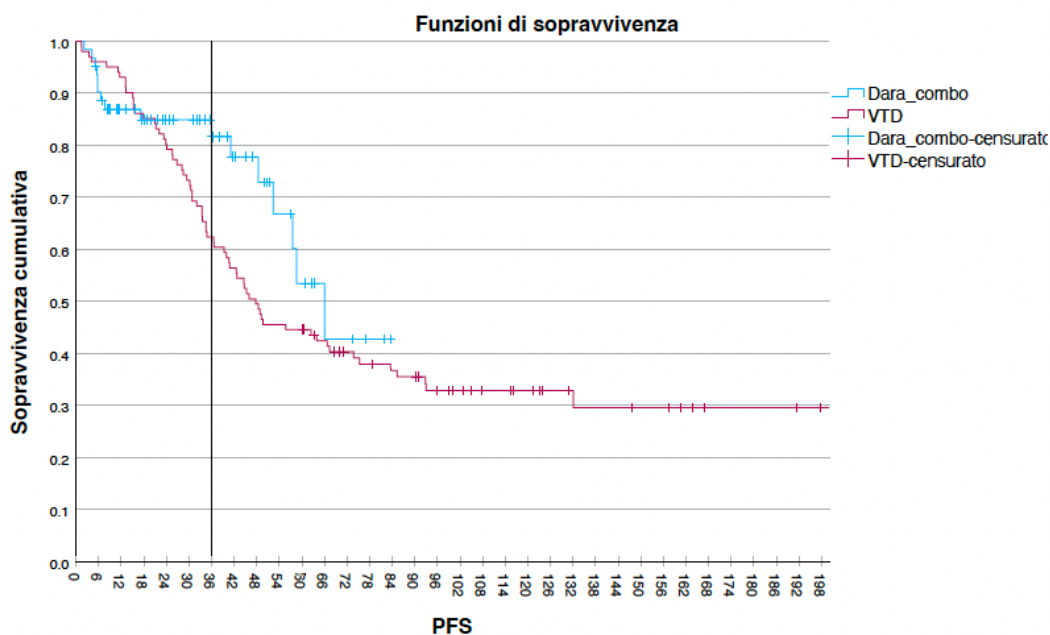


Figura 20 Sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei pazienti sottoposti a trapianto: confronto tra VTD e regimi dara-based.

Anche l'analisi della sopravvivenza globale non ha ancora mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p=0,981$) essendo il follow-up troppo breve nel gruppo dara-based, coerentemente con la più recente introduzione di tali regimi nella pratica clinica.

Nella popolazione globale, indipendentemente dall'eleggibilità al trapianto autologo, è stato effettuato il confronto tra i pazienti esposti e non esposti a daratumumab. L'analisi ha incluso 200 pazienti con dato disponibile, di cui 37 trattati con regimi contenenti daratumumab e 163 trattati con regimi non contenenti daratumumab. La PFS mediana era pari a 57,6 mesi nel gruppo Dara e a 36,5 mesi nel gruppo noDara; la differenza tra le curve non ha raggiunto la significatività statistica ($p=0,339$).

Successivamente, l'analisi globale è stata ripetuta utilizzando la classificazione noDara/Dara adottata per la popolazione comparativa dello studio. L'analisi ha incluso 277 pazienti, di cui 172 nel gruppo noDara e 105 nel gruppo Dara. La PFS mediana era pari a 36,6 mesi nel gruppo noDara e a 66,0 mesi nel gruppo

Dara, con una differenza statisticamente significativa tra le curve di sopravvivenza ($p=0,003$). (Fig 21)

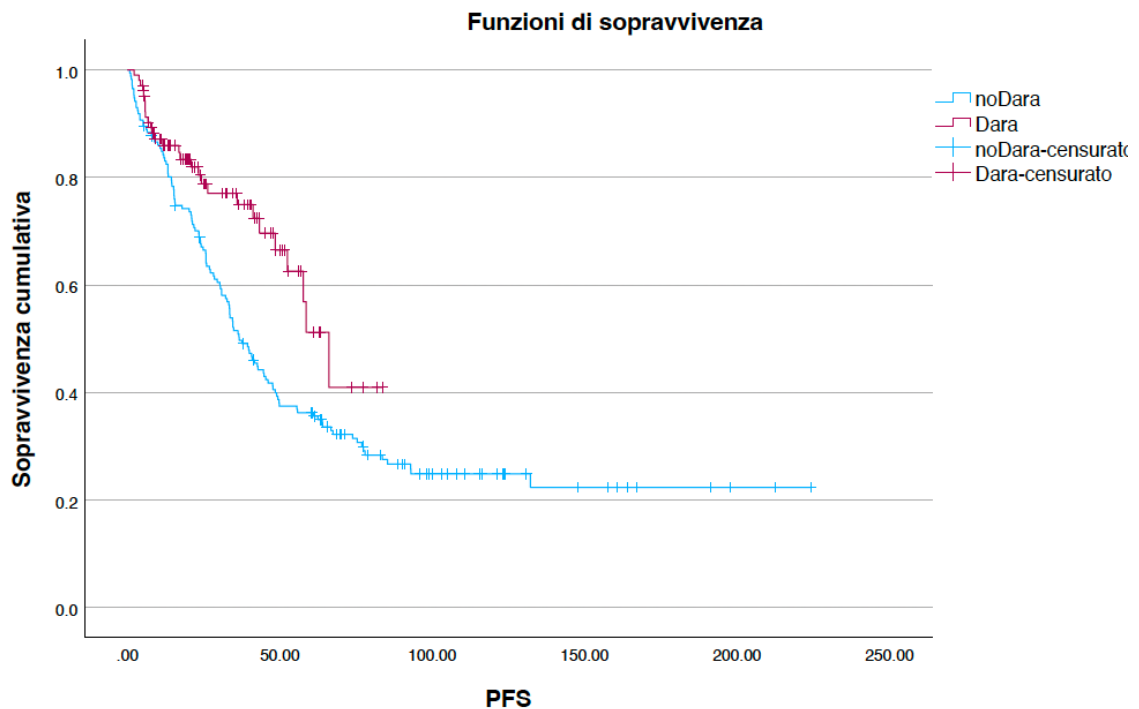


Figura 21 Sopravvivenza libera da progressione (PFS) nella popolazione globale: confronto tra noDara e Dara.

Per quanto riguarda la sopravvivenza globale, la OS mediana era pari a 75,4 mesi nel gruppo noDara, mentre non è stata raggiunta nel gruppo Dara. La differenza tra le curve non ha ancora raggiunto la significatività statistica, pur mostrando una netta tendenza favorevole per il gruppo Dara ($p=0,075$) (Fig. 22).

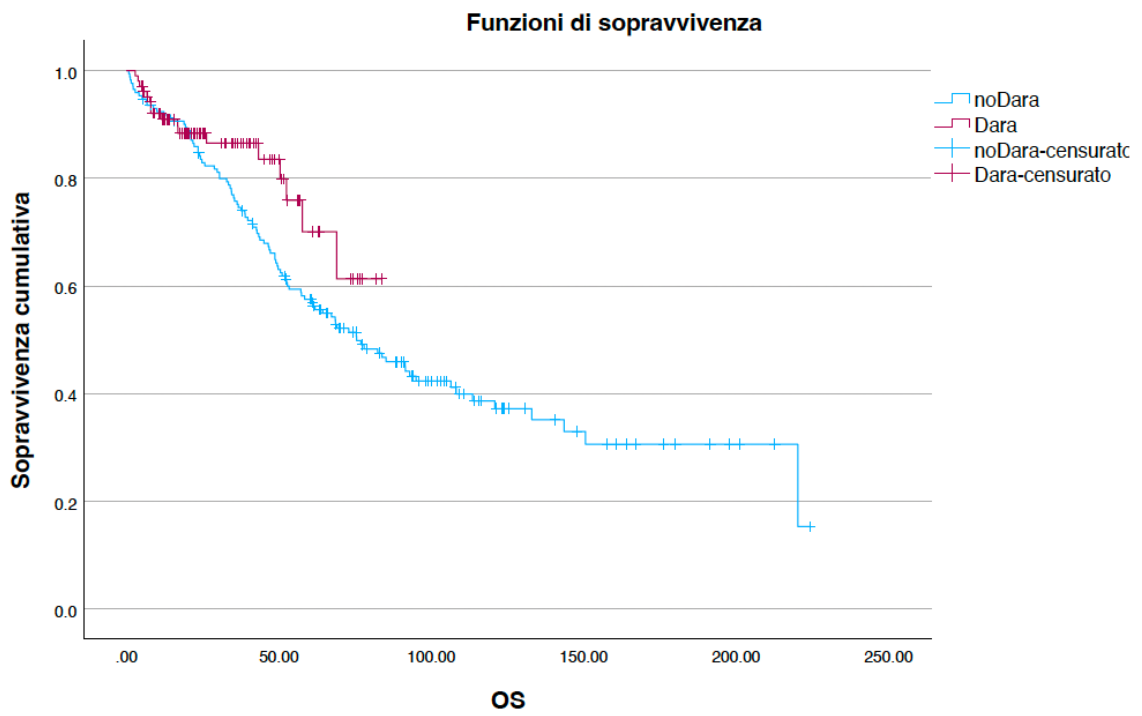


Figura 22 Sopravvivenza globale (OS) nella popolazione globale: confronto tra noDara e Dara.

DISCUSSIONE

Il presente studio ha analizzato una casistica monocentrica real-life di pazienti affetti da mieloma multiplo trattati presso la Clinica di Ematologia di Ancona in un arco temporale esteso, compreso tra il 2005 e il 2026. L'obiettivo principale era valutare l'impatto dell'introduzione dei regimi contenenti anticorpi monoclonali anti-CD38, in particolare daratumumab, sugli outcome clinici rispetto ai regimi precedentemente utilizzati nella pratica clinica.

La popolazione analizzata appare complessivamente rappresentativa della casistica di mieloma multiplo osservata nella pratica clinica reale. L'età mediana alla diagnosi nella coorte complessiva era pari a circa 70 anni, con un range compreso tra 30 e 93, dato in linea con i dati epidemiologici riportati in letteratura [1]. Questo conferma la rappresentatività della casistica rispetto alla popolazione osservata nella pratica clinica reale.

Nell'analisi comparativa, i gruppi noDara e Dara/anti-CD38 risultavano sostanzialmente bilanciati per la maggior parte delle caratteristiche cliniche e biologiche valutate, tra cui sesso, LDH, componente monoclonale, stadio ISS, rischio citogenetico FISH, stadio R-ISS, insufficienza renale alla diagnosi e accesso al trapianto autologo. La valutazione di tali parametri è inoltre coerente con le raccomandazioni internazionali, che sottolineano l'importanza di integrare dati clinici, laboratoristici e citogenetici nella stratificazione prognostica iniziale del paziente con mieloma multiplo [8] [14]. L'unica variabile che mostrava una distribuzione significativamente differente tra i gruppi era il Charlson Comorbidity Index a sfavore del gruppo dara. Questo dato riflette l'eterogeneità della popolazione trattata nella pratica clinica reale e deve essere considerato nell'interpretazione degli outcome ma riflette anche la possibilità di usare terapie più complesse anche in pazienti con comorbidità rilevanti.

Un elemento centrale nell'interpretazione dei risultati è rappresentato dalla distribuzione temporale dei trattamenti. I regimi non contenenti daratumumab erano concentrati prevalentemente nel periodo 2006–2018. Al contrario, i regimi contenenti daratumumab/anti-CD38 erano maggiormente rappresentati negli anni più recenti, con 81 pazienti trattati nel periodo 2022–2025 (Fig. 23). Questo dato riflette la progressiva introduzione degli anticorpi monoclonali anti-CD38 nella pratica clinica [26], ma rappresenta anche un elemento da considerare nell'interpretazione dei risultati, poiché i due gruppi appartengono in parte a epoche terapeutiche differenti e presentano una diversa maturità del follow-up. Nonostante ciò, si evidenzia un distacco delle curve di PFS già nella fase precoce del follow-up, mentre per l'analisi della sopravvivenza globale, sono necessari tempi di osservazione più lunghi e un numero maggiore di eventi per essere valutata più adeguatamente.

Nei pazienti non eleggibili a trapianto, il confronto tra Rd e DaraRd ha mostrato un vantaggio significativo per il regime contenente daratumumab sia in termini di sopravvivenza libera da progressione sia di sopravvivenza globale. La PFS mediana e la OS dimostravano una efficacia superiore della tripletta rispetto alla doppietta.

Il mancato raggiungimento delle mediane nel braccio DaraRd indica che, al momento dell'analisi, più della metà dei pazienti non aveva ancora presentato l'evento considerato, suggerendo una maggiore durata del controllo di malattia e della sopravvivenza rispetto al gruppo trattato con Rd.

Questo risultato è coerente con i dati dello studio registrativo MAIA, che ha dimostrato un significativo beneficio dell'aggiunta di daratumumab a lenalidomide e desametasone nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili a trapianto [46]. Anche nella nostra casistica, il vantaggio osservato non riguardava soltanto la PFS, endpoint generalmente più precoce e sensibile, ma anche la OS, parametro più robusto e più difficile da dimostrare in studi retrospettivi.

Nei pazienti sottoposti a trapianto autologo, il confronto tra VTD e regimi dara-based ha mostrato un andamento favorevole per il gruppo trattato con daratumumab, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica (47,7 vs 66 mesi, $p=0,13$). Tale differenza non è stata raggiunta essendo presenti casualmente 2 pazienti che sono risultati refrattari alla terapia di induzione. In effetti, alla valutazione grafica, la curva di PFS dopo un primo incrocio, appare nettamente favorevole nel gruppo dara-based, in particolare in corrispondenza dei 36 mesi. Questo dato suggerisce un possibile beneficio clinico delle combinazioni contenenti daratumumab anche nei pazienti trattati secondo un percorso trapiantologico. La mancata significatività può essere spiegata almeno in parte dal follow-up più breve del braccio dara-based. Inoltre, in questa sottopopolazione gli outcome sono influenzati da molteplici fattori successivi all'induzione, tra cui l'esecuzione del trapianto autologo, il consolidamento, il mantenimento e le eventuali linee terapeutiche successive. Anche l'analisi della sopravvivenza globale non ha mostrato differenze significative tra i gruppi, verosimilmente per l'elevata sopravvivenza globale della popolazione trapiantabile, il limitato numero di eventi e la minore maturità del follow-up nei pazienti trattati con regimi dara-based.

Questo dato è coerente con l'evoluzione degli schemi di induzione nei pazienti candidabili a trapianto, nei quali l'aggiunta di anticorpi monoclonali anti-CD38 a combinazioni contenenti inibitore del proteasoma, immunomodulante e desametasone ha dimostrato un beneficio in studi randomizzati, sia con Dara-VTD, sia con Dara-VRd [45, 82, 44] in termini di PFS e, solo negli studi con lungo follow-up, anche in termini di OS.

L'analisi globale della popolazione, non stratificata in base all'eleggibilità al trapianto, ha fornito ulteriori elementi a supporto del beneficio dei regimi contenenti daratumumab. Nella prima analisi condotta sui pazienti con dato disponibile per esposizione a daratumumab, la PFS e la OS non hanno raggiunto la significatività statistica, pur mostrando per la OS una tendenza favorevole al

gruppo trattato con daratumumab. Successivamente, utilizzando la classificazione noDara/Dara adottata per la popolazione comparativa dello studio, la PFS mediana è risultata significativamente più lunga nel gruppo Dara rispetto al gruppo noDara (66 vs 36,6 mesi; $p=0,003$) con un chiaro trend di superiorità anche per quanto riguarda la OS (NR vs 75,4 mesi; $p=0,075$).

Nel complesso, i risultati mostrano un beneficio dei regimi contenenti daratumumab soprattutto in termini di PFS. La OS, pur mostrando una tendenza favorevole al gruppo Dara, non ha tempi ancora maturi verosimilmente per il follow-up più breve del gruppo Dara, per il minor numero di eventi osservati e per l'influenza delle terapie successive. Questo dimostra che già le terapie precedenti avevano allungato di molto la OS e che per vedere differenze è necessario un follow-up lungo tanto è vero che si stanno cercando marker surrogati tipo malattia minima residua (MRD) per accorciare i tempi di valutazione delle differenze fra protocolli di studio [83] [84].

Questa analisi presenta alcuni limiti, ma anche alcuni punti di forza. La popolazione inclusa è reale e quindi inevitabilmente eterogenea; proprio tale eterogeneità rappresenta anche un elemento di interesse, poiché riflette la complessità della pratica clinica quotidiana e consente di descrivere una popolazione meno selezionata rispetto a quella generalmente inclusa nei trial clinici. Inoltre, l'ampio arco temporale ha permesso di analizzare una casistica numerosa, offrendo una fotografia dell'evoluzione del trattamento del mieloma presso il Centro ematologico delle Marche. Allo stesso tempo, il lungo periodo di osservazione comporta il confronto tra pazienti trattati in epoche terapeutiche differenti, diversi farmaci, diversa durata del follow-up e possibili differenze anche nella gestione clinica. Infine, la presenza di dati mancanti, l'eterogeneità dei regimi inclusi nel gruppo Dara/anti-CD38 e la numerosità limitata di alcuni sottogruppi riducono la potenza statistica di alcune analisi.

Per quanto riguarda gli spunti futuri, l'ampio utilizzo delle terapie anti-CD38-based in prima linea sta creando una popolazione sempre più refrattaria a questa classe di farmaci già alla prima recidiva, aprendo le porte all'impiego nelle recidive precoci di nuove immunoterapie anti-BCMA [85, 86, 87] [65]. Lo scenario futuro potrebbe pertanto sommare i miglioramenti importanti in termini di outcomes ottenuti in prima linea grazie all'introduzione degli anticorpi monoclonali anti-CD38 a quelli altrettanto importanti delle immunoterapie in seconda linea, conducendo il paziente con mieloma multiplo a mediane di sopravvivenza globale impensabili fino a qualche anno fa.

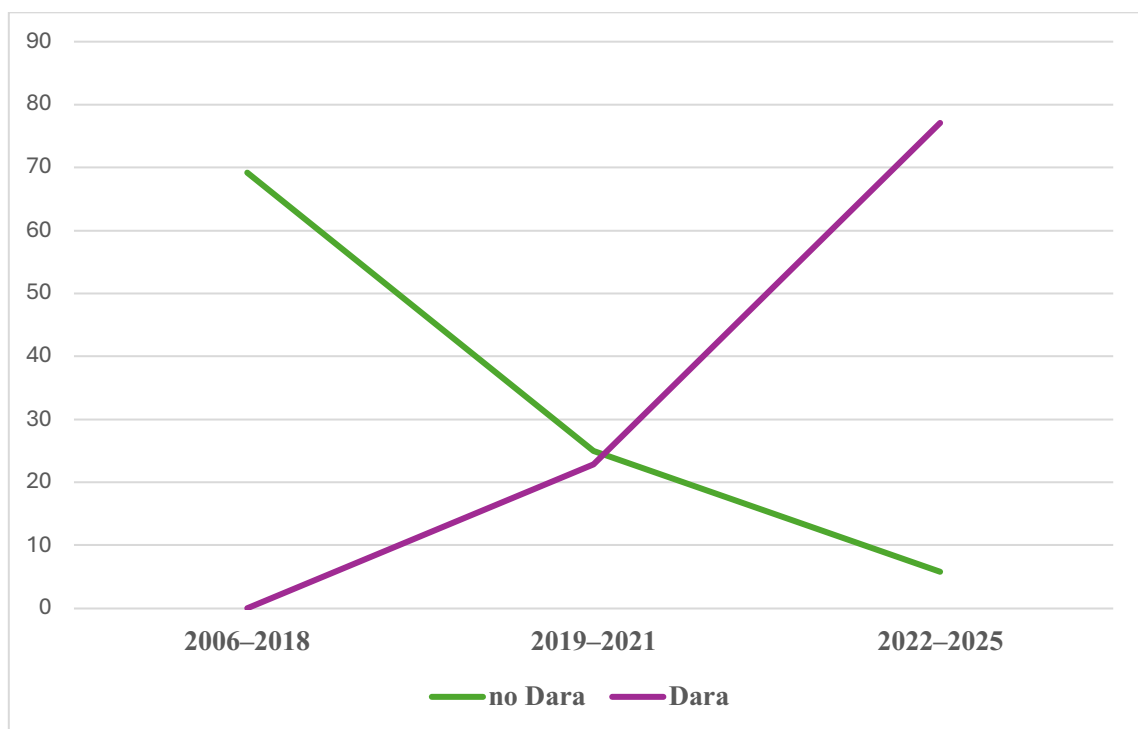


Figura 23 Distribuzione temporale delle terapie Dara e non Dara-based

CONCLUSIONI

Il presente studio conferma, in una casistica real-life monocentrica, il ruolo favorevole dei regimi contenenti daratumumab nel trattamento di prima linea del mieloma multiplo.

Il beneficio è risultato particolarmente evidente nei pazienti non eleggibili a trapianto trattati con DaraRd. Nella popolazione globale, i regimi Dara si associavano a una PFS più lunga rispetto ai regimi noDara, mentre il dato di OS richiede un follow-up più lungo. Anche nei pazienti sottoposti a trapianto autologo è emerso un chiaro trend favorevole per i regimi dara-based,

Nel complesso, questi dati supportano l'impiego degli anticorpi monoclonali anti-CD38 nella pratica clinica reale e confermano la necessità di proseguire il follow-up per valutarne pienamente l'impatto a lungo termine.

Bibliografia

- [1] e. a. Malard F, «Multiple myeloma,» *Nature Reviews Disease Primers (Nat Rev Dis pRIMERS)*, p. 45, 2024.
- [2] e. a. Sun K, «Global landscape and trends in lifetime risks of haematologic malignancies in 185 countries: population-based estimates from GLOBOCAN 2022,» *EClinicalMedicine*, vol. 83, n. 103193, 2025.
- [3] I. A. f. R. o. Cancer, «Global Cancer Observatory,» IARC, [Online]. Available: www.gco.iarc.who.int. [Consultato il giorno 16 Aprile 2026].
- [4] B. (. NIH, «Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: myeloma,» 2024. [Online]. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. [Consultato il giorno 16 Aprile 2026].
- [5] B. P. Maura F, «Molecular Pathogenesis of Multiple Myeloma: Clinical Implications,» *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 38, n. 2, p. 267–279, 2024.
- [6] E. K. Despina Fotiou, «From Biology to Clinical Practice: The Bone Marrow Microenvironment in Multiple Myeloma,» *Journal of Clinical Medicine*, vol. 14, n. 2, 2025.
- [7] A. B. Z. e. al., «Adhesion molecules in multiple myeloma oncogenesis and targeted therapy,» *International Journal of Hematology-Oncology*, vol. 11, n. 2, p. IJH39, 2022.
- [8] European Myeloma Network, «Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma,» *Journal of Clinical Oncology (JCO)*, vol. 40, n. 29, p. 3406–3418, 2022.

- [9] S. A. W. B. J. D. B. E. E. S. B. D. e. a. Shah V, «Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients,» *Leukemia*, vol. 32, n. 102-110, 2018.
- [10] R. SV, «Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management,» *American Journal of Hematology*, vol. 93, n. 8, p. 981–1114, 2018.
- [11] H. A.-L. e. al., «International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma,» *J Clin Oncol* , vol. 43, n. 24, pp. 2739-2751, 2025.
- [12] C. J. X. J. e. a. Du C, «Development of a cytogenetic double-hit model for survival prediction in multiple myeloma,» *Cancers*, vol. 17, n. 16, p. art 2703, 2025.
- [13] M. J. R. e. al., «Navigating High-Risk and Ultrahigh-Risk Multiple Myeloma: Challenges and Emerging Strategies,» *Am Soc Clin Oncol Educ Book .*, vol. 44, n. 3, p. e433520, 2024.
- [14] e. a. Dimopoulos MA, «Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,» *Annals of Oncology*, vol. 32, n. 3, p. 309–322, 2021.
- [15] O. Oyajobi, «Multiple myeloma/hypercalcemia,» *Arthritis Research & Therapy*, p. S4, 2007.
- [16] S. S. Jayesh Mehta, «Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias,» *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, vol. 29, n. 5, pp. 467-471, 2003 oct.
- [17] R. SV, «Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management,» *American Journal of Hematology*, vol. 95, n. 5, p. 548–567, 2020.

- [18] T. E, D. MA e S. O, «The effect of novel anti-myeloma agents on bone metabolism of patients with multiple myeloma,» *Leukemia*, vol. 21, n. 9, pp. 1875-1884, 2007.
- [19] L. N. e. al, «Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group,» *The Lancet Oncology*, vol. 24, n. 7, p. e293–e311, 2023.
- [20] A. J. C. e. al, «Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review,» *JAMA*, vol. 327, n. 5, pp. 464-477, 2022.
- [21] D. P. B. N. L. Giuliani N, «Advances in the pathophysiology and treatment of anaemia in multiple myeloma,» *Current Opinion in Hematology*, vol. 33, n. 3, pp. 65-72, 2026.
- [22] M. Mittelman, «The implications of anemia in multiple myeloma,» *Clinical Lymphoma*, vol. 4, n. Suppl 1, pp. S23-S29, 2003.
- [23] P. M. Cyrille Touzeau, «How I treat extramedullary myeloma,» *Blood*, vol. 127, n. 8, pp. 971-976, 2016.
- [24] V. Santhorawala, «Systemic Light Chain Amyloidosis,» *New England Journal of Medicine*, vol. 390, n. 24, pp. 2295-2307, 2024.
- [25] K. I. e. a. Ríos-Tamayo R, «AL Amyloidosis and Multiple Myeloma: A Complex Scenario in Which Cardiac Involvement Remains the Key Prognostic Factor,» *Life*, vol. 13, n. 7, p. 1518, 2023.
- [26] e. a. Meletios A. Dimopoulos, «EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma,» *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 22, pp. 680-700, 2025.
- [27] D. M. e. a. Rajkumar SV, «International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma,» *The Lancet Oncology*, vol. 15, n. 12, pp. e538-e548, 2014.

- [28] K. S. S. M. Z. N. H. A. Ludwig H, «SLiM CRAB criteria revisited: temporal trends in prognosis of patients with smoldering multiple myeloma who meet the definition of “biomarker-defined early multiple myeloma”—a systematic review with meta-analysis,» *EClinicalMedicine*, vol. 58, n. 101910, 2023.
- [29] Emory Medicine Blog, «EUH Morning Report: What is the diagnosis for multiple myeloma?,» 15 Oct 2025. [Online]. Available: <https://emorymedicine.wordpress.com/2025/10/15/euh-morning-report-what-is-the-diagnosis-for-multiple-myeloma/>. [Consultato il giorno 28 aprile 2026].
- [30] A. J. B. P. A. B. C. M. Torkian P, «Advanced Imaging in Multiple Myeloma: New Frontiers for MRI,» *Diagnostics*, vol. 12, n. 9, p. 2182, 2022.
- [31] Z. Z. M, «Significance of PET/CT Imaging in Myeloma Assessment: Exploring Novel Applications beyond Osteolytic Lesion Detection and Treatment Response,» *Onco*, vol. 4, n. 1, pp. 15-36, 2024.
- [32] S. Z. a. S. V. Rajkumar, «Current risk stratification and staging of multiple myeloma and related clonal plasma cell disorders,» *Leukemia*, vol. 39, n. 11, pp. 2610-1617, 2025.
- [33] S. S. Durie BGM, «A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival,» *Cancer*, vol. 36, n. 3, pp. 842-854, 1975.
- [34] e. a. Greipp PR, «International staging system for multiple myeloma,» *J Clin Oncol*, vol. 23, n. 15, pp. 3412-20, 2005.

- [35] International Myeloma Foundation, «Durie-Salmon Staging System,» [Online]. Available: <https://www.myeloma.org/durie-salmon-staging>. [Consultato il giorno 29 04 2026].
- [36] International Myeloma Foundation, «International Staging System (ISS),» [Online]. Available: <https://www.myeloma.org/international-staging-system-iss-revised-iss-r-iss>. [Consultato il giorno 29 04 2026].
- [37] e. a. Palumbo A, «Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group,» *J Clin Oncol*, vol. 33, n. 26, pp. 2863-9, 2015.
- [38] e. a. Lim S, «European Myeloma Network Consensus Statement on Functional High-Risk Multiple Myeloma,» *Am J Hematol.*, vol. 200, n. 12, pp. 2320-2332, 2025.
- [39] M. F. F. T. H. J. Mohty M, «Toward a cure for multiple myeloma within a decade,» *Blood Cancer J.*, vol. 16, n. 33, 2026.
- [40] C. N. B. M. e. a. Kumar SK, «Multiple myeloma,» *Lancet*, 2024.
- [41] H. J. M. S. A. H. R. B. e. a. Lisa K. Hicks, «Treatment of Multiple Myeloma: ASCO–Ontario Health (Cancer Care Ontario) Living Guideline,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 44, n. 10, pp. 914-941, 2026.
- [42] N. C. C. N. (NCCN), «Multiple Myeloma,» 09 01 2026. [Online]. Available: <https://www.nccn.org>. [Consultato il giorno 2026 05 04].
- [43] M.-A. D. X. P. L. e. a. hierry Facon, «Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma,» *The New England Journal of Medicine* , vol. 391, n. 17, 2024.
- [44] D. M. B. M. e. a. Sonneveld P, «PERSEUS Trial Investigators. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma.,» *N Engl J Med*, vol. 390, n. 4, pp. 301-313, 2024.

- [45] B. U. P. E. F. R. B. B. e. a. Mai EK, « Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial,» *J Clin Oncol.*, vol. 43, n. 11, pp. 1279-1288, 2024.
- [46] K. S. P. T. e. a. Facon T, «Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma (MAIA).,» *N Engl J Med.*, vol. 380, pp. 2104-2115, 2019.
- [47] e. a. Moreau P, «Isatuximab plus VRd in transplant-ineligible NDMM (IMROZ trial),» *Lancet Haematol*, 2024.
- [48] I. F. d. M. (IFM), «Isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone versus isatuximab, lenalidomide, and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (BENEFIT): a randomized phase 3 trial.,» *J Clin Oncol.*, 2024.
- [49] N. H. M. M. e. a. Usmani SZ, «Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone versus VRd alone in newly diagnosed multiple myeloma (CEPHEUS): a randomized phase 3 trial.,» *Blood*, vol. 31, n. 4, pp. 1195-1202, 2024.
- [50] D. M. C. M. e. a. Mateos MV, «Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated multiple myeloma (ALCYONE).,» *Lancet*, vol. 395, n. 10218, pp. 132-141, 2020.
- [51] e. a. Larocca A, «Tailored therapy in frail multiple myeloma patients (REST study).,» *Blood*, 2023.
- [52] B. P. K. C. A. B. D. O. L. P. M. M. e. a. Shaji Kumar, «International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma,» *The Lancet*, vol. 17, n. 8, pp. 1019-1170, 2016.

- [53] A. R. Tommaso Caravita di Toritto, «MRD in multiple myeloma: the clinical perspective,» *Front oncol.*, vol. 15, n. 1740112, 2026.
- [54] N. J. B. e. a. Luciano J. Costa, «Teclistamab plus Daratumumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 394, n. 8, pp. 739-752, 2025.
- [55] e. a. Durie BGM, «International uniform response criteria for multiple myeloma.,» *Leukemia*, vol. 20, n. 9, pp. 1467-1473, 2006.
- [56] N. K. Y. S. Suzuki K, «Treatment Strategies Considering Micro-Environment and Clonal Evolution in Multiple Myeloma.,» *Cancers (Basel)*, vol. 13, n. 2, p. 215, 2021.
- [57] G.-M. S. e. al., «Outcomes after biochemical or clinical progression in patients with multiple myeloma.,» *Blood Advance*, vol. 7, n. 6, pp. 909-917, 2023.
- [58] K. S. S. M. J. e. a. Moreau P, «Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group,» *Lancet Oncology*, vol. 22, n. 3, pp. e105-e118, 2021.
- [59] R.-O. P. e. al., «Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma (KarMMa-3),» *N Eng J Med*, vol. 388, n. 11, pp. 1002-1014, 2023.
- [60] M. M. e. al., «Clinical implications of loss of bone marrow minimal residual disease negativity in multiple myeloma.",» *Clinical implications of loss of bone marrow minimal residual disease negativity in multiple myeloma.*", vol. 6, n. 3, pp. 808-817, 2022.
- [61] D. M. e. al., «Predictors of unsustained measurable residual disease negativity in patients with multiple myeloma,» *Blood*, vol. 143, n. 7, pp. 592-596, 2014.

- [62] I. N. C. M. e. a. Mikhael J, «Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline,» *J Clin Oncol*, vol. 37, n. 14, pp. 1228-1263, 2019.
- [63] M. J. e. al., «Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline,» *J Clin Oncol.*, vol. 37, n. 14, pp. 1228-1263, 2019.
- [64] B. M. P. L. e. a. Dimopoulos MA, «Belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma (DREAMM-7).,» *N Engl J Med*, vol. 393, n. 6, pp. 534-545, 2025.
- [65] D. R. L. M. e. a. Trudel S, «Belantamab mafodotin, pomalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma (DREAMM-8).,» *N Engl J Med*, 2024.
- [66] D. B. Y. K. e. a. San-Miguel J, «Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4).,» *N Engl J Med*, vol. 389, n. 4, pp. 335-347, 2023.
- [67] M. T. L. Y. C. A. R. N. H. M. e. a. Jagannath S, «Long-Term (≥ 5 -Year) Remission and Survival after Treatment with Ciltacabtagene Autoleucel in CARTITUDE-1 Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 43, n. 25, pp. 2766-2771, 2025.
- [68] B. N. P. C. G. F. M. M. W. K. L. S. R. P. van de Donk NWCJ, «The Role of CELMoD Agents in Multiple Myeloma,» *onco targets ther*, vol. 27, n. 18, pp. 921-933, 2025.
- [69] C. R. L. A. e. a. Gandhi UH, «Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-target monoclonal antibody therapy,» *Leukemia*, vol. 33, n. 9, pp. 2266-2275, 2019.

- [70] B. D. K. Y. e. a. esús San-Miguel, «Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 389, n. 4, pp. 335-347, 2023.
- [71] E. H. e. al., «Cilta-cel in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma (CARTITUDE-4): An Updated Analysis Including Overall Survival,» *Lancet Oncol*, vol. 27, n. 3, pp. 254-268, 2026.
- [72] L. H. e. al., «Prevention and Management of Adverse Events During Treatment With Bispecific Antibodies and CAR T Cells in Multiple Myeloma: A Consensus Report of the European Myeloma Network,» *Lancet Oncol*, vol. 24, n. 6, pp. e255-e269, 2023.
- [73] T. E. v. d. D. N. e. a. Ludwig H, «Prevention and Management of Adverse Events During Treatment With Bispecific Antibodies and CAR T Cells in Multiple Myeloma: A Consensus Report of the European Myeloma Network.,» *Lancet Oncology*, vol. 24, n. 6, pp. e255-e269, 2023.
- [74] Z. E. L. S. e. a. Terpos E, «Treatment of Multiple Myeloma-Related Bone Disease: Recommendations From the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group.,» *Lancet Oncology*, vol. 22, n. 3, pp. e119-e130, 2021.
- [75] I. N. F. P. e. a. Anderson K, «Role of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma: ASCO Clinical Practice Guideline Update.,» *J Clin Oncol*, vol. 36, n. 8, pp. 812-818, 2018.
- [76] P. C. Y. K. van de Donk NWCJ, «Multiple myeloma,» *Lancet*, vol. 397, n. 10272, pp. 410-427, 2021.
- [77] F. C. C. J. e. a. Farge D, «International Clinical Practice Guidelines for the Treatment and Prophylaxis of VTE in Patients With Cancer,» *Lancet Oncology*, vol. 23, n. 7, pp. e334-e347, 2022.

- [78] N. L. A. S. e. a. Santomaso BD, «Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline.,» *J Clin Oncol*, vol. 39, n. 35, pp. 3978-3992, 2021.
- [79] R. A. Z. B. e. a. Maura F, «Genomic Classification and Individualized Prognosis in Multiple Myeloma.,» *J Clin Oncol*, vol. 42, n. 11, pp. 1229-1240, 2024.
- [80] W. C. B. K. v. G. A. Z. S. J. J. Tzasta A, «Advances in multiple myeloma blood-based monitoring and its clinical applications.,» *Crit Rev Clin Lab Sci*, vol. 62, n. 7, pp. 491-509, 2025.
- [81] L. L. P. P. e. a. Xu J, «In-vivo B-cell maturation antigen CAR T-cell therapy for relapsed or refractory multiple myeloma.,» *The Lancet*, vol. 406, pp. 228-231, 2025.
- [82] A. M. H. C. e. a. Moreau P, «Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study.,» *Lancet*, vol. 394, n. 10192, pp. 29-38, 2019.
- [83] K. D. Hill E, «MRD as an early endpoint in myeloma and other hematologic malignancies: Implication for ongoing and future study designs.,» *Semin Hematol.*, vol. 62, n. 5, pp. 379-385, 2025.
- [84] . D. S. C. M. G. R. D. B. R. C. W. S. C. Smith Giri, «Optimal MRD-based end point to support response-adapted treatment cessation in newly diagnosed multiple myeloma.,» *Blood*, vol. 146, n. 6, pp. 707-716, 2025 .
- [85] M. S. R. B. G. G. P. S. I. F. B. S. Mina R, «Multiple Myeloma in Italy: An Epidemiological Model by Treatment Line and Refractoriness

Status,» *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, vol. 25, n. 5, pp. e253-e261, 2025.

[86] D. B. Y. k. e. a. San-Miguel J, «Clita-cel or Standar Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myieloma,» *N Engl J Med*, vol. 389, n. 4, pp. 335-347, 2023.

[87] R. P. H. M. e. a. Hungria V, «Belantamab mafodotin plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-7): updated overall survival analysis from a global, randomised, open-label, phase 3 trial,» *Lancet Oncol*, vol. 26, n. 8, pp. 1067-1080, 2025.