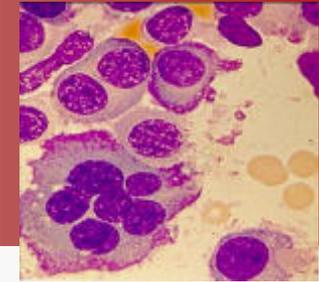




Argirov Klinik Starnberger See
Schön Kliniken



Diagnostik und Prognose des multiplen Myeloms

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Straka
Chefarzt Abteilung Hämatologie und Onkologie

Argirov Klinik Starnberger See

Multiples Myelom: Epidemiologie

Inzidenz

- 4 / 100.000 / Jahr
- Inzidenzsteigerung nicht eindeutig erkennbar

Häufigkeit

- 1 % aller Krebserkrankungen
- zweithäufigste hämatologische Neoplasie

Altersverteilung

- Altersmedian bei 65 – 70 Jahre
- kontinuierliche Zunahme mit dem Alter

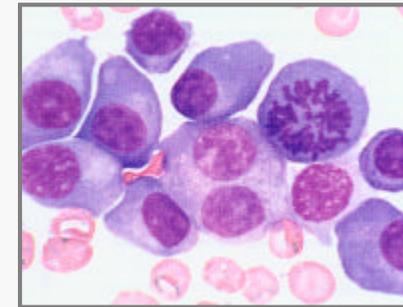
Multiples Myelom (MM)

Die Diagnose Multiples Myelom wird häufig verzögert gestellt:

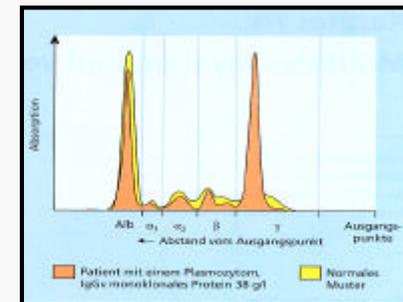
Symptom	Ursache	Fehldeutung
Knochenschmerzen	Osteolysen	„Arthrose“ „Überbelastung“
Belastungsdyspnoe, Schwäche	Anämie	„Herzinsuffizienz“ „Altersschwäche“
Neurologisch/ Psychisch	Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Hyperviskosität	„Depression“ „Demenz“ „Psychose“

Diagnostische Kriterien MM

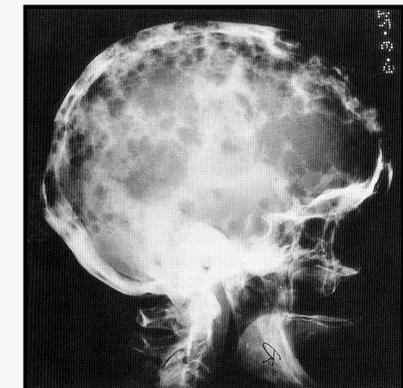
1) Nachweis von $\geq 10\%$ Plasmazellen, teilweise atypisch, im Knochenmark



2) Nachweis eines M-Proteins im Serum und / oder Urin (M = Monoklonal)



3) Nachweis von osteolytischen Läsionen



Symptome bei der Diagnose MM

- **Knochenschmerzen** 58%
- **Fatigue** 32%
- **Gewichtsverlust** 24%
- **Parästhesien** 5%
- **Asymptomatisch** 20%

MM: Relevante Diagnostik

Anamnese und körperliche Untersuchung

Laborbefunde: Hb ↓ , Kreatinin ↑ , Kalzium ↑ , Eiweiß ↑ , Ig quantitativ ↑↓
CRP ↑ , Albumin ↓ , LDH ↑ , Beta-2-Mikroglobulin ↑

Eiweißelektrophorese: Auffinden und Quantität des M-Proteins

Freie Leichtketten im Serum: Nachweis verschobene Ratio ?/?

Immunfixation: Nachweis der Monoklonalität, hohe Sensitivität

Röntgen-Skelett: Osteolysen, Osteoporose, Frakturen
(alternativ CT)

NMR-Wirbelsäule: Knochen- und Knochenmarkbefall (sensitiv)

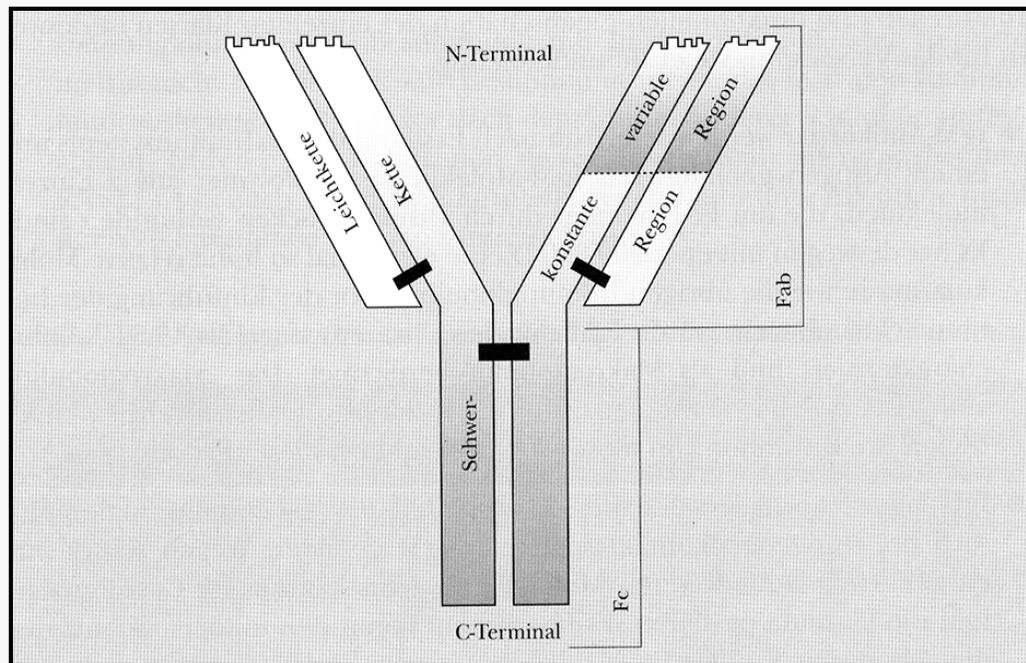
Knochenmarkpunktion: Zytologie, Histologie, Immunzytologie,
Zytogenetik

Merke: Skelett-Szintigraphie: Nicht sinnvoll, da keine Anreicherung in den Osteolysen

Klinische Befunde bei Diagnose MM

- **Plasmazellvermehrung im Knochenmark** 96%
- **Monoklonales (M) Protein** 93%
- **Anämie** 73%
- **Osteolysen** 67%
- **Niereninsuffizienz, Kreatinin > 2.0 mg/dl** 19%
- **Hyperkalzämie** 13%
- **Infektion**

MM: Immunglobulinsubtypen



Subtyp

IgG ~ 60 %

IgA ~ 20 %

IgM < 1 %

IgD < 1 %

IgE < 1 %

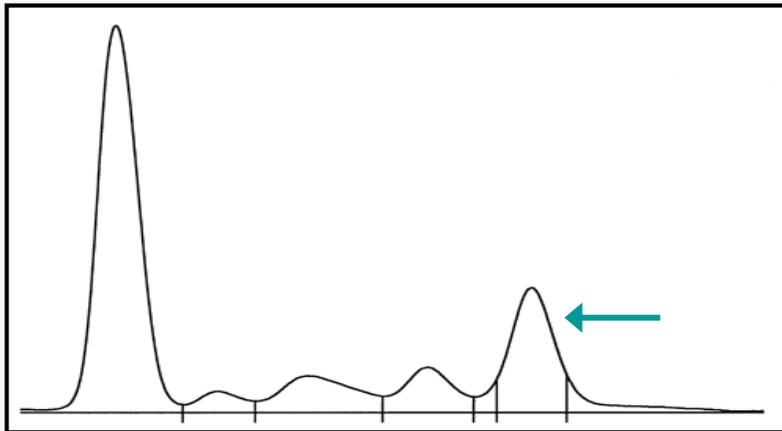
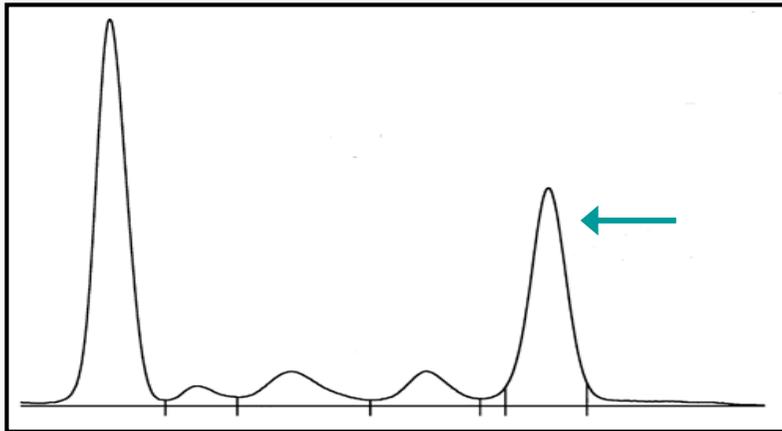
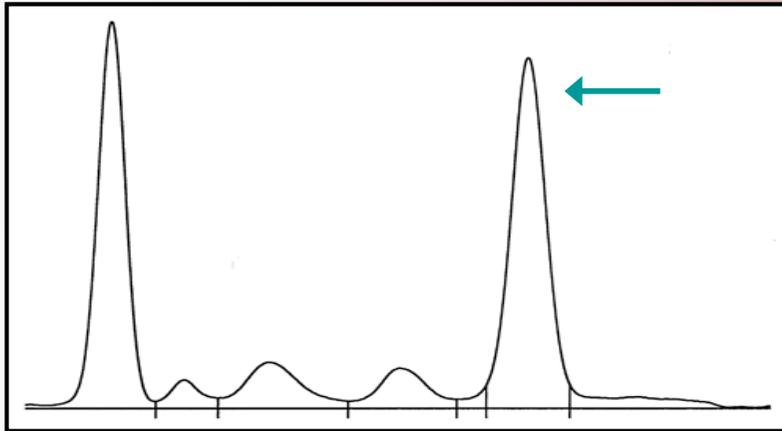
LK ~ 20 %
(k od. l)

M-Protein Nachweis bei MM

M-Protein

+	82 %	Serum-Eiweißelektrophorese
	93 %	Serum-Immundefixation
	97 %	zusätzlich Urin-Elektrophorese bzw. Urin-Immundefixation
+	2 %	positiver Serum FLC Test
-	1 %	nicht-sekretorische Myelome

Multiples Myelom



M

Abnahme des M-Proteins
unter Chemotherapie



Kriterien zur Abgrenzung des multiplen Myeloms

„International Myeloma Working Group“, 2003

MGUS	Asymptomatisches MM „Smoldering MM“	Symptomatisches MM
<ul style="list-style-type: none">• M-Protein im Serum <3g/dl• Plasmazellen im Knochenmark <10%• Keine Organ- oder Gewebeschäden	<ul style="list-style-type: none">• M-Protein im Serum >3g/dl• Plasmazellen im Knochenmark = 10%• Keine Organ- oder Gewebeschäden• Keine Symptome	<ul style="list-style-type: none">• M-Protein im Serum und/oder Urin• Plasmazellen im Knochenmark = 10%• Organ- oder Gewebeschäden vorhanden

MGUS = Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz

Definition:

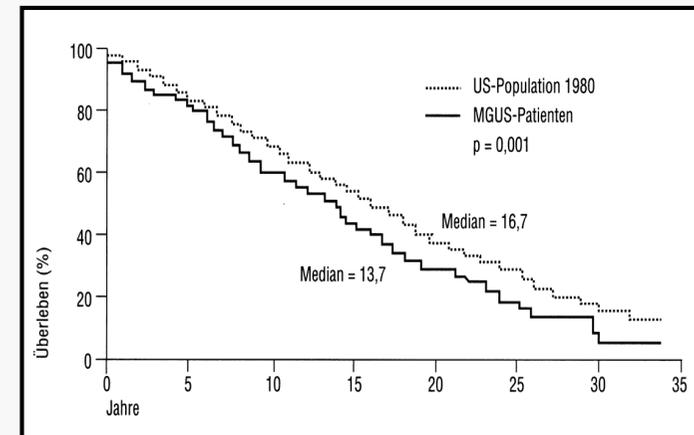
- M-Protein < 3,0 g/dl, stabil
- < 10 % Plasmazellen im Knochenmark
- Keine Krankheitserscheinungen

Risikofaktoren für Progression:

- Non-IgG Subtyp
- Serum M-Protein = 1,5 g/dl
- Abnorme FLC-Ratio

Rajkumar et al. Blood 2005

1 % bei Personen über 25 Jahre
5 % bei Personen über 70 Jahre



Risiko des Übergangs in multiples Myelom oder Lymphom: 1 % pro Jahr

Symptomatisches MM

„International Myeloma Working Group“, 2003

C

- Hyperkalzämie

R

- Niereninsuffizienz (myelombedingt) (> 2 mg/dl)

A

- Anämie (Hb <10g/dl)

B

- Knochenläsionen (Osteolysen und/oder Kompressionsfrakturen)
- Andere: Symptomatische Hyperviskosität, Amyloidose, häufige bakterielle Infektionen



Indikationen für Chemotherapie



entspricht häufig Durie/Salmon-Stadium II/III

Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (1975)

	Stadium I Alle Kriterien erfüllt	Stadium III Eines oder mehrere Kriterien erfüllt
Hämoglobin	> 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Serumcalcium	Normal	Erhöht
Knochen	Keine Osteolysen	Multiple Osteolysen
IgG	< 5 g/dl	> 7 g/dl
IgA	< 3 g/dl	> 5 g/dl
Leichtketten im Urin	< 4 g/24 h	> 12 g/24 h
Tumorzellzahl	< $0,6 \times 10^{12}/\text{m}^2 \text{ KO}$	> $1,2 \times 10^{12}/\text{m}^2 \text{ KO}$

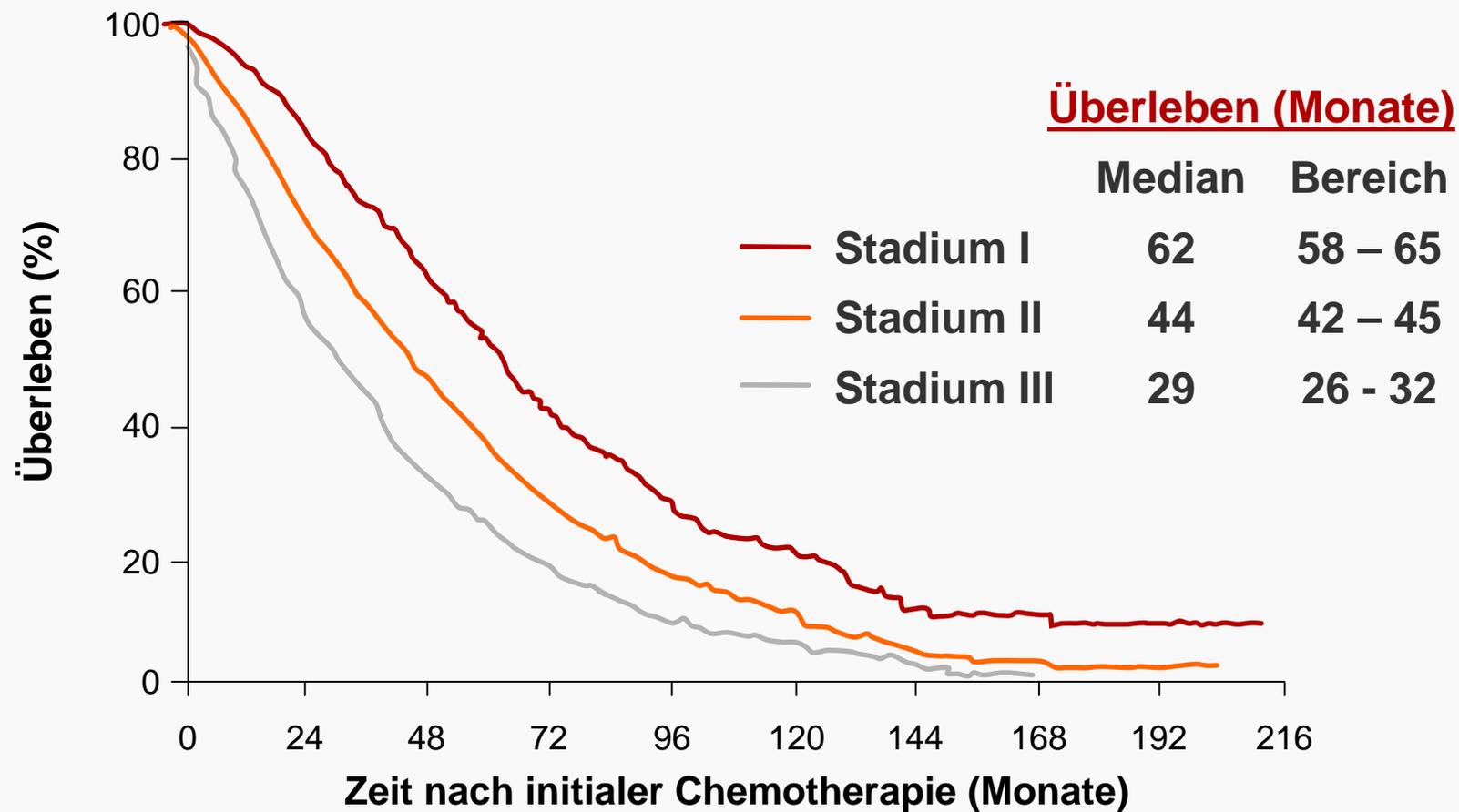
A: Serumkreatinin < 2 mg/dl

B: Serumkreatinin > 2 mg/dl

International Staging System (ISS)

Stadium I	Serum β 2-Mikroglobulin Serum Albumin	< 3,5mg/l = 3,5 g/dl
Stadium II	Kategorie 1: Serum β 2-Mikroglobulin aber Albumin	< 3,5 mg/l < 3,5 g/dl
	Kategorie 2: Serum β 2-Mikroglobulin ungeachtet des Albumin	3,5 bis < 5,5 mg/l
Stadium III	Serum β 2-Mikroglobulin	= 5,5 mg/l

Multiples Myelom: Überleben nach ISS



MM: Einschränkungen des ISS

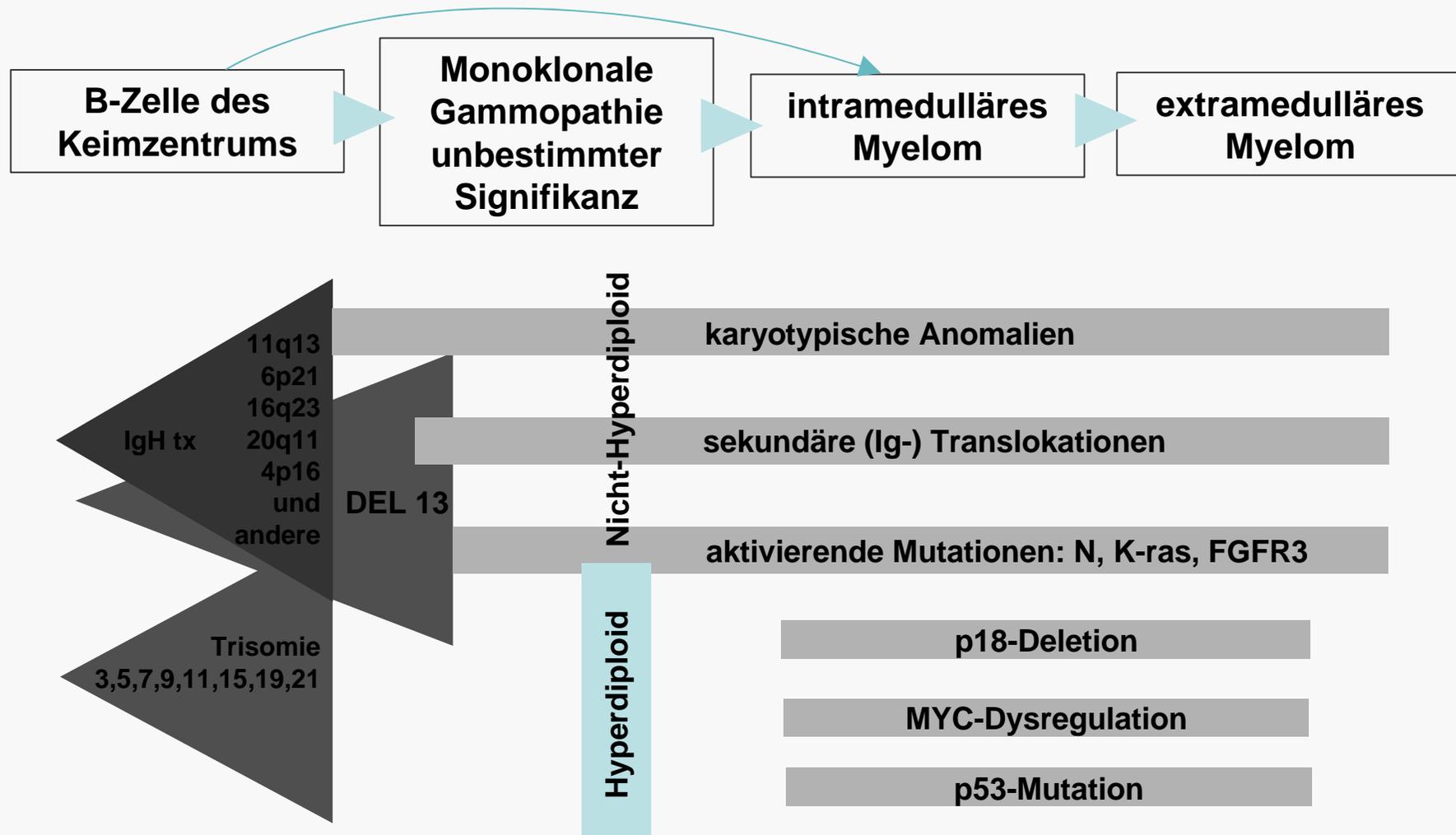
- Unterscheidet nicht zwischen MGUS, SMM und MM
? keine Rolle für Behandlungsindikation
- Bei Stadium III keine Differenzierung zwischen Beta-2-Mikroglobulinerhöhung wegen Niereninsuffizienz oder/und hoher Tumorlast
- Nicht basierend auf Biologie des MM, deshalb kaum einsetzbar bei Entscheidungen über die Therapiestrategie

Multiplles Myelom

Prognosefaktoren

Wirtsfaktoren	<ul style="list-style-type: none">• Alter• Komorbidität• Performance Status
Tumorlast	<ul style="list-style-type: none">• Stadium• Laktatdehydrogenase• Beta-2-Mikroglobulin• Albumin <p><i>International Staging System oder International Prognostic Index</i></p>
Zytokinproduktion	<ul style="list-style-type: none">• C-Reaktives Protein
Proliferation	<ul style="list-style-type: none">• Plasmazell-Labeling-Index (PLI)
Genetik	<ul style="list-style-type: none">• Zytogenetische Aberrationen

Genetische Veränderungen und Krankheitsstadien beim multiplen Myelom



Zytogenetik beim Multiplen Myelom

Schlechte Prognose:

? t(4;14) FGFR3, MMSET **15 %**

? t(14;16) C-MAF **5 %**

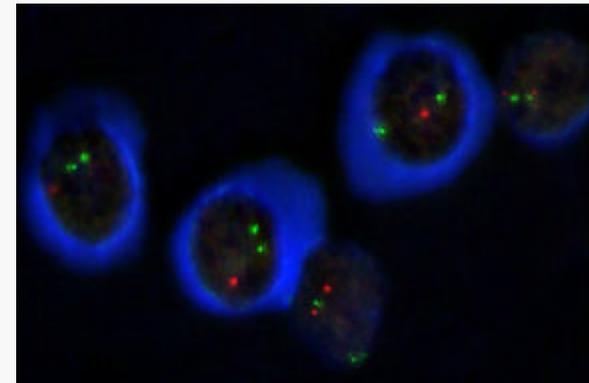
? Del 17p13 p53-Deletion **10 %**

? Del 13q14

- Insbesondere in Metaphasen-Zytogenetik **15 %**

- FISH-Nachweis weniger bedeutsam **40 %**

- Korrelation mit anderen Aberrationen



Deletion 13q14 in der FISH-Analyse

Risikostratifizierung bei MM

Hoch-Risiko (25 %)

FISH

- Del 17p-
- t(4;14)
- t(14;16)

Zytogenetische Deletion 13

Zytogenetische Hypodiploidität

PCLI = 3 %

Standard-Risiko (75 %)

Alle anderen einschließlich

- Hyperdiploid
- t(11;14)
- t(6;14)

Multiples Myelom: Prognose

	Medianes Überleben (Jahre)
Keine Therapie	0,5 – 1
Standardchemotherapie	3
<i>Komplette Remissionen < 10 %</i>	
Hochdosischemotherapie mit PBSZT	4 – 6
<i>Komplette Remissionen 40 – 50 %</i>	
Standardchemotherapie plus neue Substanzen	4,5 – ?
Hochdosischemotherapie mit PBSZT plus neue Substanzen	5 – ?
<hr/> <hr/>	
Hochrisiko	2 – 3
Standardrisiko	6 – 7