



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Multiples Myelom:

Wann behandeln? Wie kontrollieren?

Dr. Markus Munder

Medizinische Klinik V
Hämatologie/Onkologie/Rheumatologie
(Ärztlicher Direktor Prof. Dr. A. D. Ho)

Sektion Multiples Myelom
(Leitung: Prof. Dr. H. Goldschmidt)

Multiples Myelom: Wann behandeln? Wie kontrollieren?

Dr. Markus Munder

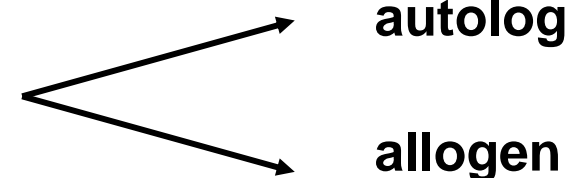
Wann besteht beim Multiplen Myelom die Notwendigkeit einer Behandlung? Zunächst einmal muss das Multiple Myelom als bösartige Plasmazellerkrankung von der nicht-behandlungsbedürftigen Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) sowie anderen Erkrankungen, die mit einem monoklonalen Immunglobulin assoziiert sind, abgegrenzt werden. Das Stadium der Erkrankung (festgelegt nach der Klassifikation von Salmon und Durie) bestimmt wesentlich mit über den Zeitpunkt der Einleitung einer Therapie, wobei in der Regel ab Stadium II behandelt werden sollte. Eine umfassende Diagnostik (Laboruntersuchungen in Blut und Urin, radiologische Untersuchungen, Knochenmarkdiagnostik) ist entscheidend für die korrekte Einordnung des Krankheitsstadiums wie auch für die Beurteilung des Ansprechens der Erkrankung auf die Therapie. Die für die Verlaufskontrolle wichtigen Parameter und Zeitintervalle müssen für jeden Patienten mit Multiplem Myelom individuell festgelegt werden. Im Jahr 2006 wurden neue Kriterien für die Beurteilung des Therapieansprechens bzw. der Diagnosestellung eines Krankheitsprogresses bzw. eines Krankheitsrückfalls erarbeitet („International uniform response criteria“). Diese Kriterien sollen u.a. Hilfestellung bei der Frage nach weiterer oder modifizierter Therapie bieten (z.B. bei der Frage nach einer zweiten Hochdosistherapie in Abhängigkeit vom Therapieansprechen nach 1. Hochdosistherapie). So sollte ferner z.B. bei einem erneuten Nachweis nur einer geringen Tumormenge (lediglich positive Immunfixation nach kompletter Remission) nicht erneut behandelt werden, da dies oft gleichbedeutend ist mit einer geringen Tumormenge und einer im weiteren Verlauf zunächst nicht zunehmenden Krankheitsaktivität. Eine Behandlungsnotwendigkeit bei Rezidiv oder Progress besteht dagegen bei Überschreiten bestimmter Grenzwerte von monoklonalem Protein im Blut oder Urin, bei neuen Osteolysen oder Weichteilherden oder bei Nachweis einer anderen Myelom-assoziierten Organschädigung (z.B. Hypercalcämie, Nierenversagen, Anämie). An der Universitätsklinik Heidelberg findet wöchentlich eine Interdisziplinäre Myelom-Konferenz (Hämato-Onkologen, Radiologen, Strahlentherapeuten, Chirurgen, Orthopäden, Internisten der Sektion Osteologie) zur individuellen Indikationsstellung und Festlegung des Therapieablaufes statt.



Übersicht

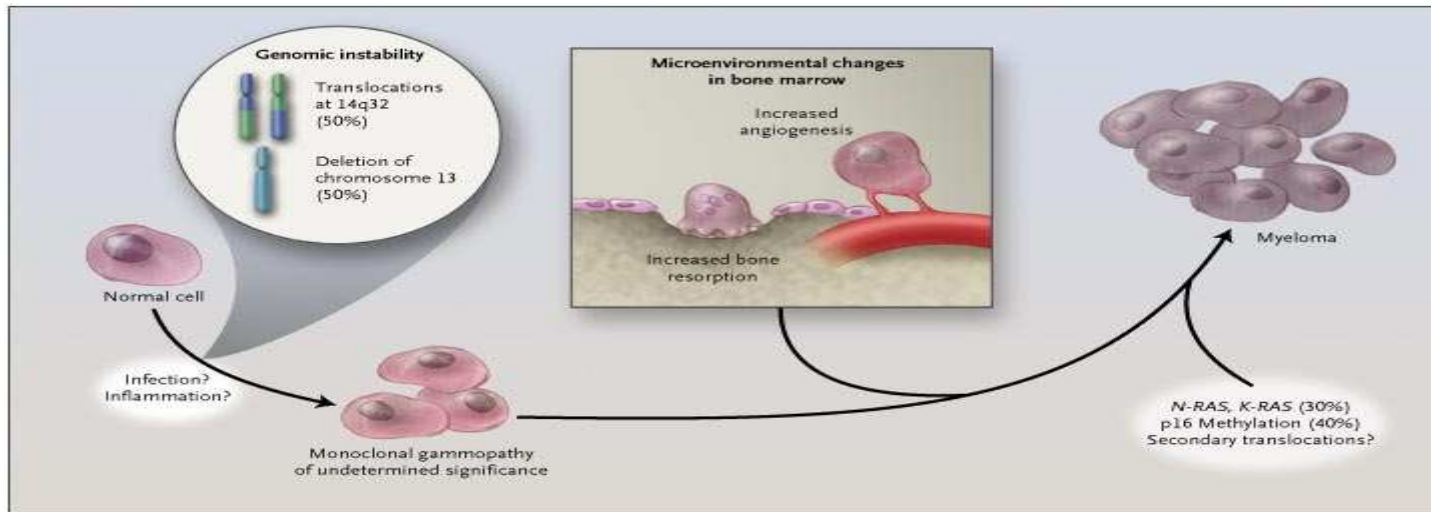
- Diagnosekriterien: Multiples Myelom und Abgrenzung von der Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz und anderen Plasmazellerkrankungen wie der AL-Amyloidose
- Klassifikation und Prognosefaktoren des Multiplen Myeloms als Entscheidungsgrundlagen für die Behandlung
- Therapieprinzipien

Konventionelle Chemotherapie / neue Therapeutika / Stammzelltransplantation





Pathogenese / Epidemiologie



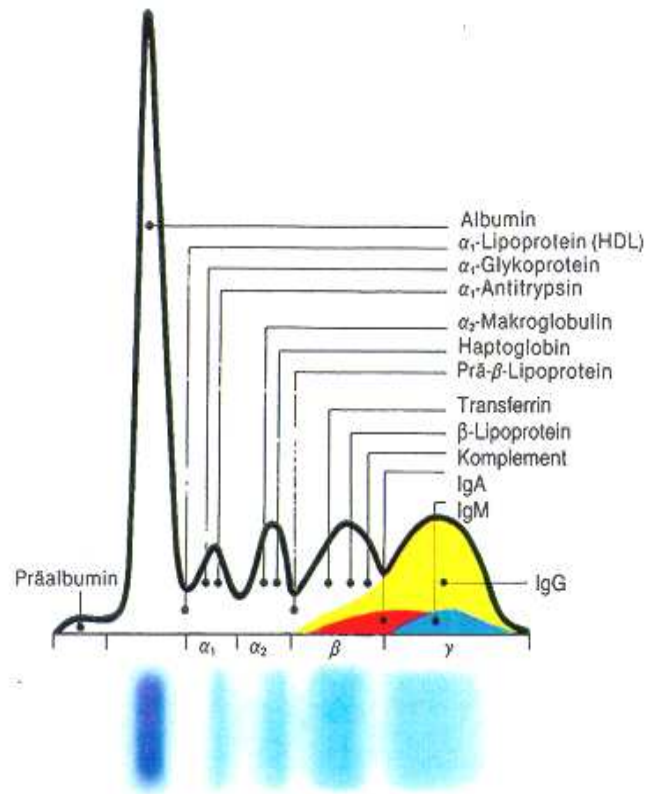
Kyle RA, Rajkumar SV NEJM 2004

Epidemiologie:

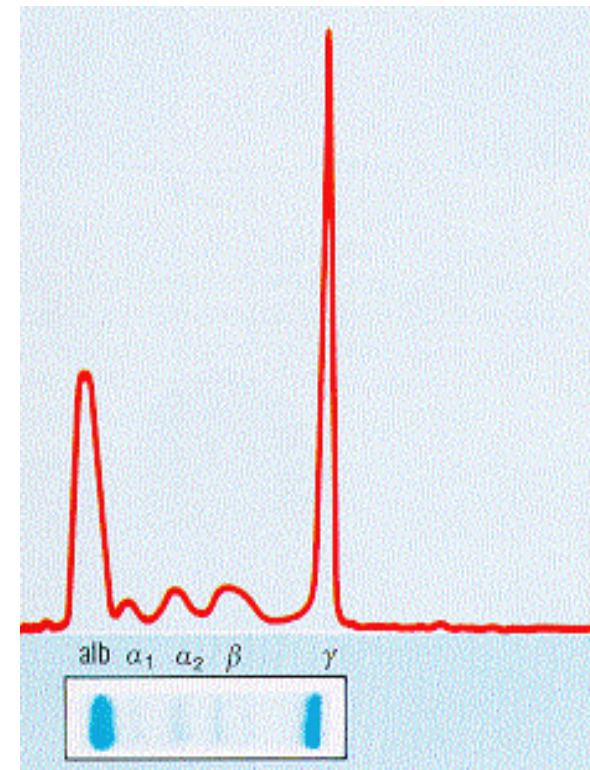
1% aller malignen Erkrankungen, 10 %
aller malignen hämatologischen
Erkrankungen, Inzidenz von 4/100.000



Serumelektrophorese



normal



M-Protein



M-Protein

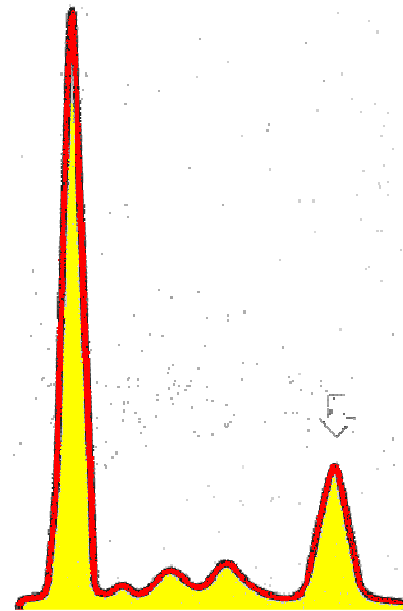
plasmazelluläre Neoplasien

Kälteagglutininkrankheit

Non-Hodgkin-Lymphome

Infektionen

primäre Amyloidose



Medikamente

MGUS / Multiples Myelom



Diagnostik

- **Klinisches Bild**
- **Laboruntersuchungen**
- **Radiologische Untersuchungen**
- **Knochenmarkuntersuchung**



Multiples Myelom: Diagnosekriterien

Diagnosekriterien des Multiples Myelom nach Durie 1986	
Diagnosesicherung <u>Untersuchungen:</u> <ul style="list-style-type: none">• Knochenmarkdiagnostik: Zytologie, Histologie• Proteindiagnostik Serum: Serumelektrophorese, Gesamtprotein, Albumin, Immunglobuline quantitativ, Immunfixationselektrophorese• 24-Std-Sammelurin: Gesamteiweiß, Leichtketten quantitativ, Immunfixationselektrophorese• Röntgen: Röhrenknochen, Becken, Achsenskelett, Rippen, Schädel	Diagnosekriterien <u>Majorkriterien</u> <ul style="list-style-type: none">I PlasmazelltumorII Knochenmarkplasmozytose >30%III Monoklonales IgG >35 g/l oder Monoklonales IgA >20 g/l oder Bence-Jones Proteinurie >1g/24 Std <u>Minorkriterien</u> <ul style="list-style-type: none">a Knochenmarkplasmozytose 10-30%b Monoklonales IgG ≤35 g/l oder Monoklonales IgA ≤20g/lc Lytische Knochenläsiond Suppression der polyklonalen Immunglobuline <p>Die Diagnose eines MM ist gesichert, wenn mindestens 1 Major- und 1 Minorkriterium oder 3 Minorkriterien vorliegen. Essenzielles Minorkriterium zur Diagnosestellung durch Minorkriterien ist entweder die Knochenmarkplasmozytose oder das monoklonale Protein (M-Gradient) im Serum.</p>



Wann behandeln?

Grundsätzliches:

Verlauf der Myelom-Erkrankung sehr variabel

In vielen Fällen rezidivierender Verlauf

In Einzelfällen Heilung

Ziel von Forschung und klinischer Entwicklung:
Heilung der Myelomerkrankung oder „Umschalten in
chronische Erkrankung, die keine Organschäden
hervorrufft“.



Stadieneinteilung des MM nach Durie und Salmon

Stadium I: alle nachfolgenden Kriterien

Hb > 10 g/dl

Calcium normal

höchstens eine Osteolyse

IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l, Bence-Jones < 4 g/Tag

Stadium II: weder Stadium I noch Stadium III

Stadium III: mindestens eines der nachfolgenden Kriterien

**Sichere
Therapie-
Indikation**

Hb < 8,5 g/dl

Calcium > 3 mMol/l

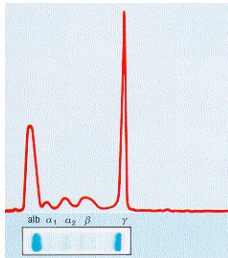
multiple Osteolysen

IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l, Bence-Jones > 12 g/Tag

A: Kreatinin < 2 mg/dl; B: Kreatinin \geq 2 mg/dl

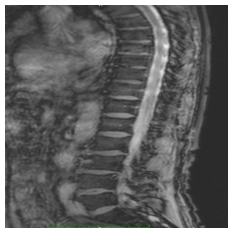


Verlaufskontrollen



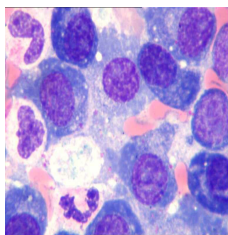
LABOR

- Konzentration der monoklonalen Immunglobulinfraktion im Serum
- Leichtkettenausscheidung im Urin
- freie Leichtketten im Serum bei Patienten in einer kompletten Remission oder bei Patienten mit einem hypo-/asekretorischem Multiplen Myelom
- Serumkalzium, Nierenfunktion, Blutbild



RADIOLOGIE

- Grad der Knochendestruktion (insbesondere Osteolysenzahl und -größe)



KNOCHENMARKZYTOLOGIE

- Knochenmark-Infiltrationsrate (aufgrund möglicher herdförmiger KM-Infiltrate u.U. nur bedingt aussagekräftig)



Verlaufskontrollen

Die für die Verlaufskontrolle
essentiellen **Parameter** und die
Zeitintervalle der Kontrollen müssen
für jeden Patienten mit Multiplem
Myelom **individuell** festgelegt werden.

Multiples Myelom : alle 3 Monate

MGUS : alle 12 Monate



International uniform response criteria for multiple myeloma

Ziele: Evaluation und Modifikation der Definitionen für
“Remission” und “Rezidiv” unter Berücksichtigung neuer
Diagnostikverfahren:

- Freier Leichtketten Test
- Immunzytologische Verfahren
- “neue” Bildgebende Verfahren: MRT/PET

Durie BG et al für die International Myeloma Working Group

Leukemia 2006, 20: 1467-1473



International Myeloma Working Group: Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung

Voraussetzung: keine Hinweise auf neue/progrediente Osteolysen (Röntgenbild) oder andere Hinweise für Erkrankungsaktivität

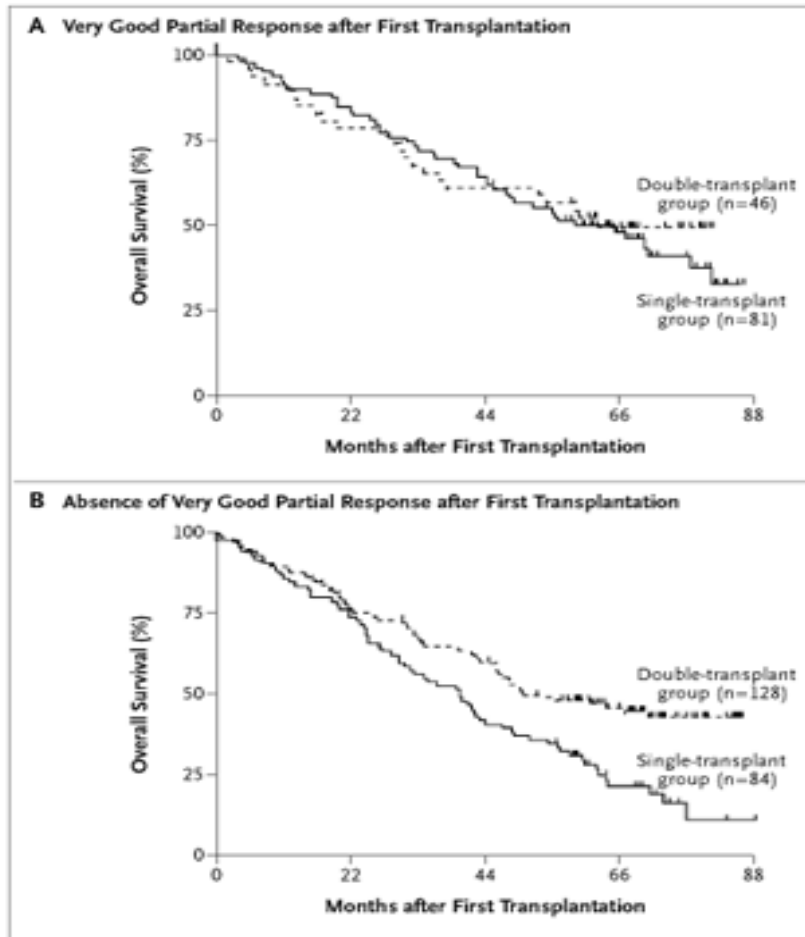
- **Stringente komplette Remission (sCR):** normale Freie Leichtketten i.S., keine klonale PC im KM
- **Komplette Remission (CR):** PC<5% im Knochenmark (KM), negative Immunfixation in Serum+Urin. Komplettes Verschwinden von Weichteilplasmozytomen
- **Sehr gute PR (VGPR)** pos. Immunfixation (i.S./i.U.) ohne M-Gradient in Elpho. oder $\geq 90\%$ Reduktion des monoklonalen Proteins (MP) und MP im Urin <100 mg/24h.
- **Partielle Remission (PR):** $\geq 50\%$ Reduktion des MP i.S., $\geq 90\%$ Reduktion des MP i.U. oder <200 mg/24h
>50 % Rückgang der freien Leichtketten (nur bei Pat. mit M-Gradient <1 g/l i.S.) und <200 mg/24 i.U
- **Stabile Erkrankung (SD)** Kriterien für PR/CR oder Progression treffen nicht zu.



IFM 94 / Französische Studiengruppe: Wann Doppel-Transplantation ?

Überleben bei:

Erreichen einer VGPR



Fehlen einer VGPR



International Myeloma Working Group Kriterien für Progress

Für die Diagnose einer progredienten Erkrankung wird mindestens eines der folgenden Kriterien herangezogen:

- Anstieg von ≥ 25 % vom besten Paraproteinwert nach/während der Therapie
- Serum M-Gradient-Anstieg muß ≥ 5 g/l oder Urin M-Gradient/Anstieg ≥ 200 mg/24 h betragen
- Nur für Patienten ohne messbaren Serum- oder Urin M-Gradienten: absoluter Anstieg der Freien Leichtketten (FLC) > 100 mg/l

- Mindestens 1 Bestätigung durch M-Gradient -

- ❖ Anstieg des Knochenmarkplasmazellanteils um ≥ 10 %
- ❖ Neue oder eindeutig zunehmende Osteolysen
- ❖ Neue oder eindeutig zunehmende Weichteilplasmozytome
- ❖ Neue Hypercalcämie, wenn diese nur auf eine erneute Erkrankungsaktivität zurückgeführt werden kann

(Durie BG et al Leukemia 2006)



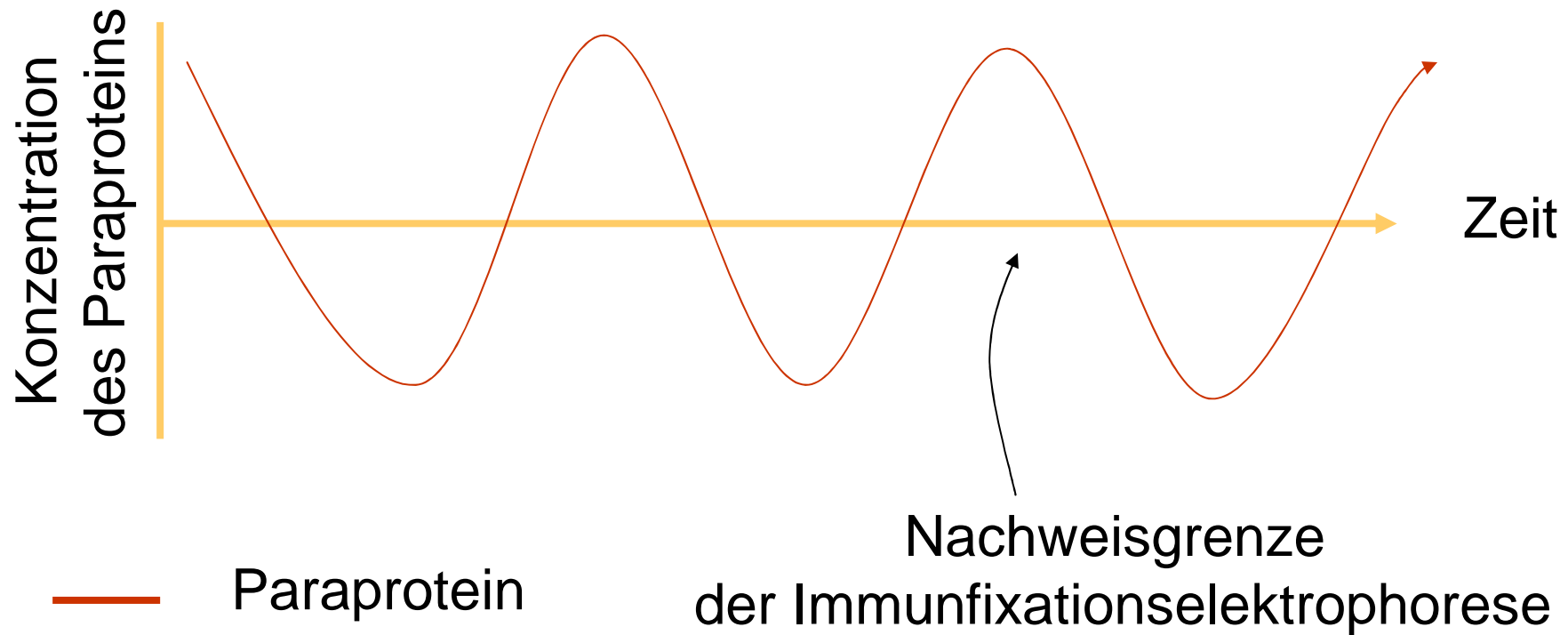
International Myeloma Working Group Kriterien für Rezidiv

Für die Diagnose eines Rezidivs wird mindestens eines der folgenden Kriterien herangezogen:

- Erneut positive Immunfixation in Serum oder Urin
- Plasmazellanteil im KM $\geq 5\%$
- Neue oder eindeutig zunehmende Osteolysen
- Neue oder eindeutig zunehmende Weichteilplasmozytome
- Neue Hypercalcämie, wenn diese nur auf eine erneute Erkrankungsaktivität zurückgeführt werden kann

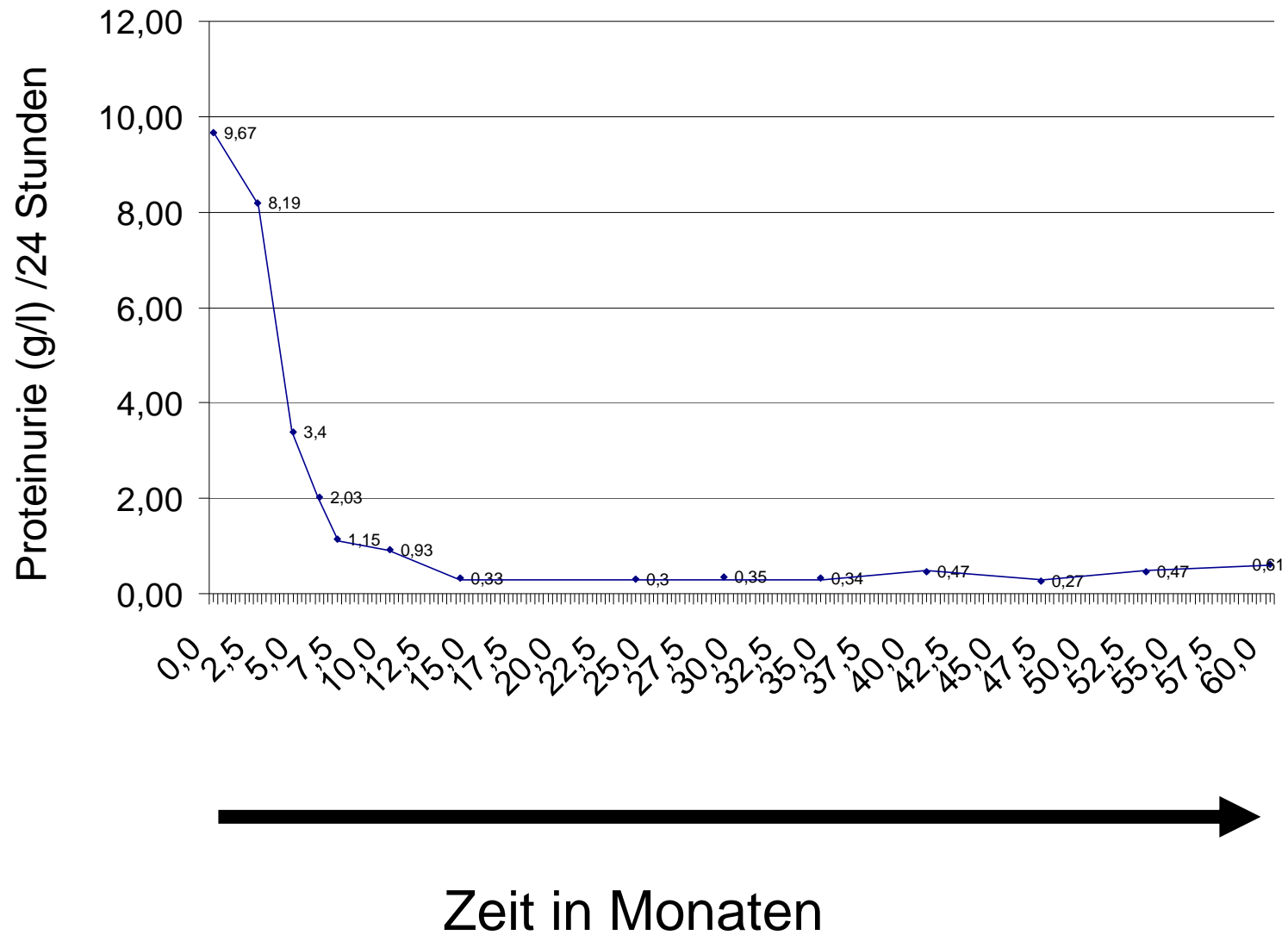


Positive Immunfixation nach kompletter Remission : “Rezidiv”





↓ Induktionschemotherapie + Hochdosisbehandlung





Bei positiver Immunfixation nach vorheriger
CR zwar “Rezidiv”, jedoch keine
Therapieindikation, da geringe und oft
auch im Verlauf nicht zunehmende Zahl
an Myelomzellen



Therapieindikationen im Rezidiv

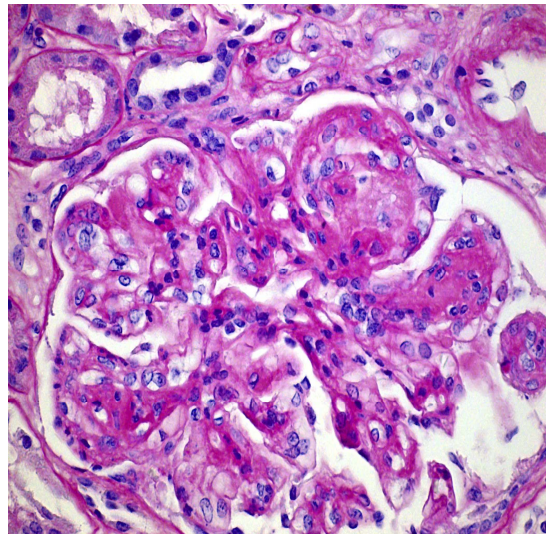
1. eindeutiger und mindestens 1x bestätigter Anstieg des M-Gradienten
2. Organschädigung: **CRAB (calcium, renal insufficiency, anaemia, bone lesions)**

- Kalzium Wert ↑
 - Serum Kalzium > 0.25 mmol/L über der normalen Obergrenze von > 2.75 mmol/L
- Niereninsuffizienz: Kreatinin ↑
- Anämie
 - Hb 2.0 g/dL unterhalb unterer Normgrenze or < 10 g/dL
- Knochenläsionen
Osteolysen oder Osteoporose mit Kompressionsfraktur (ggf. MRT or CT)
- Andere
 - symptomatische Hyperviskosität, Amyloidose, wiederkehrende Infektionen (> 2 Episoden in 12 Monaten)

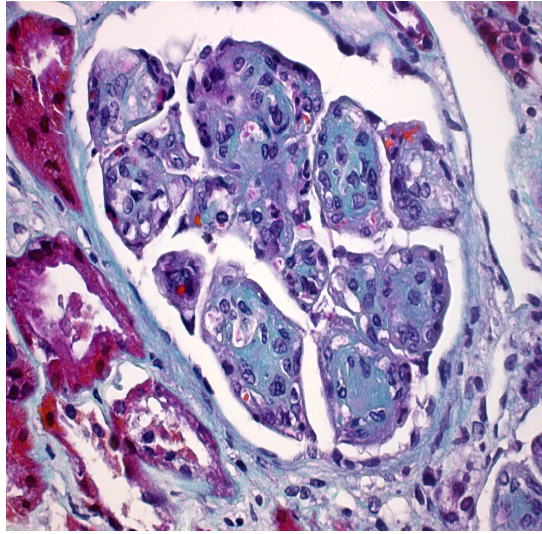


Nierenbiopsie: Ablagerung von monoklonalen Leichtketten am Glomerulum der Niere

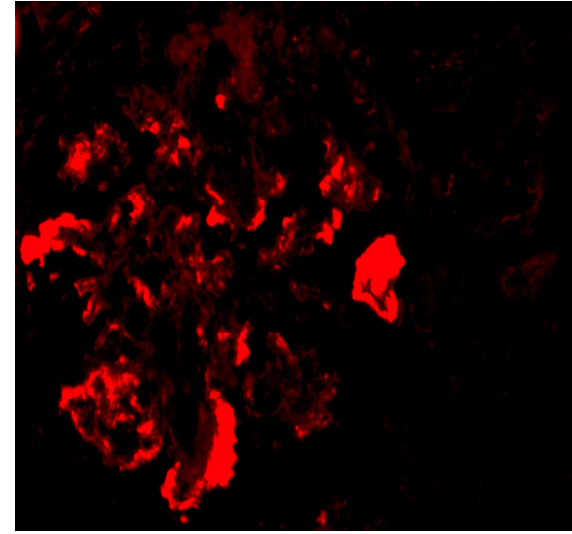
A



B

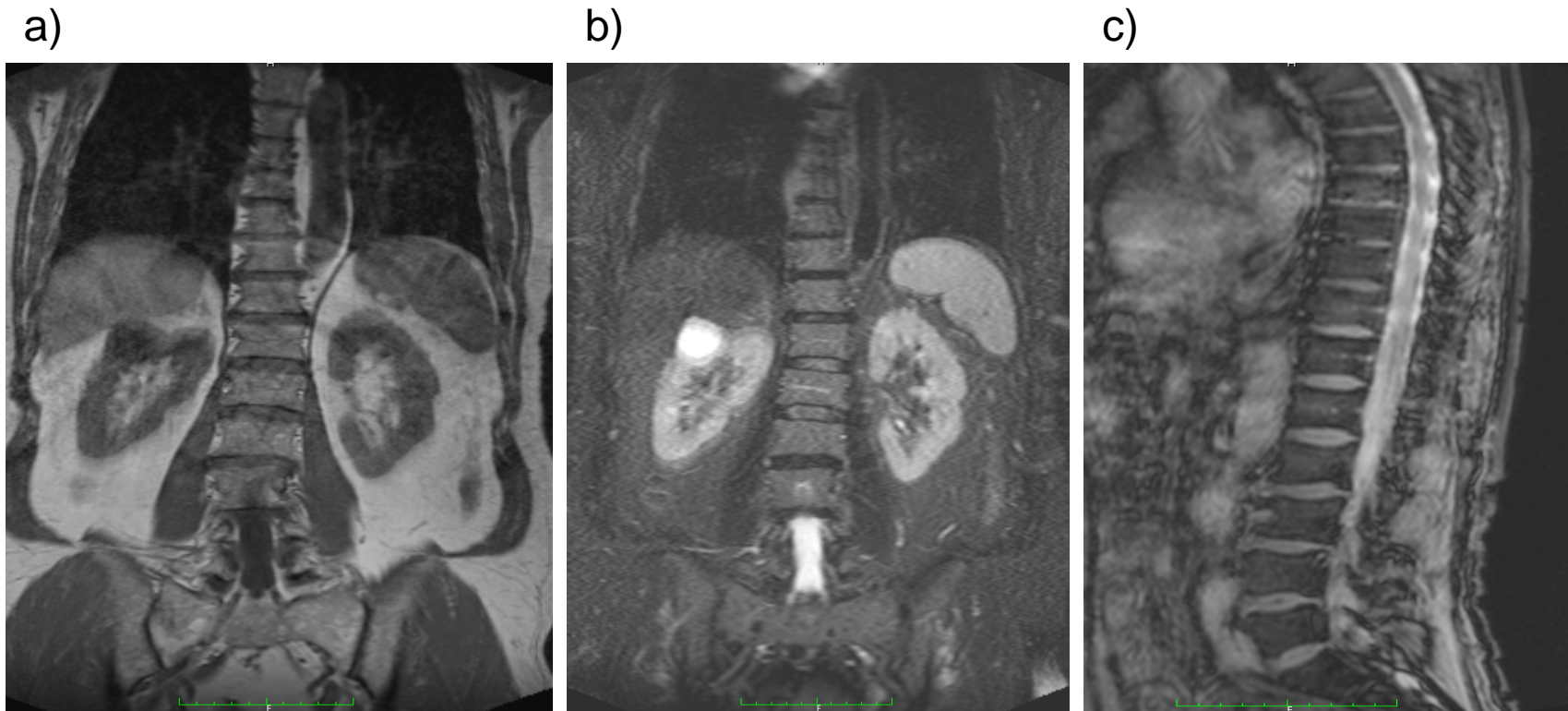


C





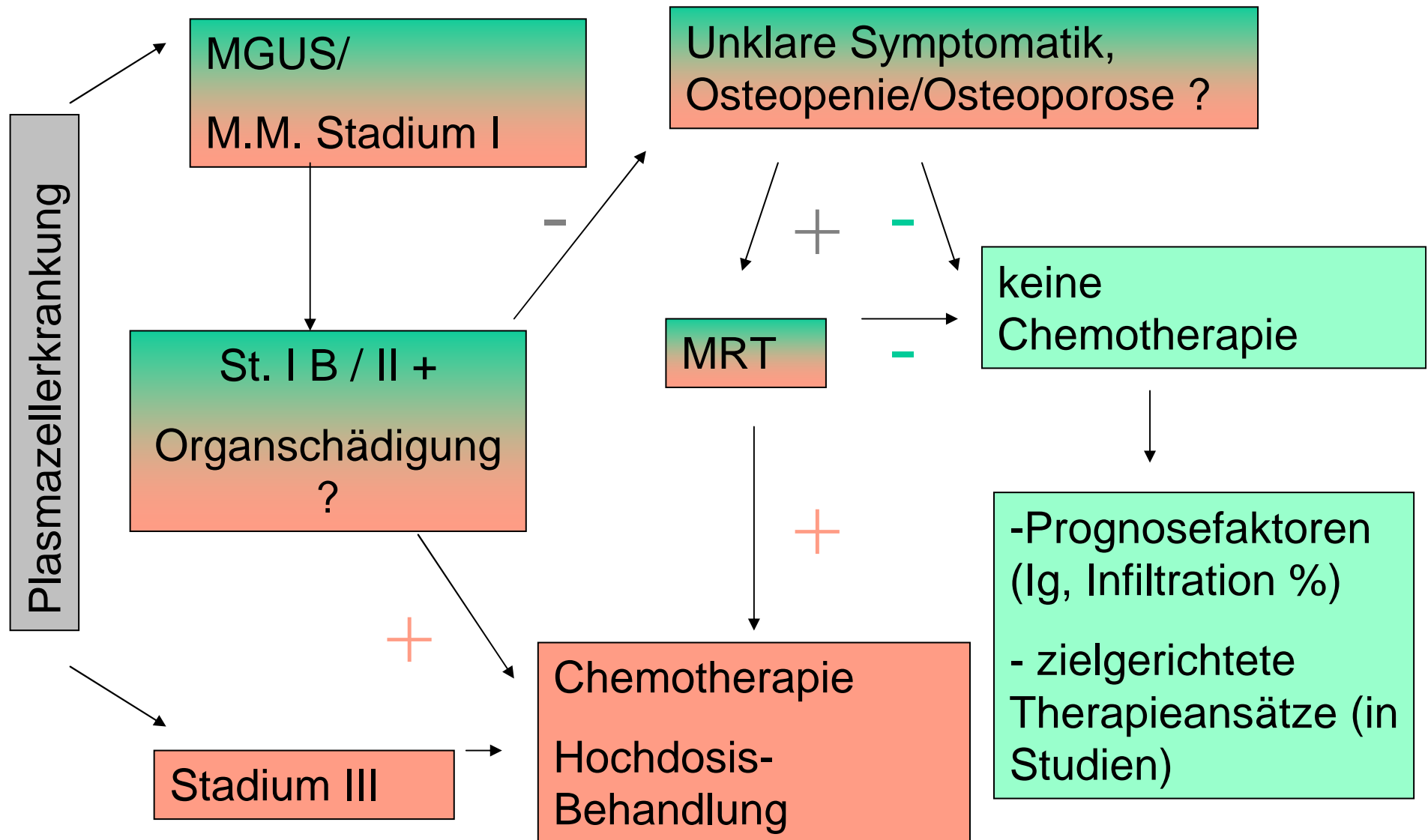
MRT-Diagnostik



- a) TSE T1 coronar, leicht abgesenktes, inhomogenes Knochenmarkssignal
b) STIR coronar, gering erhöhtes Knochenmarkssignal, keine fokalen Herde.
c) GRE T2*, keine Osteolysen
Befund insgesamt vereinbar mit einer mäßigen Knochenmarksinfiltration



Überblick zur Diagnostik/Stadien





Multiples Myelom: Therapie-Indikationsstellung

Radiologische
Universitätsklinik

Chirurgische
Universitätsklinik

Medizinische Klinik V
(Hämatologie/Onkologie/
Rheumatologie)/Sektion
Multiples Myelom

**Interdisziplinäre
Konferenz (NCT)**
Multiples Myelom:
Di. 15.45h
Konferenzraum
Radiologische Klinik,
(Medizinische Klinik)

Strahlentherapie

Medizinische Klinik I
(Endokrinologie)/Sektion
Osteologie

Orthopädische
Universitätsklinik