

Multiples Myelom

Diagnostik und Risikostratifizierung gemäss Konsensus 2011

International führende Myelomexperten haben kürzlich Konsensusempfehlungen für die Bereiche «Einheitliche Auswertung von klinischen Studien», «Risikostratifizierung» und «Standardabklärungen» publiziert (1–3). Im Folgenden werden diese Empfehlungen zusammengefasst und kommentiert.

RUDOLF BENZ, CHRISTIAN TAVERNA



Rudolf Benz

In Diagnostik und Therapie des multiplen Myeloms wurden in den letzten Jahren grosse Fortschritte gemacht, sodass in Anbetracht der Fülle an neuen Informationen Konsensusempfehlungen von Experten hilfreich sind, die Neuigkeiten zu werten und sie in den Kontext des klinischen Alltags zu integrieren. Wesentlich ist, dass bei der Auswertung der Resultate von klinischen Studien einheitliche Kriterien angewendet werden.



Christian Taverna

Diagnostik
Im klinischen Alltag liegt der Myelomabklärung ein klonales Paraprotein zugrunde. Es kann sich hierbei um einen pathologischen Befund in der Immunfixation im Serum oder im Urin handeln. Mehr und mehr sind auch abnorme Befunde der freien Leichtketten im Serum Anlass zu weiteren Abklärungen. Mit der initialen Abklärung sollte zwischen einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz, welche in einem von hundert Fällen pro Jahr in ein multiples Myelom oder eine verwandte B-Zell-Neoplasie übergeht, und einem multiplen Myelom unterschieden werden. Die Diagnosekriterien sind in *Tabelle 1* dargestellt. Damit die Einteilung in die einzelnen Subgruppen der Plasmazellerkrankungen möglich ist und eine gewisse prognostische Aussage gemacht werden kann, werden die in *Tabelle 2* aufgeführten Untersuchungen empfohlen.

Die *Anamnese* sollte neben einer Familienanamnese mit Fokus auf maligne hämatologische Erkrankungen vor allem bei erstgradigen Verwandten eine persönliche Anamnese und eine detaillierte Systemanamnese umfassen, wo Hinweise beispielsweise auf Amyloidablagerungen erfasst werden können. Eine genaue *körperliche Untersuchung* mit Fundoskopie (Hinweise für Hyperviskosität) gehört immer zur Abklärung. In der *Laboruntersuchung* ist neben dem Differenzialblutbild ein manuelles peripheres Blutbild mit Frage nach Film, Geldrollenbildung und Plasmazellen unerlässlich. An chemischen Werten sind Kreatinin und Kalzium für die Beurteilung der CRAB-Kriterien nötig, aber auch die Bestimmung des Albumins. Albumin und β 2-Mikroglobulin sind die Parameter für die Stadieneinteilung entsprechend des International Staging-System (ISS). Leberwerte und Elektrolyte haben zwar keinen spezifischen Zusammenhang mit dem multiplen Myelom, sind aber vor einer Therapie als Grundabklärung empfohlen.

Das monoklonale Paraprotein

Wie eingangs erwähnt, ist das Vorliegen eines monoklonalen Paraproteins Ausgang einer Abklärung. Eine Quantifizierung des Paraproteins gehört selbstverständlich dazu. In den Fällen, in denen ein multiples Myelom vermutet wird, aber die Proteinelektrophorese und die Immunfixation im Serum negativ sind, ist ein multiples Myelom bei entsprechender Klinik nicht ausgeschlossen. Eine Immunfixation aus dem 24-h-Urin kann dann diagnostisch sein. Seit einigen Jahren sind die freien Leichtketten im Serum verlässlich und ohne grösseren Aufwand nachweis- und quantifizierbar. In einigen, bis anhin als asekretorisch interpretierten multiplen Myelomen führte die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum zum Nachweis des klonalen Paraproteins und zur Diagnose eines Leichtkettenmyeloms. Falls in der Immunfixation nur eine Leichtkette als Paraprotein nachweisbar ist, sind spe-

ABSTRACT

Multiple myeloma

Diagnostics and treatments in multiple myeloma are rapidly evolving. Therefore consensus publications are helpful to follow these developments. In the following article we summarized the latest state of the art articles on diagnostic procedures published in «Blood» in 2011 and made some comments to different topics.

Keywords: multiple myeloma, diagnosis, risk stratification

Tabelle 1: **Diagnosekriterien für das multiple Myelom**

Erkrankung	Kriterien für die Diagnose
Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz	Alle drei Kriterien müssen erfüllt sein.
▲ klonales Paraprotein im Serum < 30 g/l	
▲ klonale Plasmazellen im Knochenmark < 10%	
▲ Fehlen von Endorganschäden (CRAB*-Kriterien), die direkt dem Myelom zugeordnet werden müssen	
Smoldering multiples Myelom (asymptomatisches multiples Myelom)	Beide Kriterien müssen erfüllt sein.
▲ monoklonales Paraprotein (IgA oder IgG) ≥ 30 g/l und/oder Anteil an klonalen Plasmazellen im Knochenmark ≥ 10%	
▲ Fehlen von Endorganschäden (CRAB*-Kriterien), die direkt dem Myelom zugeordnet werden müssen	
Symptomatisches multiples Myelom	Alle drei Kriterien müssen erfüllt sein.
▲ klonale Plasmazellen im Knochenmark ≥ 10%	
▲ Endorganschäden, die direkt dem Myelom zugeordnet werden müssen:	
Hyperkalzämie ≥ 2,87 μmol/l	
Niereninsuffizienz über 176 μmol/l	
Anämie: Hämoglobin über 20 g/l unter der unteren Limite oder unter 10 g/dl	
Knochenläsionen: lytische Läsionen, schwere Osteoporose oder pathologische Frakturen	
▲ Präsenz eines monoklonalen Paraproteins im Serum oder Urin (ausser bei nicht sekretorischem Myelom)	

*CRAB: Hypercalzämie, renale Insuffizienz, Anämie, Bone-(Knochen)-Läsionen

Tabelle 2:

Untersuchungen in der Differenzialdiagnostik des multiplen Myeloms

Ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung
Differenzialblutbild mit manueller Differenzierung
Chemische Blutwerte, insbesondere Kalzium, Kreatinin, LDH, Albumin und β2-Mikroglobulin
Serum-Proteinelektrophorese, Immundefixation und falls verfügbar freie Leichtketten aus dem Serum
Quantifizierung der Serumimmunglobuline
24-h-Urin-Sammlung mit Elektrophorese und Immundefixation und allenfalls Kreatinin-Clearance
Knochenmarkbiopsie und -aspirat
Zytogenetik (Metaphasen und FISH)
Konventionelle radiologische Darstellung von Wirbelsäule, Becken, Schädel, Humeri und Femora oder in einzelnen Fällen MRI; in der Schweiz wird anstelle der konventionellen Röntgenaufnahmen häufig ein Low-dose-Ganzkörper-Computertomogramm ohne Kontrastmittel durchgeführt.

zifisch IgE- oder IgD-Paraproteine zu suchen, da diese zum Teil in Routineverfahren nicht erfasst werden können.

Die Knochenmarkuntersuchung

Ist ein monoklonales Paraprotein gefunden oder besteht der Verdacht auf ein asekretorisches multiples Myelom, ist die Knochenmarkuntersuchung der nächste Schritt. Empfohlen ist die Entnahme eines Aspirats, eine Biopsie von Knochenmark, in einem Heparinröhrchen. Die Beurteilung des Aspirats ist der Goldstandard zur Beurteilung der Einzelmorphologie der Knochenmarkzellen (Dysplasiezeichen) und ist vor allem bei diffuser Vermehrung von Plasmazellen

zur Bestimmung des Infiltrationsgrades geeignet. In der immunhistochemischen Untersuchung der Biopsie kommt dagegen ein noduläres Befallmuster besser zur Darstellung. Liegt der Plasmazellenanteil im untersuchten Material über 10%, so kann mindestens die Diagnose eines «smoldering-Myeloms» gestellt werden. Aus dem in Heparin gelagerten Knochenmarkblut können ergänzende Untersuchungen (z.B. Zytogenetik, FISH, Flowzytometrie) vorgenommen werden. Bei einem Plasmazellenanteil < 10% und fehlenden klinischen Zeichen eines multiplen Myeloms (MGUS) ist die Wertigkeit von zytogenetischen oder FISH-Resultaten nicht gegeben und eine Be-

stimmung nicht empfohlen. Bei einem multiplen Myelom empfehlen die Experten die Durchführung einer konventionellen zytogenetischen Untersuchung sowie eine FISH-Untersuchung zur Risikostratifikation. Gleichzeitig halten sie fest, dass das Resultat der Risikostratifizierung zum jetzigen Zeitpunkt nicht über die Wahl der Therapie entscheidet.

Wir sind der Ansicht, dass im klinischen Alltag auf die Durchführung einer konventionellen zytogenetischen Untersuchung verzichtet werden darf, empfehlen jedoch die FISH-Untersuchung, welche folgende Aberrationen umfassen sollte: t(4;14), t(14;16) und del17p. In gewissen Situationen (z.B. sehr betagte Patienten, schwere Komorbiditäten) kann unseres Erachtens auch auf die FISH-Untersuchung verzichtet werden. Eine Flowzytometrie, welche ebenfalls mit dem Knochenmarkblut, gewonnen in einem Heparinröhrchen, durchgeführt werden kann, ist nur sinnvoll, wenn eine Therapie mit dem Ziel einer maximalen Plasmazellenreduktion geplant ist, da man mit dem Resultat vor allem eine minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) erfassen möchte.

Osteolysen

Für die radiologische Erfassung von Osteolysen sind nach wie vor eine konventionelle Röntgenaufnahme des Schädels (pa/seitlich) und pa-Aufnahmen von beiden Humeri, des Thorax, der gesamten Wirbelsäule, des Beckens und beider Femora empfohlen. Die Sensitivität für den Nachweis von Osteolysen kann verbessert werden mit der Durchführung einer Low-dose-Computertomografie (CT) des Skeletts ohne Kontrastmittel. Ein MRI der Knochen wird vor allem bei solitären Plasmozytomen und bei Smoldering-Myelomen empfohlen, um okkulte Läsionen zu finden. Zweifellos ist das MRI die beste Untersuchung bei neurologischen Ausfällen, die zum Beispiel bei pathologischen Frakturen der Wirbelsäule auftreten können. Die Wertigkeit des PET-CT in der Abklärung des multiplen Myeloms ist noch nicht definitiv geklärt.

Zusätzliche Abklärungen

Zusätzliche Abklärungen sind abhängig vom klinischen Kontext. Bei der Suche nach Amyloid ist eine Bauchfettaspiration empfohlen. Eine Echokardiografie

Tabelle 3: **Faktoren von prognostischer Bedeutung bei multiplem Myelom**

Prognostische Faktoren	Initial	Rezidiv
Serumalbumin und β 2-Mikroglobulin (für ISS)	ja	nein
FISH aus Plasmazellen für: t(4;14), t(14;16), del17p	ja	nur, falls initial negativ
LDH	ja	ja
Immunglobulin A	ja	nein
Histologie: plasmoblastisch	ja	ja
Durie-Salmon-Stadium	ja	ja
Zusätzliche Untersuchungen für die Risikostratifizierung		
Zytogenetik	ja	falls initial Low Risk
Genexpressionsprofil	noch nicht Standard	
Labeling Index	noch nicht Standard	
MRI/PET	nur situationsabhängig	
DNA-Kopiennummer mit CGH/SNP-Array	noch nicht Standard	

ist bei Verdacht auf eine kardiale AL-Amyloidose die Untersuchung der Wahl. Eine Nierenbiopsie oder genauere neurologische Untersuchungen können im Einzelfall ebenfalls indiziert sein.

Die Nachkontrolluntersuchung konzentriert sich auf den Verlauf des Paraproteins. Je nach Situation sollten daher bei der Nachkontrolle die Serum-Protein-Elektrophorese, die freien Leichtketten im Serum oder in seltenen Fällen die Quantifizierung des Paraproteins im Urin bestimmt werden. Neben dem Blutbild und der Nierenfunktion ergeben sich die zu bestimmenden Parameter aus der Art der Therapie (Kontrolle von allfälligen Nebenwirkungen der Therapie). Eine Knochenmarkpunktion (Aspirat und Biopsie) ist notwendig, um eine komplette Remission zu dokumentieren.

Bei Patienten mit einem initial guten oder Standardrisiko wird empfohlen, im Rezidiv nach Hochrisikomerkmale (insbes. FISH) zu suchen – dies hauptsächlich aus prognostischen Gründen.

Prognose

Während ein Grossteil der Untersuchungsergebnisse der Sicherung der Diagnose, der Überwachung der Ausdehnung der Krankheit und von deren Begleitphänomenen dient, sind andere von prognostischem Nutzen. Die Experten betonen in der Publikation, dass aufgrund von prognostischen Faktoren zum heutigen Zeitpunkt noch nicht die Indikation für eine bestimmte Therapie gestellt werden kann. Diese Vorgehensweise wird nicht allgemein geteilt, so propagieren beispielsweise Vertreter der Mayo-Klinik ein risikoadaptiertes therapeutisches Vorgehen (mSMART; www.msmaart.org). Angaben zur Prognose werden vom Patienten verständlicherweise oft gewünscht. Bei der rasanten Entwicklung der Therapie des multiplen Myeloms können einzelne prognostische Faktoren an Bedeutung verli-

ren und neue dazukommen. Auch die Methoden zur Bestimmung dieser Faktoren erfahren Neuerungen und sind bei der Interpretation der Resultate zu beachten. Die verschiedenen Faktoren von prognostischer Bedeutung sind in *Tabelle 3* zusammengefasst.

ISS-Stadien-Einteilung

Die ISS-Stadien-Einteilung ist nach wie vor ein einfacher und prognostisch wertvoller Parameter. Allerdings wurde diese nur bei Diagnose und nicht im Rezidiv validiert. Die ältere, von Durie und Salmon entwickelte Stadieneinteilung korreliert mit der Menge an pathologischen Plasmazellen und stellt weniger einen effektiven prognostischen Faktor dar. Mit der Bestimmung des Durie-Salmon-Stadiums kann man die Ausdehnung der Krankheit bei Diagnose wie auch im Rezidiv einfach darstellen. LDH, Immunglobulin A und plasmoblastische Morphologie sind Faktoren, die einfach zu ermitteln sind und die in einzelnen Arbeiten auf ein ungünstiges Behandlungsergebnis hinwiesen. Sie sind aber als Einzelfaktoren zu wenig untersucht, als dass sie gesichert auf ein aggressives oder therapierefraktäres Verhalten der Krankheit hinweisen würden.

Wichtig sind dagegen die in konventioneller Zytogenetik oder im FISH bestimmten genetischen Veränderungen. Hier erwiesen sich in verschiedenen Untersuchungen die Veränderungen t(4;14), t(14;16), del17p als prognostisch ungünstig. Mit FISH werden diese spezifisch gesucht, wohingegen die konventionelle Zytogenetik eine gesamte Übersicht über genetische Veränderungen zeigt, mit jedoch geringerer Sensitivität für kleine Läsionen. Die FISH-Analyse sollte nur an der klonalen Population durchgeführt werden und als Prozent der Zellen mit der gesuchten Läsion im Verhältnis zu den Myelomzellen ohne die spezifi-

sche Läsion angegeben werden. Vor allem bei der 17p-Deletion existieren Daten, die erst von einer Signifikanz des Befundes ab einem Befall von 60% ausgehen.

Mutationen

Während die Mutationen t(4;14), t(14;16), del17p für einen schlechteren Verlauf sprechen, sind del13 oder 13q- im FISH ohne zusätzliche Aberrationen nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert. 1q+ oder del11p wurden vereinzelt mit ungünstiger Prognose verbunden. Die Daten gelten aber noch nicht als genügend validiert. Gleiches gilt für die Mutation t(11;14) bezüglich positiven Outcomes.

Weitere Faktoren

Es wurde berichtet, dass ein gutes Ansprechen der Myelomherde in MRI- oder PET-Untersuchungen mit einem günstigen Verlauf korreliert. Diese Resultate sind aber noch nicht in grossen Studien bestätigt worden.

Genexpressionsstudien sind ebenfalls vielversprechende Techniken, die aber zurzeit ungenügend verfügbar und noch nicht so standardisiert sind, dass eine breite Anwendbarkeit möglich ist. Ihre Anwendung ist daher auf Studien beschränkt und hat noch keinen Eingang in die tägliche Praxis gefunden.

Diese Konsensusempfehlungen, insbesondere zur standardisierten Abklärung und einheitlichen Beurteilung des Ansprechens sowie zur Art und Weise, und auch die Veröffentlichung von Resultaten von klinischen Studien bei Myelompatienten sind sehr zu begrüssen. ▲

Dr. med. Christian Taverna
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: christian.taverna@stgag.ch

und
Dr. med. Rudolf Benz
Abteilung Hämatologie und Onkologie
Kantonsspital Münsterlingen
8596 Münsterlingen

Quellen:

1. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B et al.: Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trial: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117: 4691-4695.
2. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL et al.: Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood* 2011; 117: 4696-4700.
3. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP et al.: Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011; 117: 4701-4705.