

Pathologie und spontaner Verlauf des Multiplen Myeloms

Monika Engelhardt

Universitätsklinik Freiburg
Hämatologie & Onkologie



Hannover - State of the Art, 18.1.2008

Definition und Ätiologie

Definition	Maligne Proliferation klonaler Plasmazellen mit Immunglobulinsekretion (selten: nur Leichtketten, asekretorisch)
Häufigkeit	ca. 1 % aller malignen Erkrankungen
Inzidenz	4 / 100 000 / Jahr
Alter	Median: 65 J., < 2 % < 40 J.; m : f = 3 : 2
Ätiologie	Ionisierende Strahlen Chronische Antigenexposition Viren (HHV-8 = Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus) Schwermetalle, Benzol oder organische Lösungsmittel Familiäre Cluster ?

1844 Sally Newbury

Fall 1

Symptome:

Müdigkeit und Rückenschmerzen

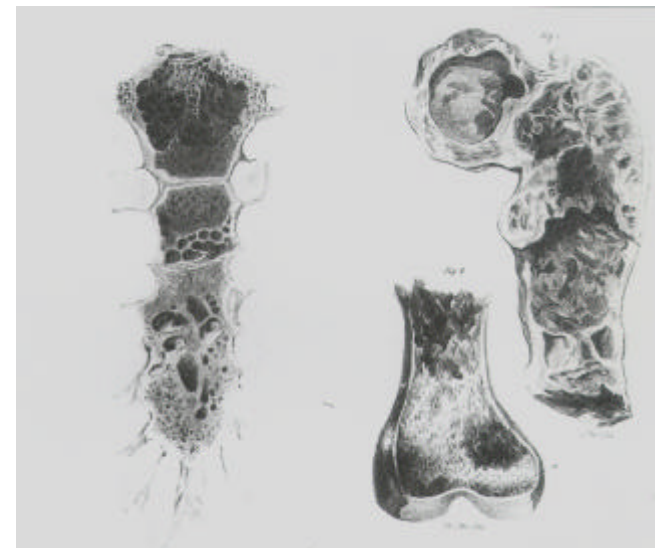
Gliederschmerzen

Spontanfrakturen



Obduktion:

Sternum und Femur: ausgefüllt
mit roter, gelatine-artiger
Substanz

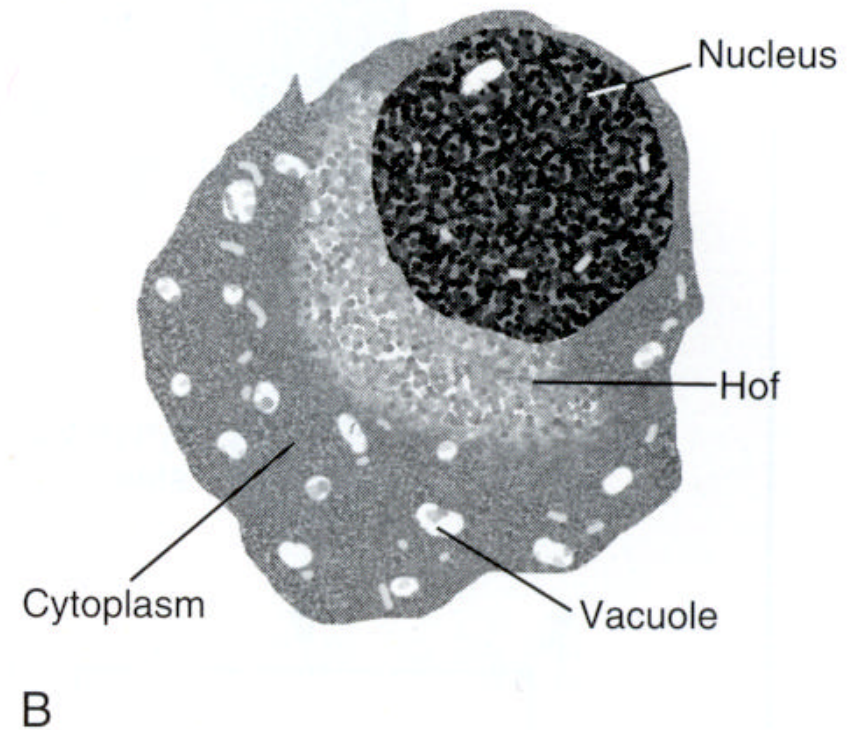
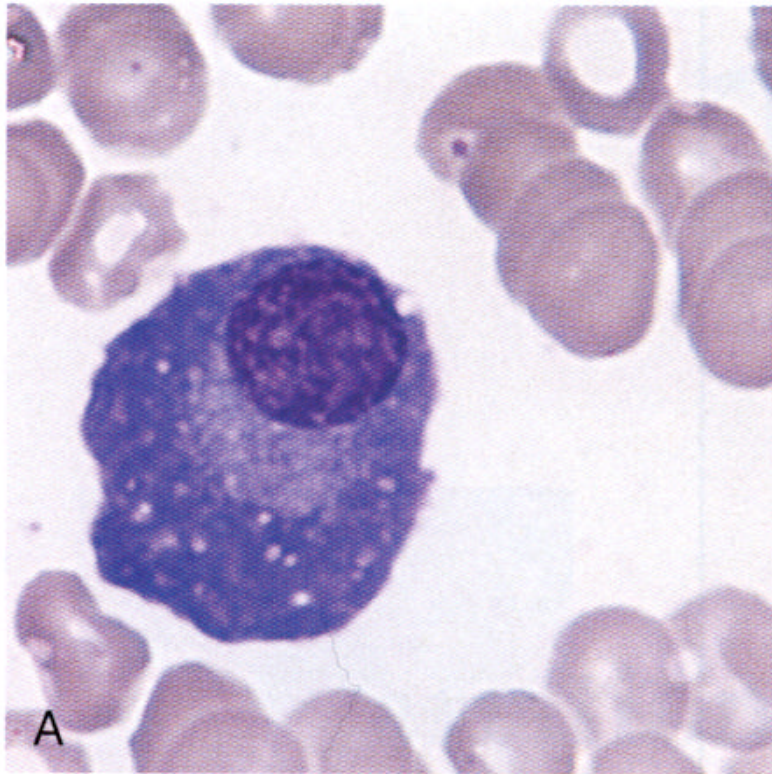


1850**Thomas Alexander McBean****Dr. Henry Bence Jones****Dr. W. McIntyre
und Dr. T. Watson****Historie**Saturday, Nov 1st, 1845

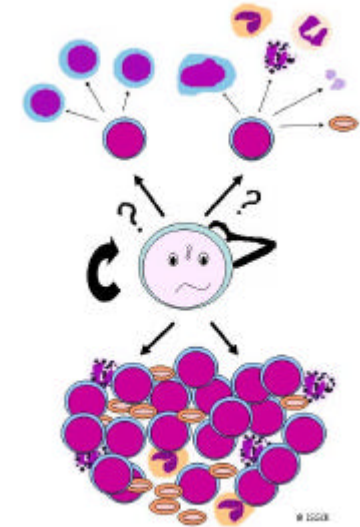
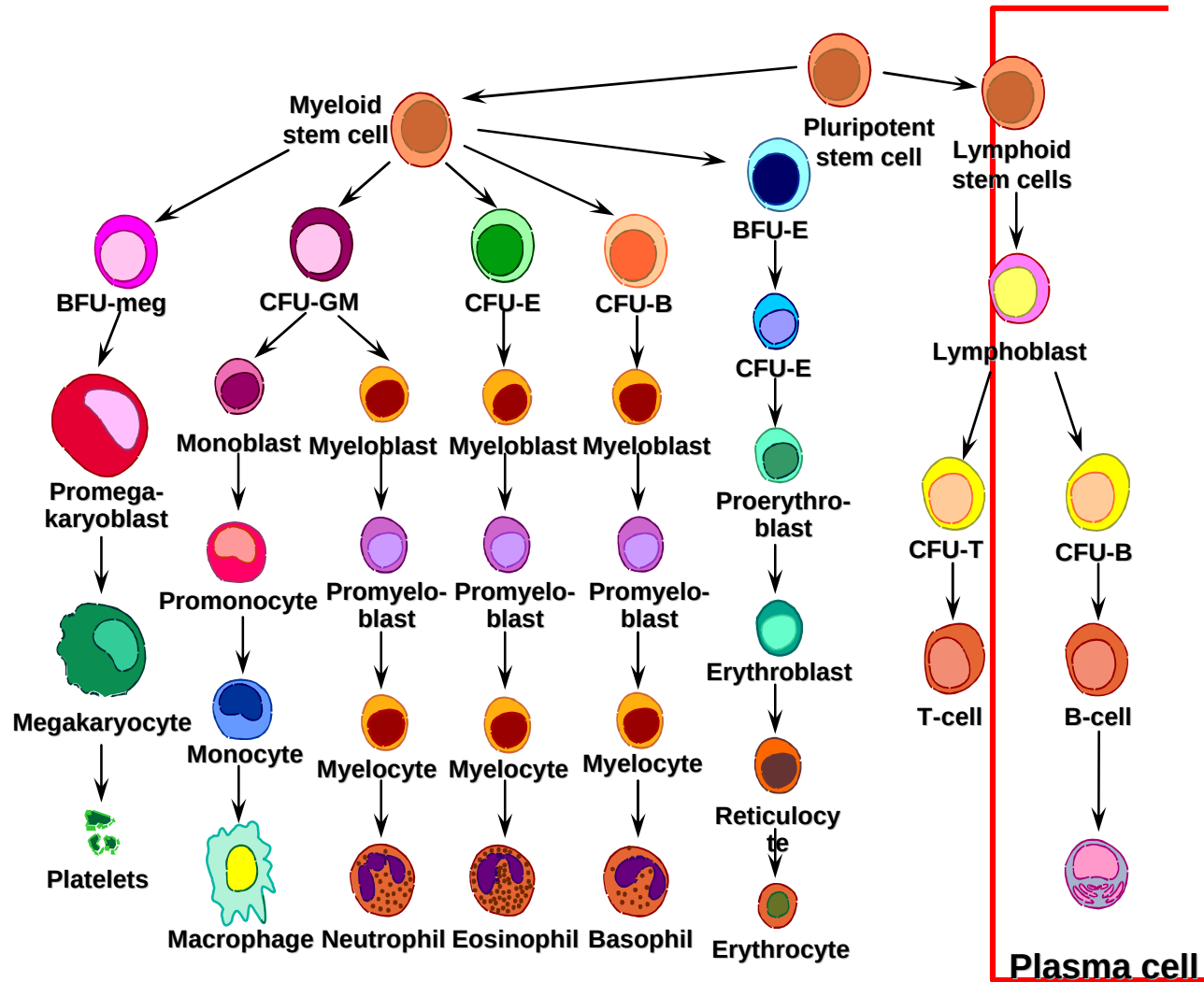
Dear Dr. Jones: The tube contains urine of very high specific gravity. When boiled it becomes slightly opaque. On the addition of nitric acid, it effervesces, assumes a reddish hue, and becomes quite clear; but as it cools, assumes the consistence and appearance which you see. Heat reliquifies it. What is it?



Plasma Cell Morphology



Hierarchie hämatopoetischer Zellen

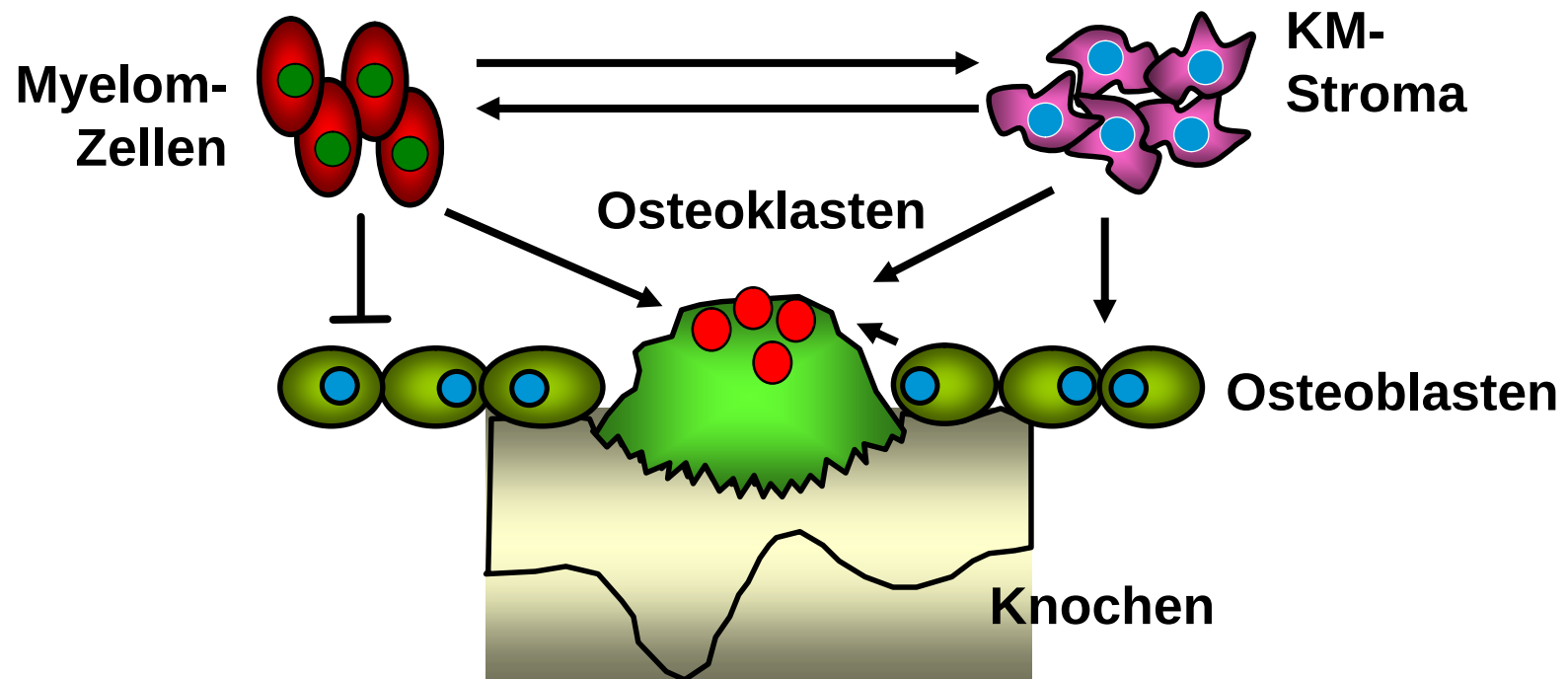


**Ursprung
des MM ?**

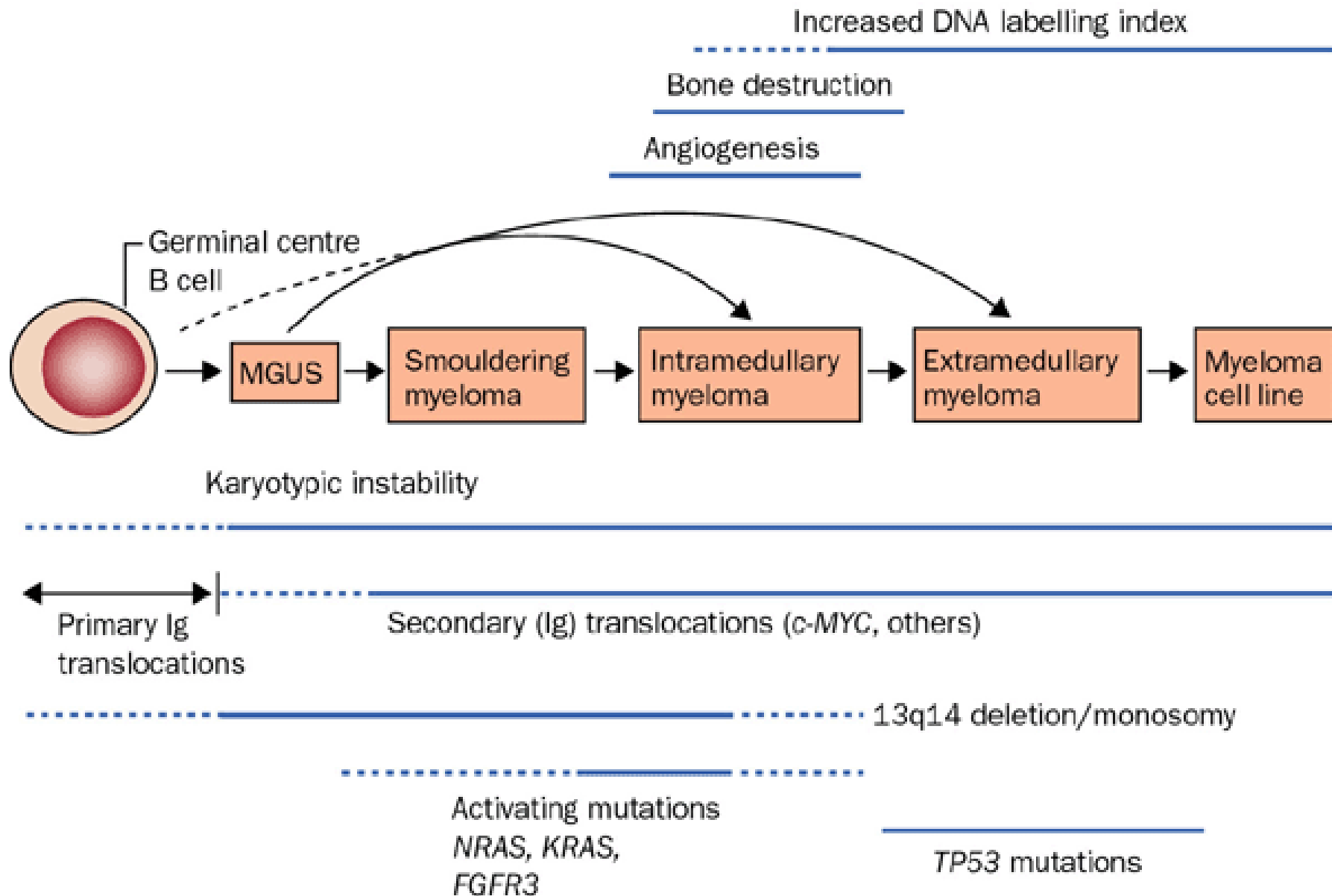
Charakteristika Myelomzellen

- Bildung monoklonaler Immunglobuline („Paraprotein“) IgG, IgA, IgD, selten IgE
- Niedriger Proliferationsindex (ca. 1%)
- Expression von CD38, CD138, aberrant CD56
- Expression des IL-6-Rezeptor
- Expression von Osteoklasten-aktivierenden Faktoren (IL-1 β , TNF- β , IL-6, RANKL)
- Expression von Osteoblasten-hemmenden Faktoren (DKK1)
- Chromosomenveränderungen
 - Chromosom 14 (Immunglobulinloкус)
 - Chromosom 11 (bcl-1, Cyclin D)
 - Chromosom 8 (c-myc)
 - Deletion Chromosom 13

Interaktion von Myelomzellen mit umgebendem Knochenmarkmilieu

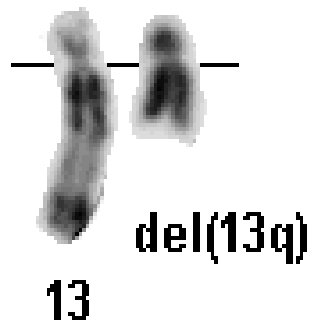


Molekulare Pathogenese

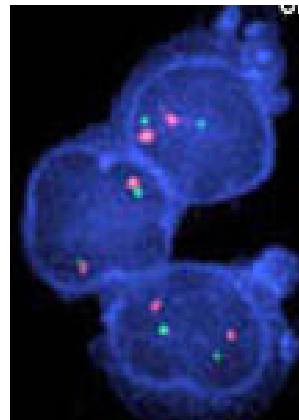


Zytogenetische Aberrationen

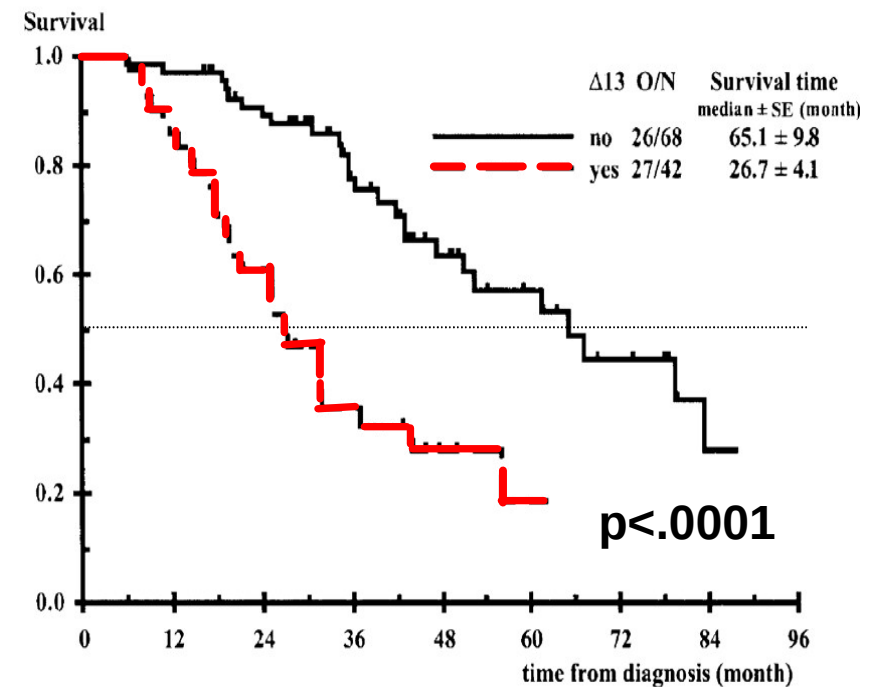
Prognostische Signifikanz



Zytogenetik



FISH



Chromosomale Aberrationen

Ig-Schwerkette IgH Locus 14p32

→	11q13	Cyclin D1	(15-20%)	t(11;14)
→	6p21	Cyclin D3	(5%)	t(6;14)
→	12p13	Cyclin D2	(selten)	t(12;14)
→	4p16	MMSET, FGFR3 (15%)	Cyclin D2 indirekt	t(4;14)
→	16q23	MAF (5%)	} Cyclin D2 Transkription	t(14;16)
→	20q11	MAFB (2%)		t(14;20)
→	Hyperdiploidie inkl. Chr. 11 Cyclin D1 (~50%)			

DNA-Microarray:

~95% überexprimieren mindestens ein Cyclin D-Gen

Zytogenetik

ungünstig

Hypodiploider Karyotyp

u.a. Smadja et al., 2001

13q-

u.a. Facon et al., 2001

17p-

u.a. Chang et al., 2005

t(4;14)(p16;q32)

u.a. Gertz et al., 2005

t(14;16)

günstig

t(11;14)(q13;q32)

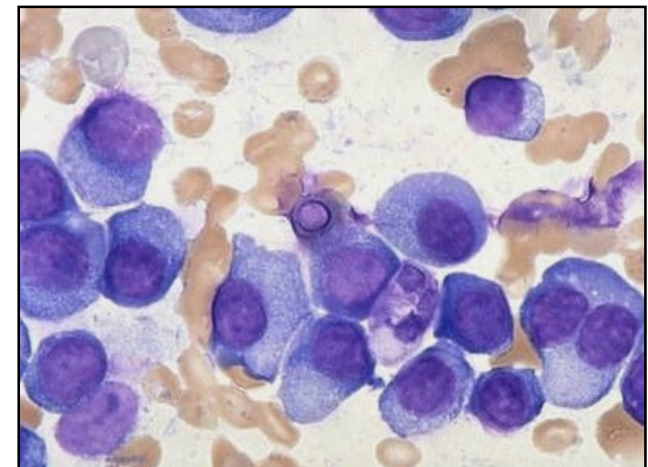
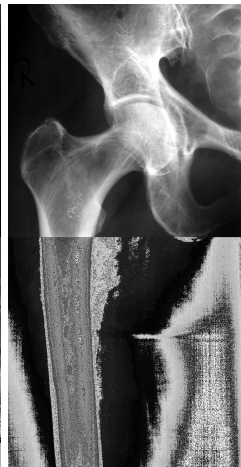
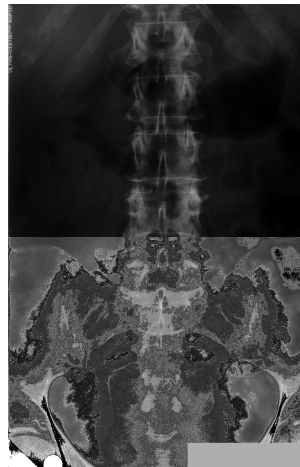
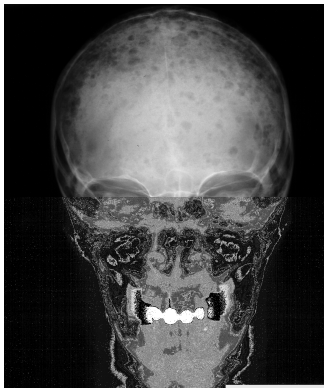
Moreau et al., 2002

t(6;14)

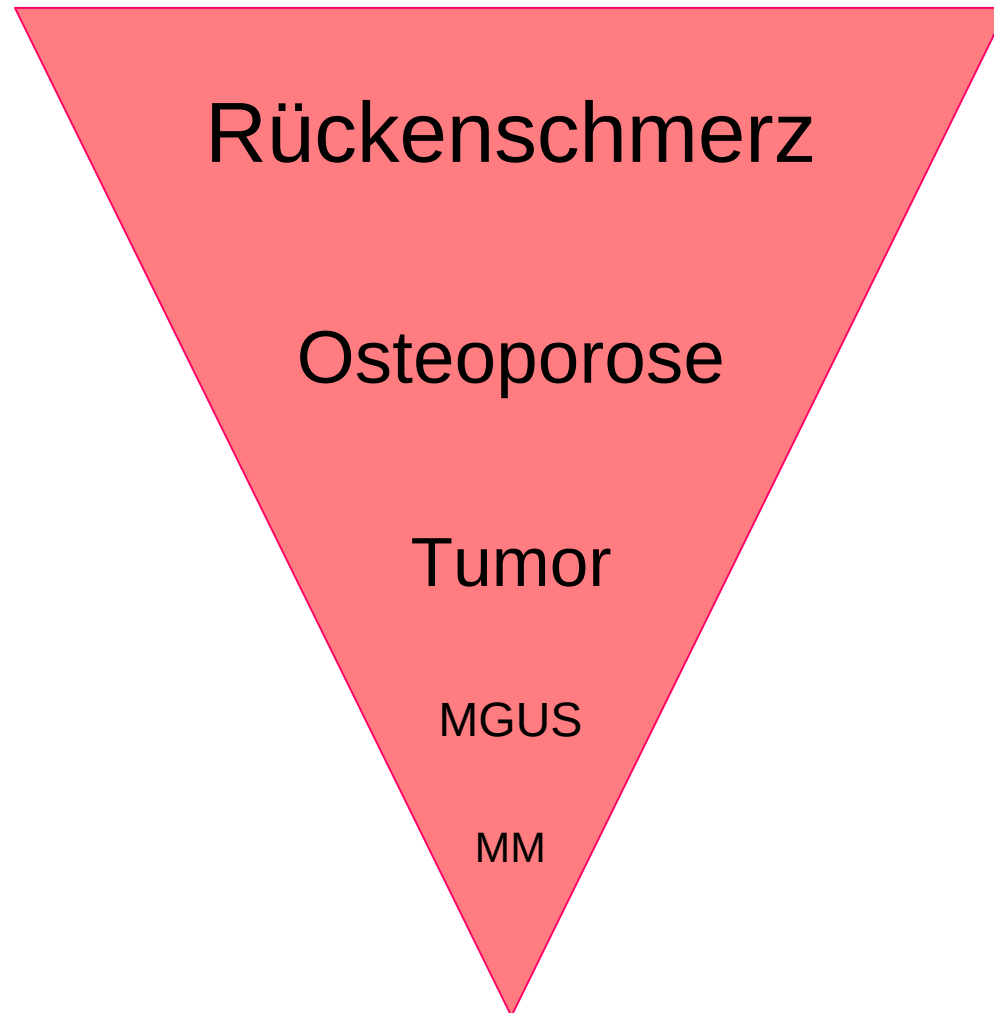
Soverini et al., 2003

Symptomatik MM

- In Frühstadien in der Regel asymptomatisch
- Bei fortgeschrittenen Stadien:
 - Osteolysen, Knochenschmerzen, Spontanfrakturen 70%
 - Anämie, Blässe, Müdigkeit, Leistungsminderung 40-60%
 - Nierenversagen, Oligurie, Anurie 20-50%
 - Thrombozytopenie, Blutungen 15%
 - Granulozytopenie, Antikörpermangel, Infektneigung 15%
 - Herzinsuffizienz (Amyloidose) 10%
 - Sehstörungen, Krampfanfälle, periphere Neuropathie 5-10%
 - Hyperviskositäts-Syndrom, Perfusionsstörungen < 5%
 - Gewichtsverlust, selten Fieber, Nachtschweiß



Differentialdiagnosen



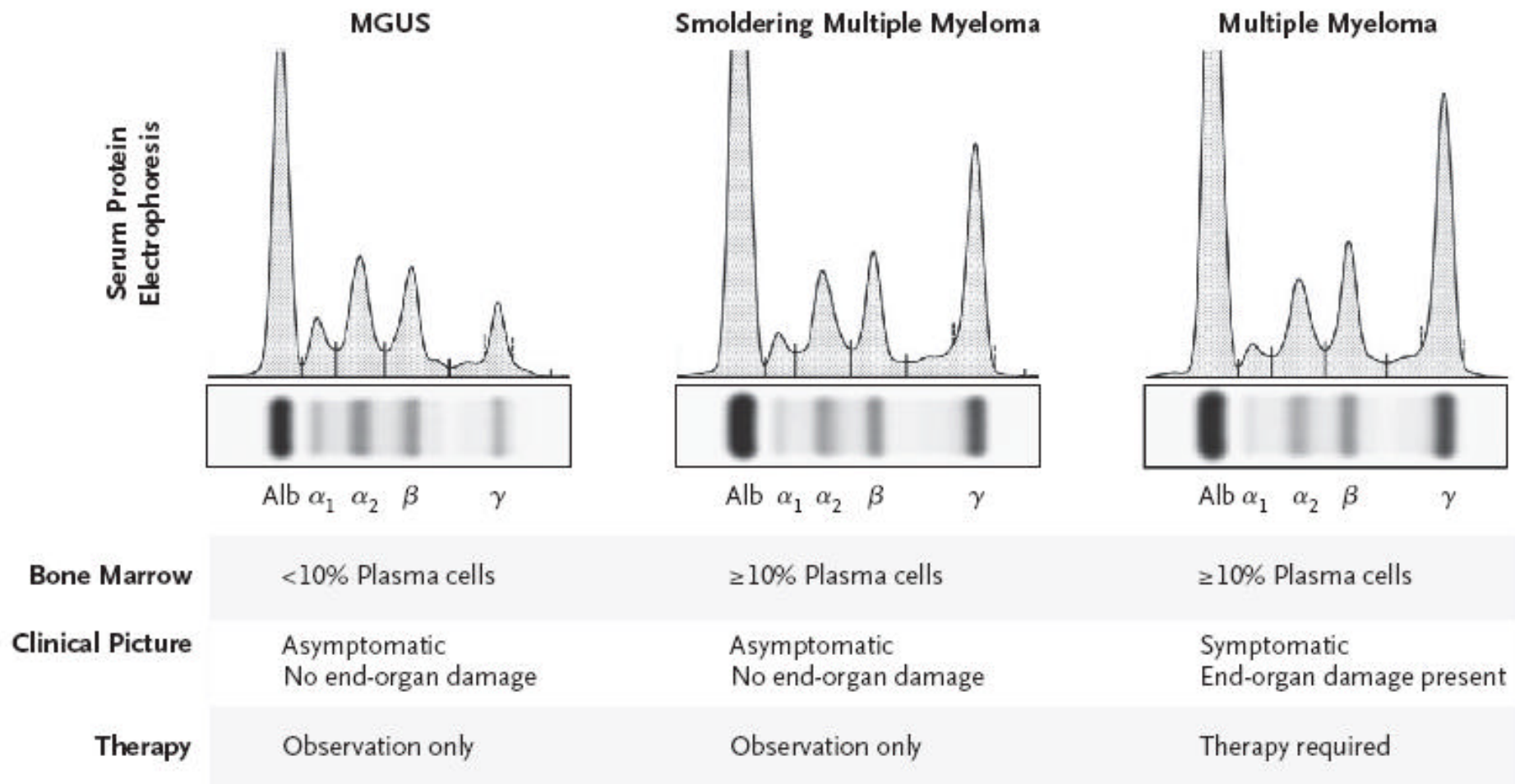
Diagnosekriterien

International Myeloma Working Group

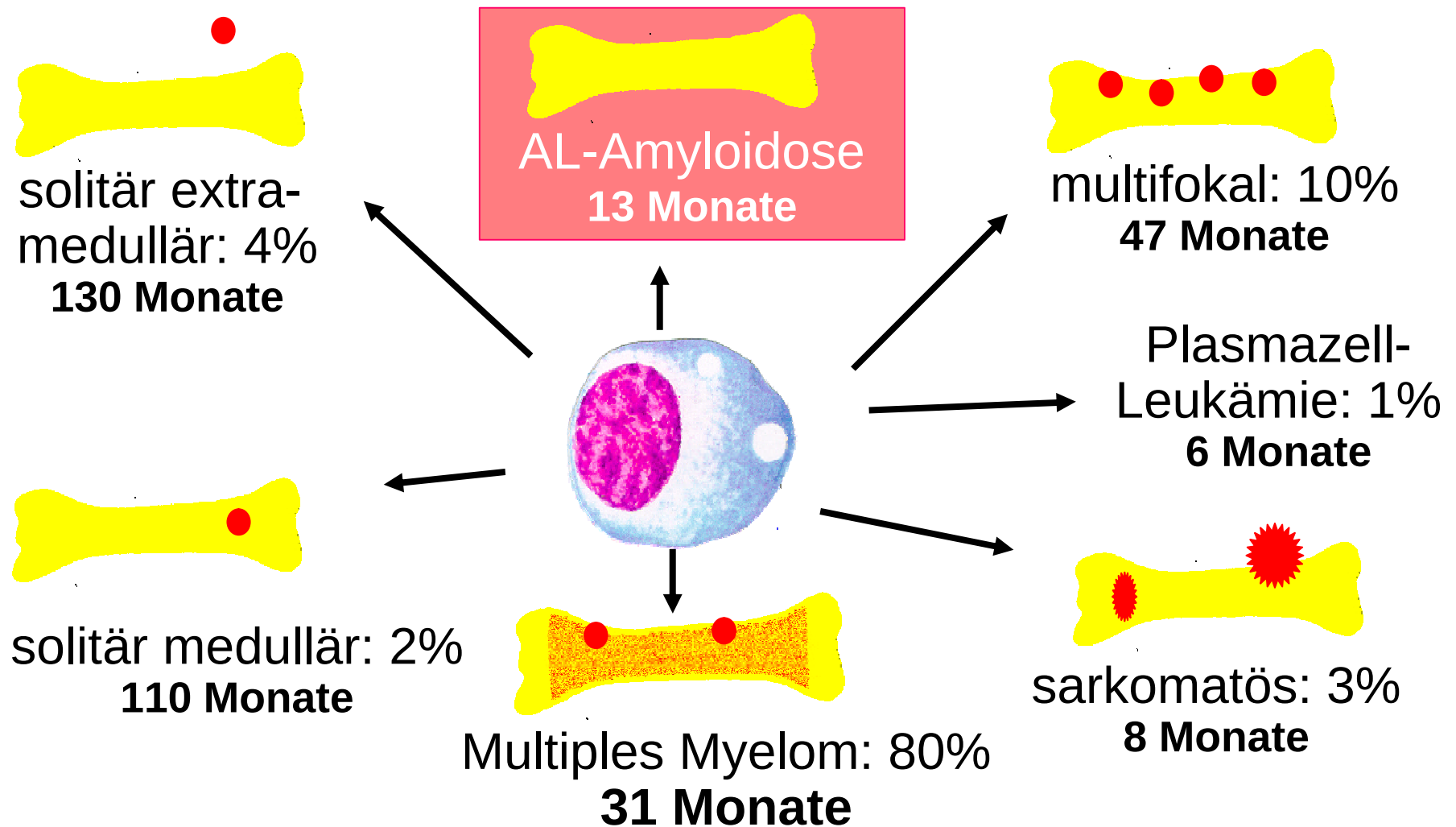
1. **>10 %** polymorphe **Plasmazellen** im Knochenmark
2. Nachweis eines **monoklonalen Immunglobulins**
im Serum: IgG, IgA, IgD, IgE und/oder
im Urin: Immunglobulin-Leichtketten eines Typs
(Bence-Jones-Proteine)
3. **Endorganschaden** (1 Kriterium)

[C]	Hyperkalziämie <i>oder</i>
[R]	Niereninsuffizienz (Krea > 1,4 mg/dl) <i>oder</i>
[A]	Anämie (Hb < 10 g/dl od. 2 g/dl < Norm) <i>oder</i>
[B]	Osteolyse(n) oder Osteoporose

Charakteristische Unterschiede MGUS, SMM und MM



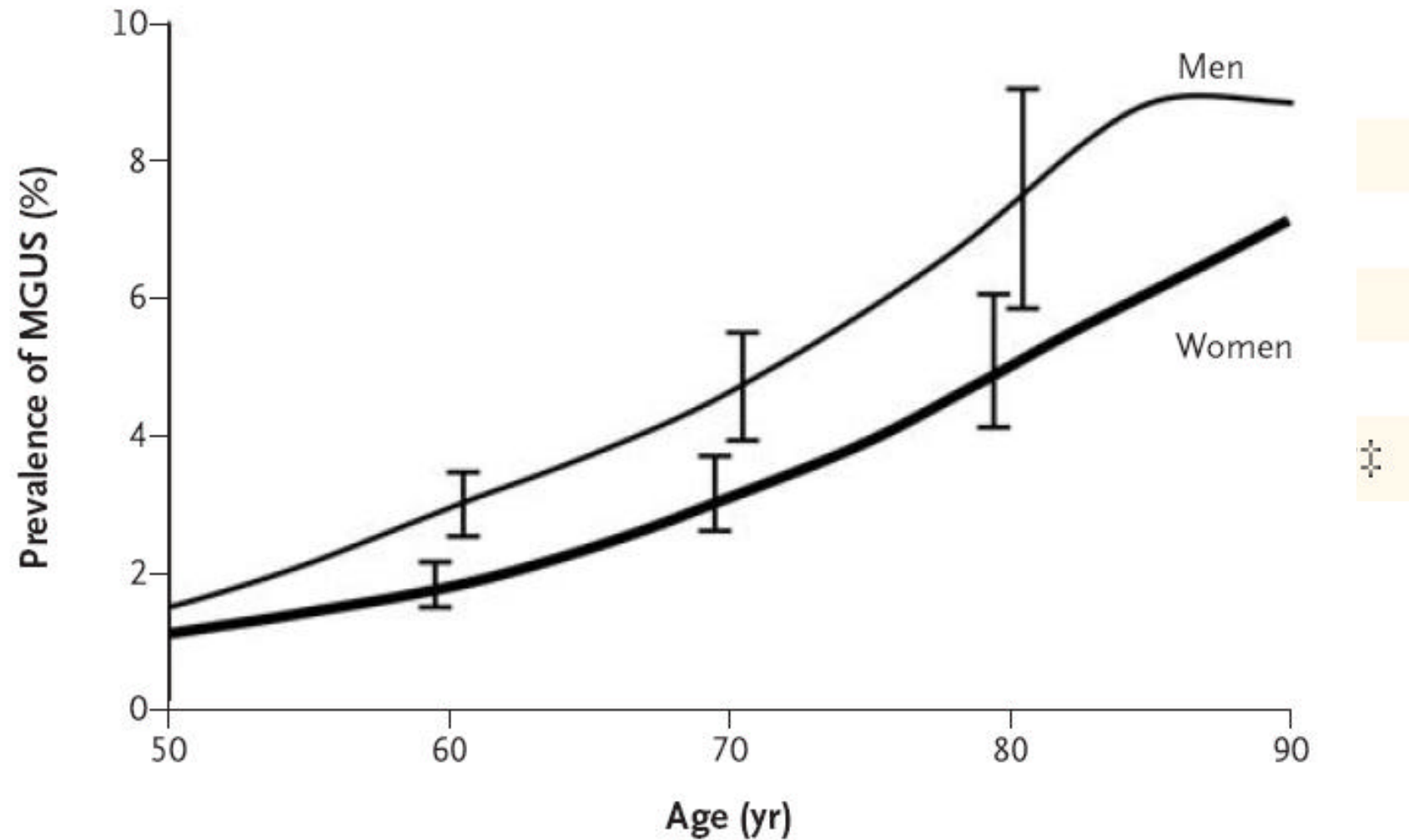
Plasmazelluläre Neoplasien



Prävalenz des MGUS aus differenten Studien

Location	Age (yr)	No. of Persons Studied	Prevalence of MGUS (%)	Test Used to Identify Monoclonal Protein	Population Based	Reference
Swedish nursing home	≥70	294	3.1	Paper electrophoresis Immunoelectrophoresis	No	Hallen ⁶
Southern Sweden	≥25	6,995	0.9	Paper electrophoresis Immunoelectrophoresis	No	Axelsson et al. ⁷
Finistère, France	≥50	17,968	1.7	Cellulose acetate Immunoelectrophoresis	No	Saleun et al. ⁸
Ragiora, New Zealand	>21	2,192	0.5	Cellulose acetate	No	Carrell et al. ¹²
Northern Minnesota	≥50	1,200	1.2	Cellulose acetate Immunoelectrophoresis	No	Kyle et al. ¹³
North Carolina (1 urban and 4 rural counties)	≥70	816	3.6	Agarose gel Immunofixation	No	Cohen et al. ¹⁴
Large city hospital, United States	Not given	73,630	1.2	Agarose gel Immunoelectrophoresis	No (inpatient)	Vladutiu ⁹
General hospital, Italy	Not given	102,000	0.7	Cellulose acetate Immunoelectrophoresis	No (inpatient)	Malacrida et al. ¹⁰
Provincial hospital, Italy	11 to >75	35,005	2.9	Cellulose acetate Immunofixation	No (inpatient and outpatient)	Aguzzi et al. ¹¹
Olmsted County, Minnesota	≥50	21,463	3.2	Agarose gel Immunofixation	Yes	Current study

Prävalenz MGUS nach Alter und Geschlecht



Differentialdiagnose MGUS und SMM

MGUS

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

<10% Plasmazellen im KM

M-Protein <3g/dl und
keine Organschäden

1% pro Jahr Progress zu Myelom

SMM

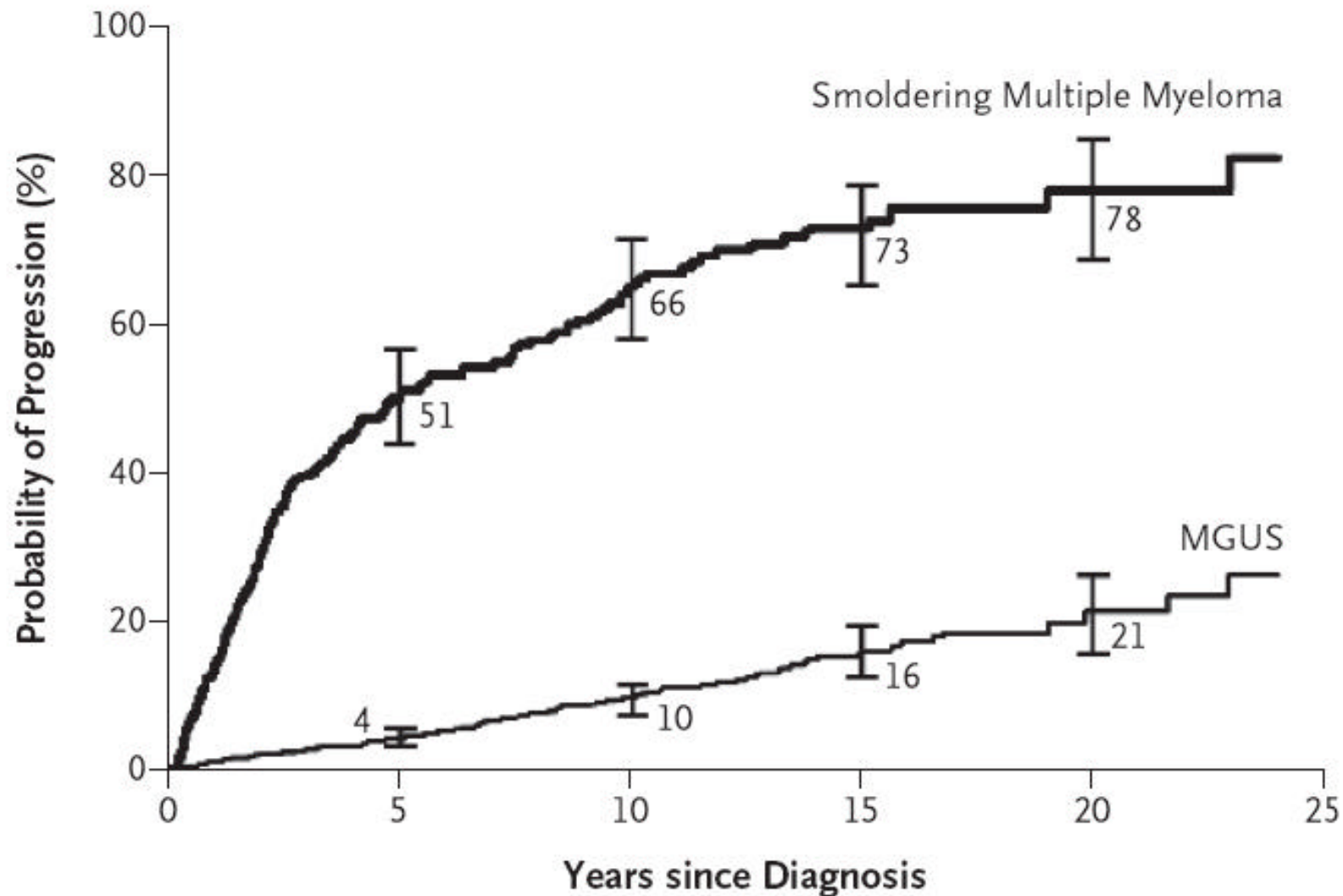
Smoldering Multiple Myeloma

>10% Plasmazellen im KM

M-Protein >3g/dl oder
keine Organschäden

10-20% pro Jahr Progress zu Myelom

Wahrscheinlichkeit der Progression in aktives MM/Amyloidose beim SMM + MGUS



Diagnosekriterien

International Myeloma Working Group

1. **>10 % polymorphe Plasmazellen** im Knochenmark
2. Nachweis eines **monoklonalen Immunglobulins**
im Serum: IgG, IgA, IgD, IgE und/oder
im Urin: Immunglobulin-Leichtketten eines Typs
(Bence-Jones-Proteine)

3. Endorganschaden (1 Kriterium)

- [C] Hyperkalziämie *oder*
- [R] Niereninsuffizienz (Krea > 1,4 mg/dl) *oder*
- [A] Anämie (Hb < 10 g/dl od. 2 g/dl < Norm) *oder*
- [B] Osteolyse(n) oder Osteoporose

Stadieneinteilung Durie & Salmon

Durie – Salmon

5-Jahresüberleben

I	alle Kriterien müssen erfüllt sein:	Hb > 10 g/dl Ca = N keine Osteolysen IgG < 5 g/dl; IgA < 3 g/dl BJ-Proteinurie < 4 g/24 h	IA	50 %
II	weder I noch III		II A+B	40 %
III	mind. 1 Kriterium	Hb < 8,5 g/dl Ca > N >2 Osteolysen IgG > 7 g/dl; IgA > 5 g/dl BJ-Proteinurie > 12 g/24 h	IIIA	30 %
	A: Kreatinin < 2 mg/dl B: Kreatinin > 2 mg/dl		IIIB	<5%

ISS (International Staging System)

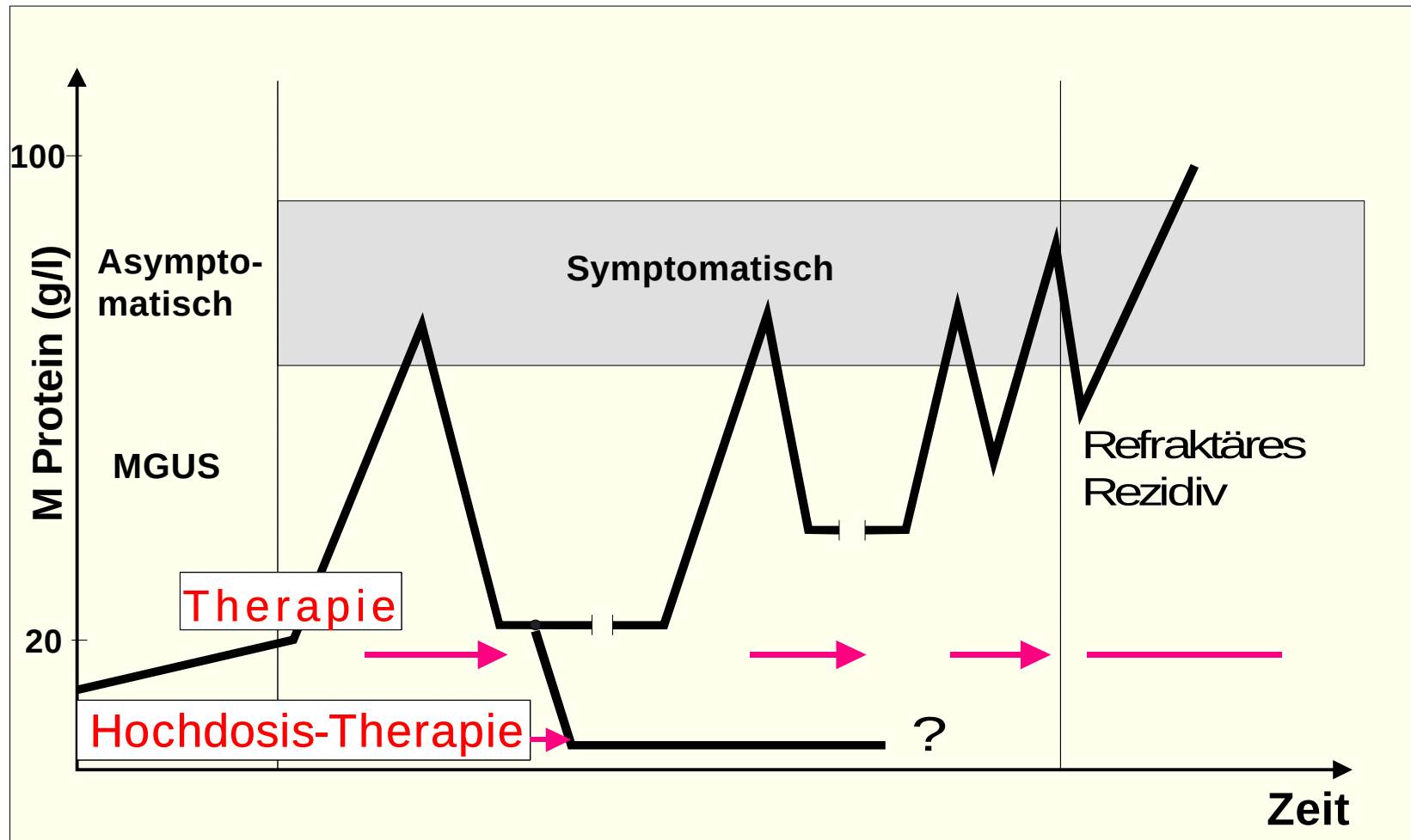
Einfache und leicht anwendbare Stadieneinteilung

Stadium I : Serum (S) $\beta 2M < 3,5\text{mg/L}$ + S-Albumin $\geq 3,5\text{g/dl}$
(Medianes Überleben **62 Monate**)

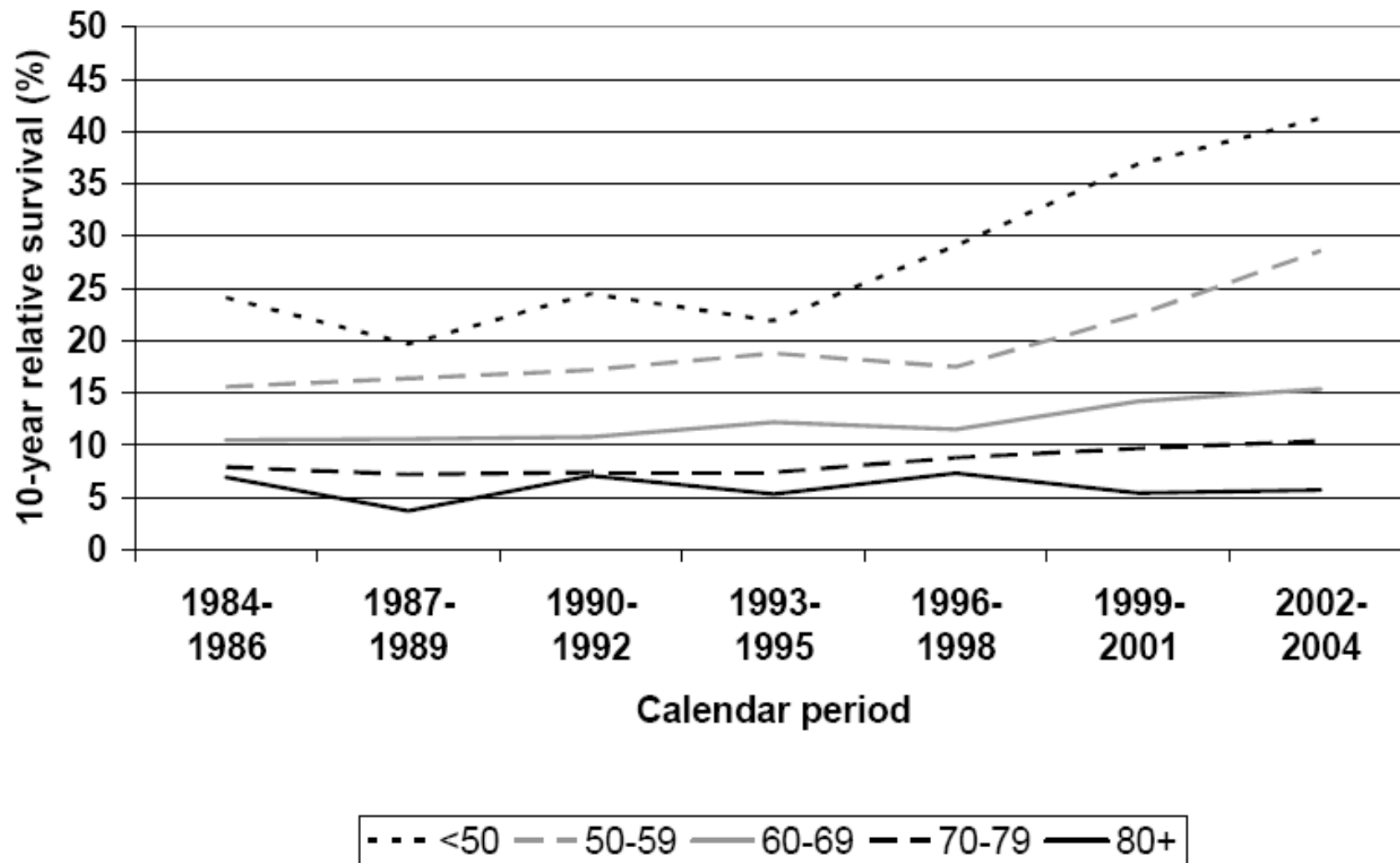
Stadium II: weder Stadium I noch III
(Medianes Überleben **44 Monate**)

Stadium III: S $\beta 2M \geq 5,5\text{mg/L}$
(Medianes Überleben **29 Monate**)

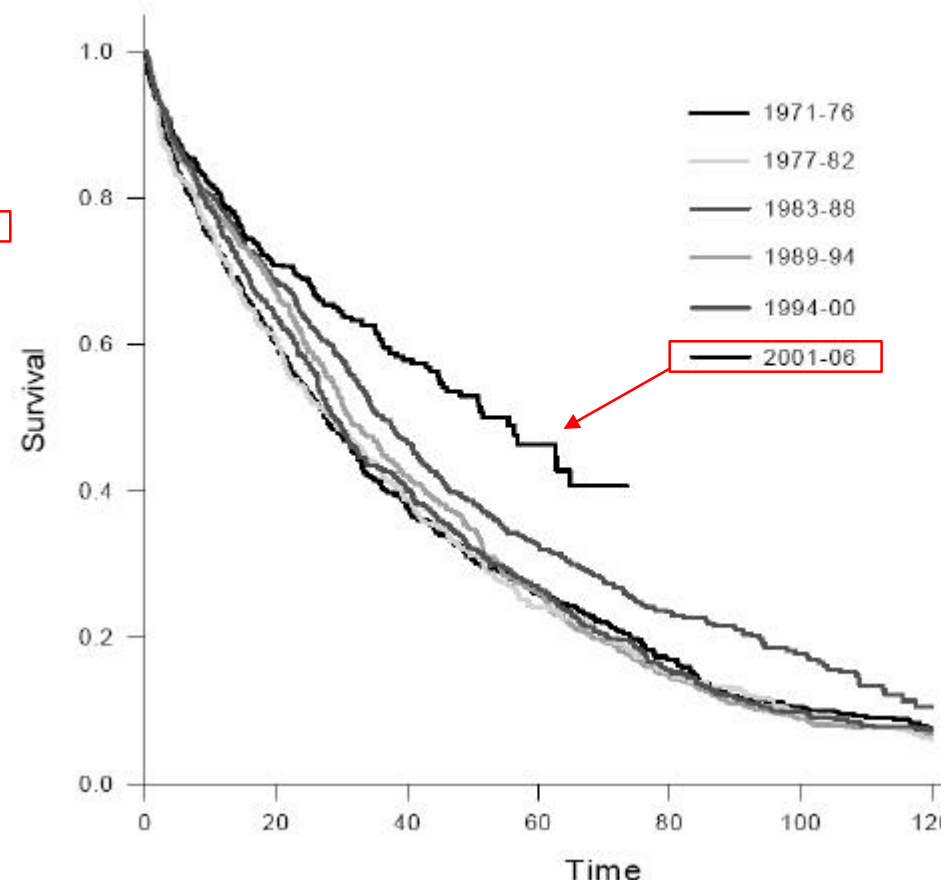
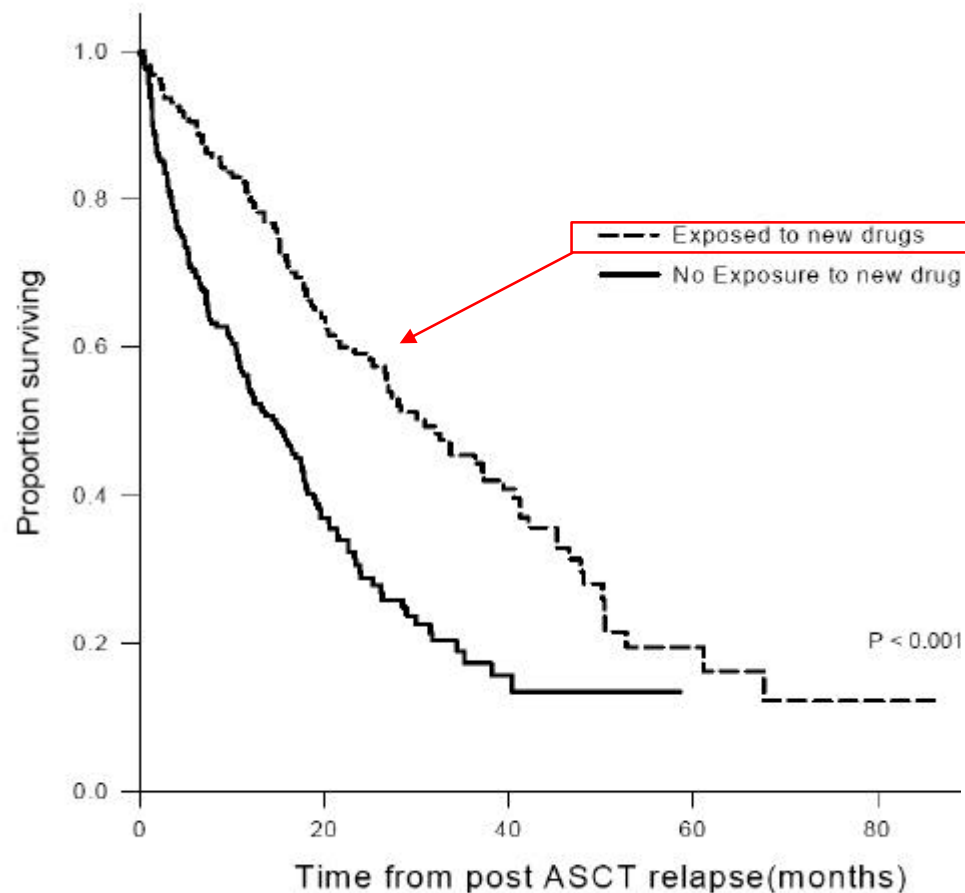
Krankheitsverlauf MM



10-J. Überleben beim MM über 20 J.



Verlauf MM mit vs. ohne neue Substanzen und über 30J.

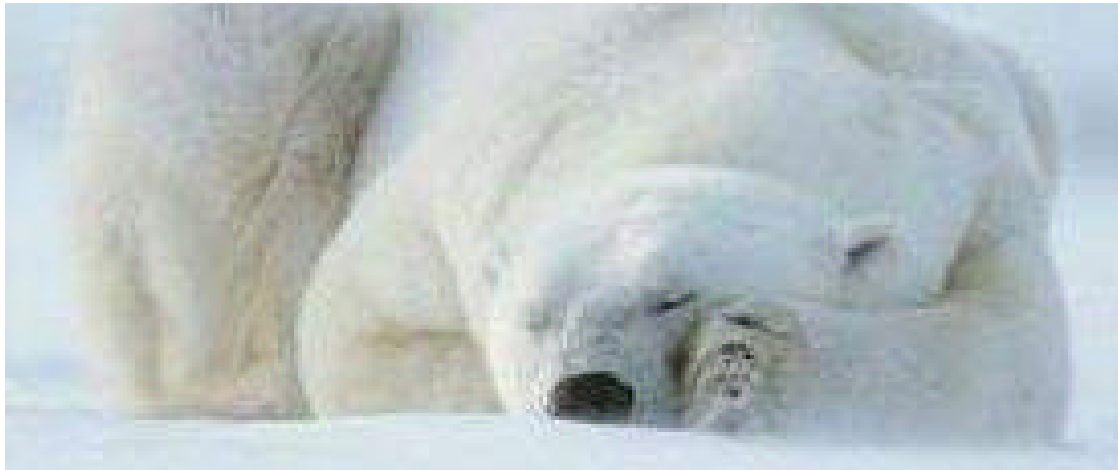


MM: spontaner Verlauf vs. mit Therapie

	Medianes Überleben
Keine Therapie	0,5 – 1 Jahr
Standardchemotherapie	3 Jahre
<i>Komplette Remissionen < 10 %</i>	
Hochdosischemotherapie mit PBSZT	4 – 6 Jahre
<i>Komplette Remissionen 40 – 50 %</i>	
Standardchemotherapie plus neue Substanzen	4,5 – ?
Hochdosischemotherapie mit PBSZT plus neue Substanzen	5 – ?

Zusammenfassung

- Pathologie des MM gut charakterisiert
- Zytogenetik und andere Prognosefaktoren von hoher Bedeutung
- Unterscheidung MGUS, SMM und MM, als auch andere PZ-Neoplasien wichtig
- Prävalenz MGUS 0.5-3.6%, m>f, mit Alter steigend
- Verlauf MGUS -> MM: 1%/J., SMM -> MM: 10-20%/J.
- Spontaner Verlauf MM Ø Th.: 0,5-1J., mit innovat. Th. 5-?J.
- Überleben und Prognose des MM in den letzten 20-30J. durch Innovation deutlich verbessert.



Müde?

**Nun wird's
spannend**



Ich freue mich auf Ihre Fragen