

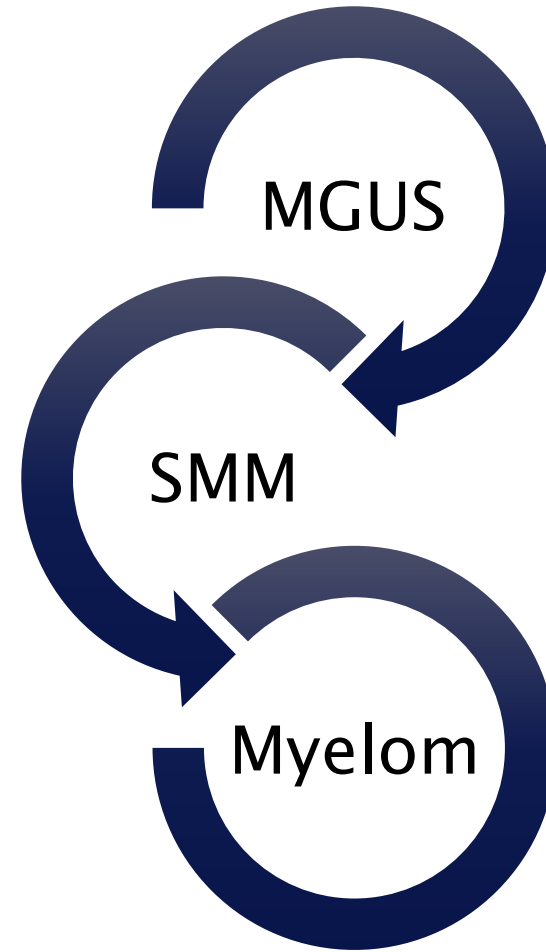
Diagnostik bei Plasmazellerkrankungen

Maria-Theresa Krauth

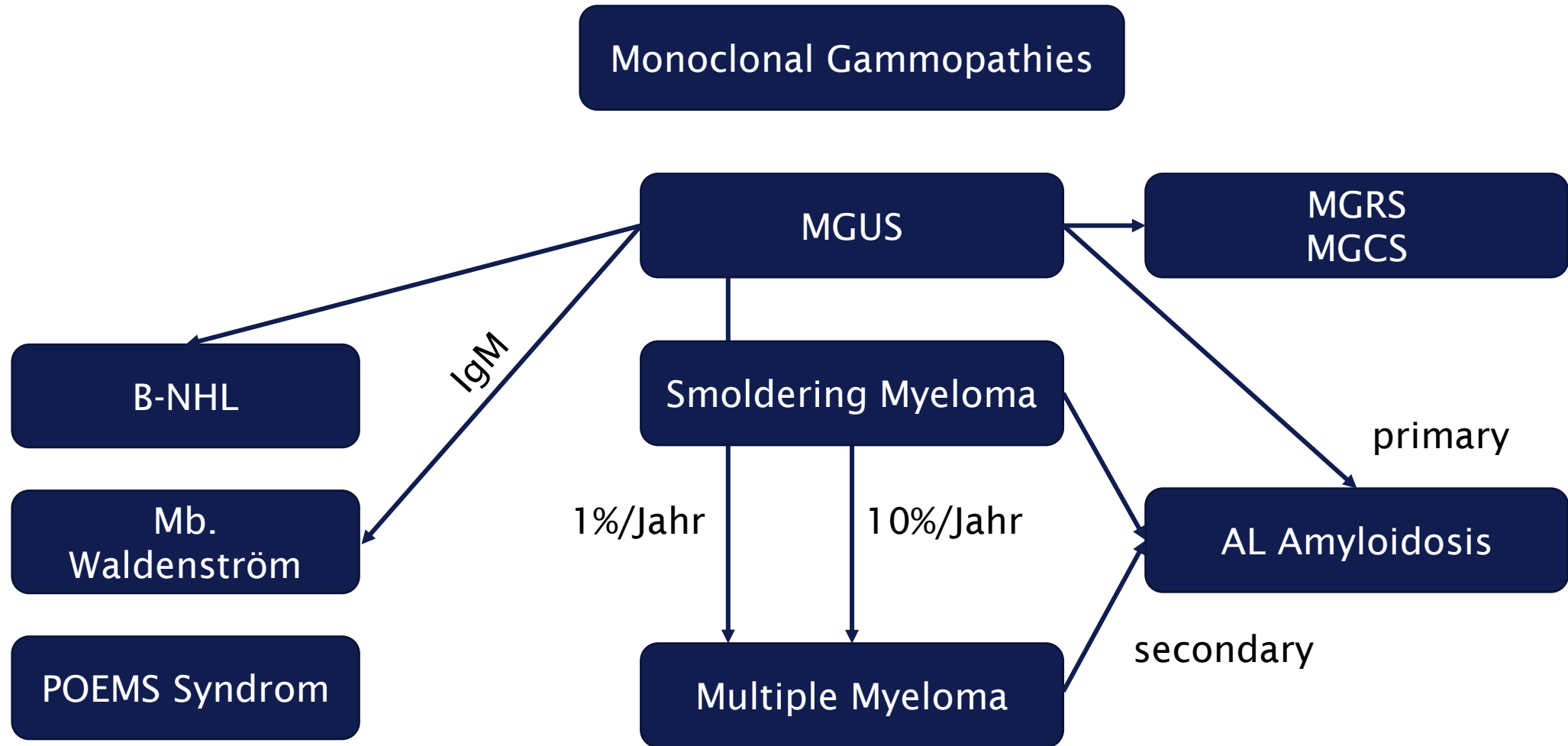
Innere Medizin I

Abteilung Hämatologie & Hämostaseologie

Medizinische Universität Wien



Plasmazellerkrankungen



MGUS - monoklonale Gammopathie unspezifischer Signifikanz

- MGUS - die Prävalenz liegt (in Deutschland) in der Altersgruppe zwischen dem 45. und 75. Lebensjahr **bei 3,5%**
- Das Risiko einer Progression in ein behandlungsbedürftiges MM oder eine andere lymphoproliferative Erkrankung beträgt **etwa 1% pro Jahr**

„oft Zufallsbefund“

Diagnostische Kriterien:

- M-Protein < 3 g/dL
- Klonale Plasmazellen im BM < 10%
- **Kein Endorganschaden**

Kyle RA and IMWG: Leukemia 2010;24,1121-1127.

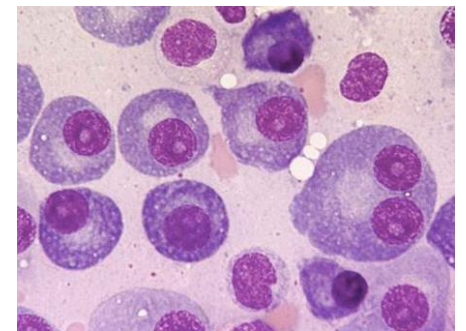
SMM – Smoldering Myeloma

- SMM ist definiert durch das Vorhandensein eines **monoklonalen (M) Proteins** von **≥ 3 g/dL** und/oder **$\geq 10\%$ klonalen Plasmazellen (PCs) im Knochenmark (BMPCs)** **ohne Hinweis auf Endorganschaden** (CRAB Kriterien) oder andere myeloma-defining events (MDE).
- **Zwischenstadium** MGUS und MM, Smoldering → „schwelend“
 - Risiko einer Progression beträgt 10% innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung
 - Unterschiedliche Methoden zur Risikostratifizierung publiziert (z.B. Mayo Clinic, PETHEMA Group)
 - Risikofaktoren für Progression: Ausmaß des M-Proteins, FLC-Ratio, Immunoparese, zirkulierende PZ, PZ-Anteil im KM, Immunphänotyp, Zytogenetik

Kyle RA and IMWG: Leukemia 2010;24,1121-1127.
Rajkumar SV et al. Lancet Oncol. 2014;15:e538-e548.

MM - Multiples Myelom

- Das MM ist nach wie vor eine **unheilbare Erkrankung**.
- Beim MM handelt es sich um eine von **monoklonalen Plasmazellen** ausgehende **maligne hämatologische Systemerkrankung**, welche meist ältere Patienten betrifft (median ca. **70 Jahre**) und sich durch den Nachweis von **monoklonalen Immunglobulinen** im **Serum und/oder Urin** auszeichnet.
- Das Multiple Myelom macht weltweit etwa **1 %** aller Krebserkrankungen und **10–15 %** aller hämatologischen Neoplasien aus.
- Inzidenz (Europa): **5,4 Erkrankungen/100.000** (Männer),
3,7 Erkrankungen/100.000 (Frauen)
- Höhere Inzidenz bei Afrikanern (2:1)



Updated IMWG Criteria for Diagnosis of Multiple Myeloma

MGUS

- M protein < 3 g/dL
- Clonal plasma cells in BM < 10%
- No myeloma-defining events

Smoldering Myeloma

- M protein \geq 3 g/dL (serum) or \geq 500 mg/24 hrs (urine)
- Clonal plasma cells in BM \geq 10% to 60%
- No myeloma-defining events

Multiple Myeloma

- Underlying plasma cell proliferative disorder
- AND 1 or more myeloma-defining events
- \geq 1 CRAB* feature
- Clonal plasma cells in BM \geq 60%
- Serum free light-chain ratio \geq 100
- > 1 MRI focal lesion

***C**: Calcium elevation (> 11 mg/dL or > 1 mg/dL higher than ULN)

R: Renal insufficiency (CrCl < 40 mL/min or serum creatinine > 2 mg/dL)

A: Anemia (Hb < 10 g/dL or 2 g/dL < normal)

B: Bone disease (\geq 1 lytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET/CT)

Rajkumar SV et al. Lancet Oncol. 2014;15:e538-e548.

Endorgan Schaden

(= Myeloma Defining Events, seit 2014)

CRAB Kriterien

SLIM-CRAB

CRAB - IMWG-Kriterien 2014

- **Calcium elevation**

Corrected serum calcium $>0,25\text{mmol/l}$ above ULN or **$>2,75\text{mmol/l}$**

- **Renal insufficiency**

Serum Creatinin **$>177\mu\text{mol/l}$ or $> 2\text{mg/dl}$ or Creatinin Clearance $<40\text{ ml/min}$**

- **Anemia**

Hemoglobin 2g/dl $<$ LLN or **Hb $< 10\text{g/dl}$**

- **Bone lesions**

≥ 1 Lytic lesions detected with skeletal radiography or CT or PET-CT

Mögliche andere Faktoren außer CRAB?

→ **SLIM** CRAB (IMWG 2014)

CRAB + Plasmazellinfiltration im Knochenmark ($\geq 60\%$ /**s**ixty)

Ratio der freien Leichtketten (≥ 100 , Serum free **l**ight chains)

> 1 fokale Läsion im **M**RT (> als 5mm)

Rajkumar SV et al. Lancet Oncol. 2014;15:e538-e548.

FLC-Ratio

- Die FLC-Ratio ≥ 100 ist ein Marker, der mit einer hohen Progressionswahrscheinlichkeit innerhalb von 2 Jahren assoziiert ist.

→ Rajkumar SV, Kyle RA. Nature reviews. Clinical oncology. 2013;10:554-555.

- Die involvierte/nicht-involvierte FLC- Ratio ≥ 100 weist auf eine unmittelbar bevorstehende Progression zum MM hin. Bei SMM- Patienten mit einer FLC-Ratio ≥ 100 zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt die Progression zum MM nach 2 Jahren bei 72% und nach 3 Jahren bei 87%.

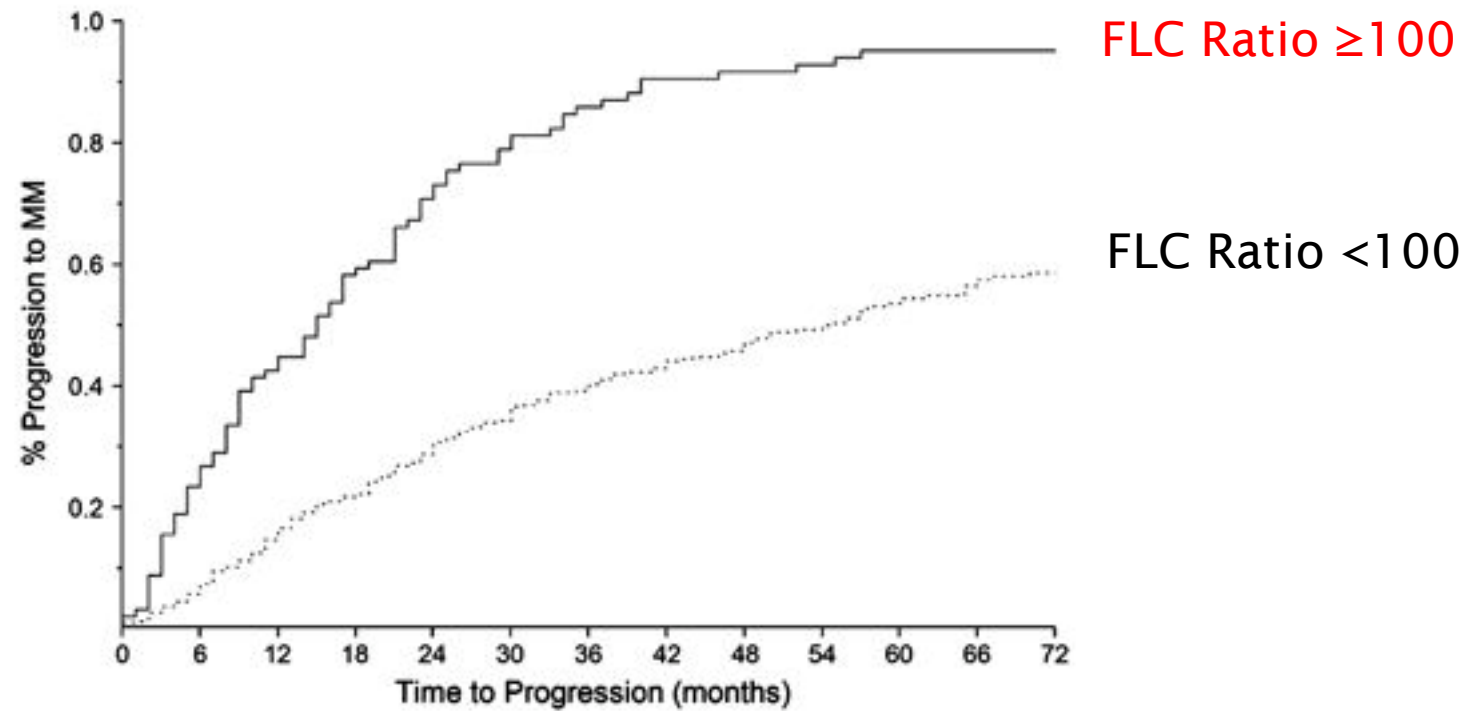
→ Larsen JT et al. Leukemia. 2013;27(4):941-946.

- Eine involvierte/nicht-involvierte FLC-Ratio ≥ 100 oder eine Infiltration von klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$ identifiziert eine Hochrisikogruppe von SMM-Patienten, für die eine frühe Therapie erwogen werden sollte.

→ Kastritis et al. Leukemia. 2013;27(4):947- 953.

FLC-Ratio

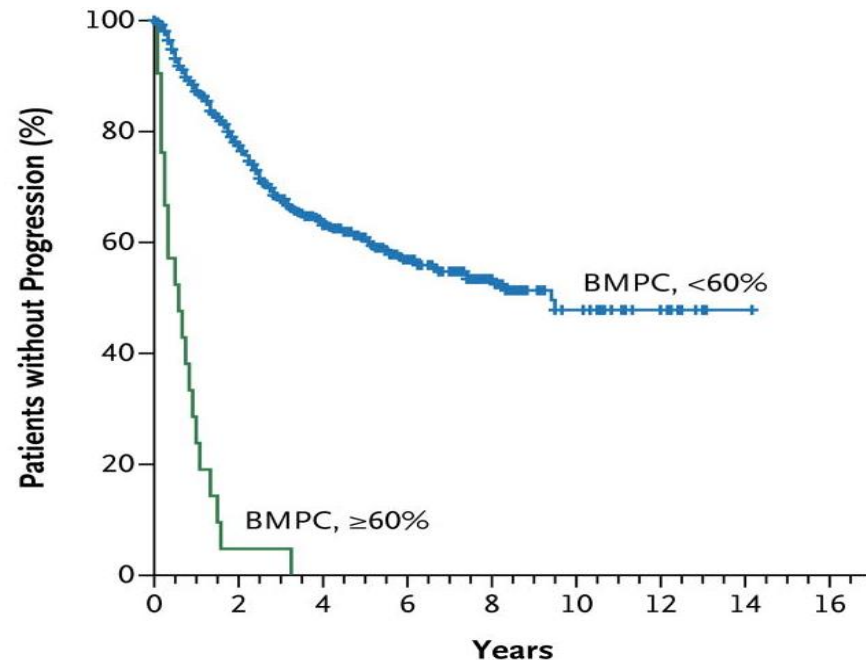
FLC Ratio ≥ 100 und Risiko der Progression zu einem behandlungsbedürftigen Myelom



Larsen JT et al. Leukemia. 2013;27(4):941-946.

Knochenmarksinfiltration

- Retrospektive Analyse der Knochenmarksinfiltration bei 655 Patienten mit SMM.
- 3% der Patienten hatten $\geq 60\%$ Knochenmarksinfiltration.
- 95% dieser Patienten progredierten zum MM innerhalb von 2 Jahren (mittlere Progressionszeit 7 Monate).



Rajkumar SV et al. N. Engl. J Med. 2011;365(5):474-475.

MRT

- Ermittlung der prognostischen Signifikanz wb-MRT (wholebody-MRI) an 149 Patienten mit SMM:

28% der Patienten zeigten mindestens eine fokale Läsion (1-20)

>1 fokale Läsion war mit einem signifikant kürzerem PFS (progression free survival) und einer mittleren TTP (time to progression) von 13 Monaten assoziiert

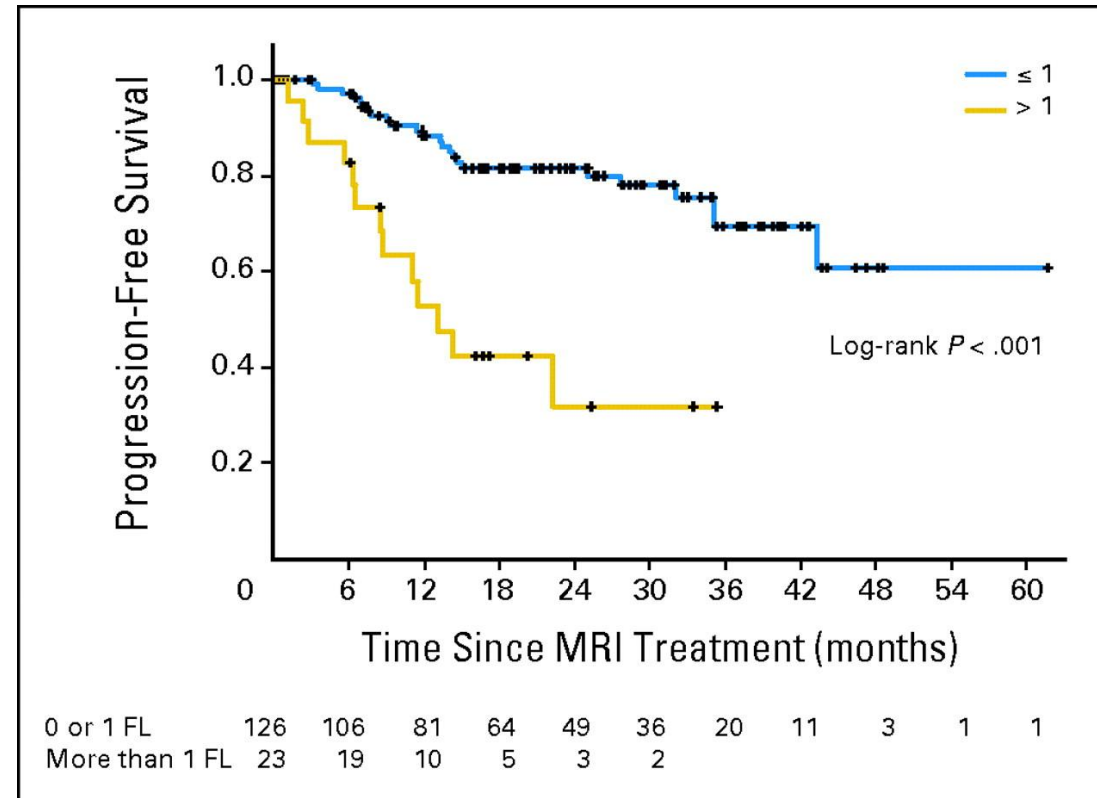
Hillengass J et al. JCO 2010;28:1606-1610.

- 14% von 65 SMM-Patienten hatten > 1 fokale Läsion (MRT) und eine Progression < 15 Monate (median)

Patienten mit ≤ 1 fokalen Läsion progredierten erst nach mehr als 5 Jahren

Kastritis et al. Leukemia. 2014 Dec;28:2402-3.

MRT - ≤ 1 versus > 1 Läsion



Hillengass J et al. JCO 2010;28:1606-1610.

Diagnostisches Work-up

Anamnese

Körperliche Untersuchung/klinisch physikalischer Status

Typische Symptome:

- Knochenschmerzen (40-70%)
- Fatigue (20-60%)
- Gesteigerte Infektneigung (10-20%)
- Unklarer Gewichtsverlust (10-15%)
- Schäumender Urin
- Polyneuropathie
- Venöse Thrombembolien
- Unklare Blutungsneigung

Diagnostisches Work-up - Serum und Harn

- Blutbild einschließlich Differentialblutbild
- Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium)
- Nierenfunktionsparameter (Kreatinin inkl. errechneter GFR, Harnstoff)
- Gesamteiweiß und Albumin im Serum
- Serumprotein-Elektrophorese (SPE) mit Bestimmung des M-Gradienten
- Immunfixation im Serum und Harn
- Quantitative Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) im Serum
- Quantitative freie Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum inkl. deren Ratio
- (Spontan-Harn oder) 24 h-Sammelharn zur Quantifizierung der Eiweißausscheidung und zur Quantifizierung der Leichtkettenausscheidung
- LDH, β 2-Mikroglobulin im Serum
- proBNP, (TnT)

Angelehnt an 2018 updated Onkopedia Guidelines sowie
IMWG 2014 Diagnostik-Kriterien: Rajkumar SV et al. Lancet Oncol. 2014;15:e538-e548
Palladini G, Merlini G. Blood 2016 Jul 14;128(2):159-68.

Diagnostisches Work-up - Knochenmark

- Knochenmarksaspiration und Stanzbiopsie
 - Morphologische Beurteilung, Immunhistochemie zum Monoklonalitätsnachweis
 - Quantifizierung der Plasmazellzahl, % Infiltrationsdichte
 - Bestimmung eines ev. aberranten Immunphänotyps (FACS)
 - (Konventionelle Zytogenetik sowie FISH (fluorescence in situ hybridisation))
-
- **Amyloidose-Ausschluss** mittels Kongorot Färbung

Angelehnt an 2018 updated Onkopedia Guidelines sowie
IMWG 2014 Diagnostik-Kriterien: Rajkumar SV et al. Lancet Oncol. 2014;15:e538-e548
Palladini G, Merlini G. Blood 2016 Jul 14;128(2):159-68.

Diagnostisches Work-up - Endorganschaden

- Bei **Proteinverlust > 0,5g im 24h Harn** - Nierenbiopsie empfohlen
(Amyloidose, light-chain deposition disease, CAST-Nephropathie etc...)
- Bei **proBNP > 332 ng/L** - Herzecho, Herz-MRT, ggf. Herz-biopsie
(Amyloidose - Diagnostik) in Erwägung ziehen

Angelehnt an IMWG 2014 Diagnostik-Kriterien: Rajkumar SV et al. Lancet Oncol. 2014;15:e538-e548
Palladini G, Merlini G. Blood 2016 Jul 14;128(2):159-68.

Diagnostisches Work-up - Bildgebung

- (Ganzkörper-Skelettröntgen) - **OUT!**
- **Low-dose Ganzkörper-CT** (auch ohne KM): Detektion von Osteolysen
Stabilitätsbeurteilung
- **MRT der WS und Becken:** diffuse KM-Infiltration, extramedulläre
Manifestationen
- **PET-CT oder PET-MRT:** wird vermutlich Standard!
- **Amyloidose-Diagnostik:** DPD-Scan, Herz-Echo, Herz-MRT, etc.

Angelehnt an 2018 updated Onkopedia Guidelines sowie
IMWG 2014 Diagnostik-Kriterien: Rajkumar SV et al. Lancet Oncol. 2014;15:e538-e548
Palladini G, Merlini G. Blood 2016 Jul 14;128(2):159-68.

M-Protein im Blut/Harn

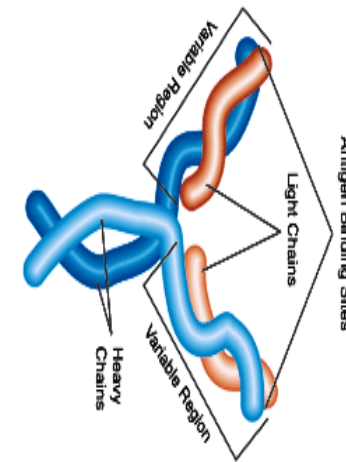


Was ist ein „Paraprotein“?

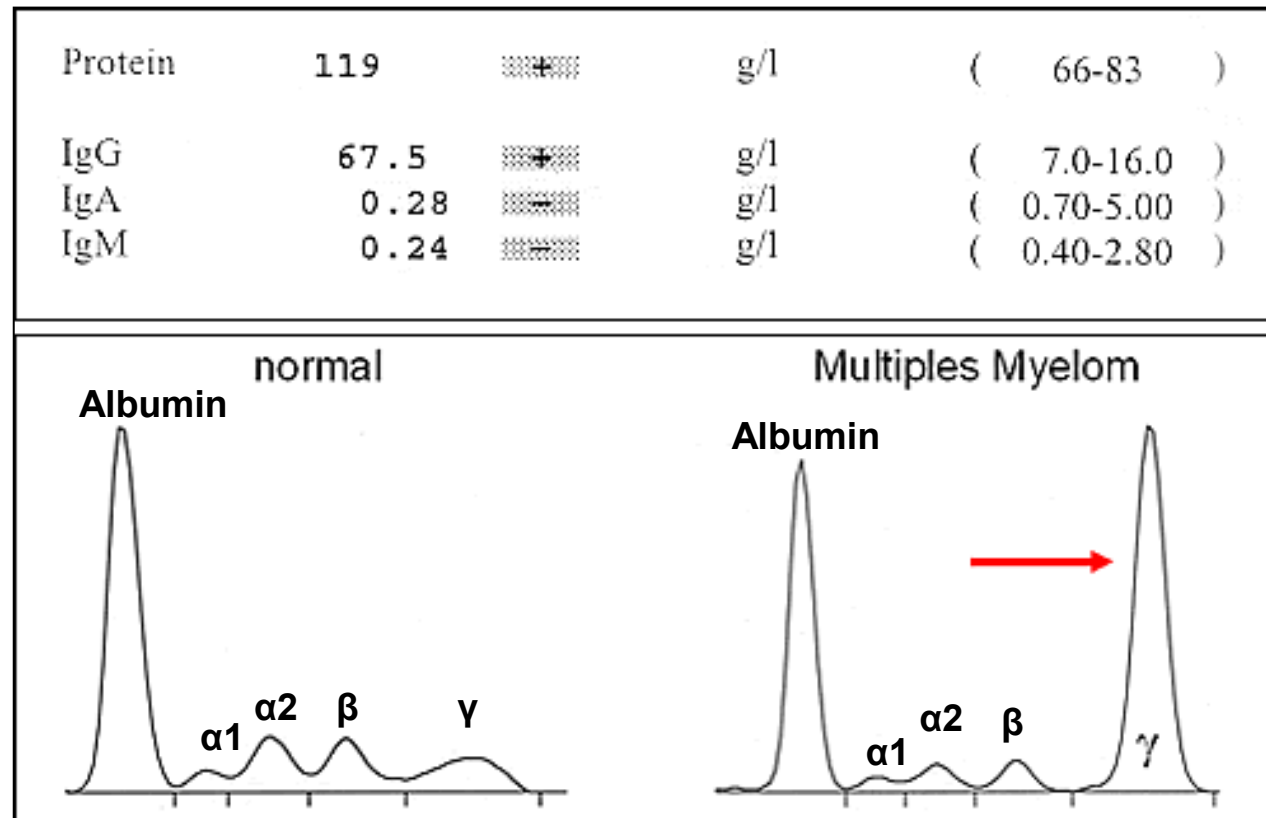
- Vorhandensein eines **abnormalen Immunglobulins** oder Teil eines Immunglobulins:

Leichtketten im Blut oder Harn

- Typischerweise produziert von einer **klonalen** von B-Zellen/Plasmazellen

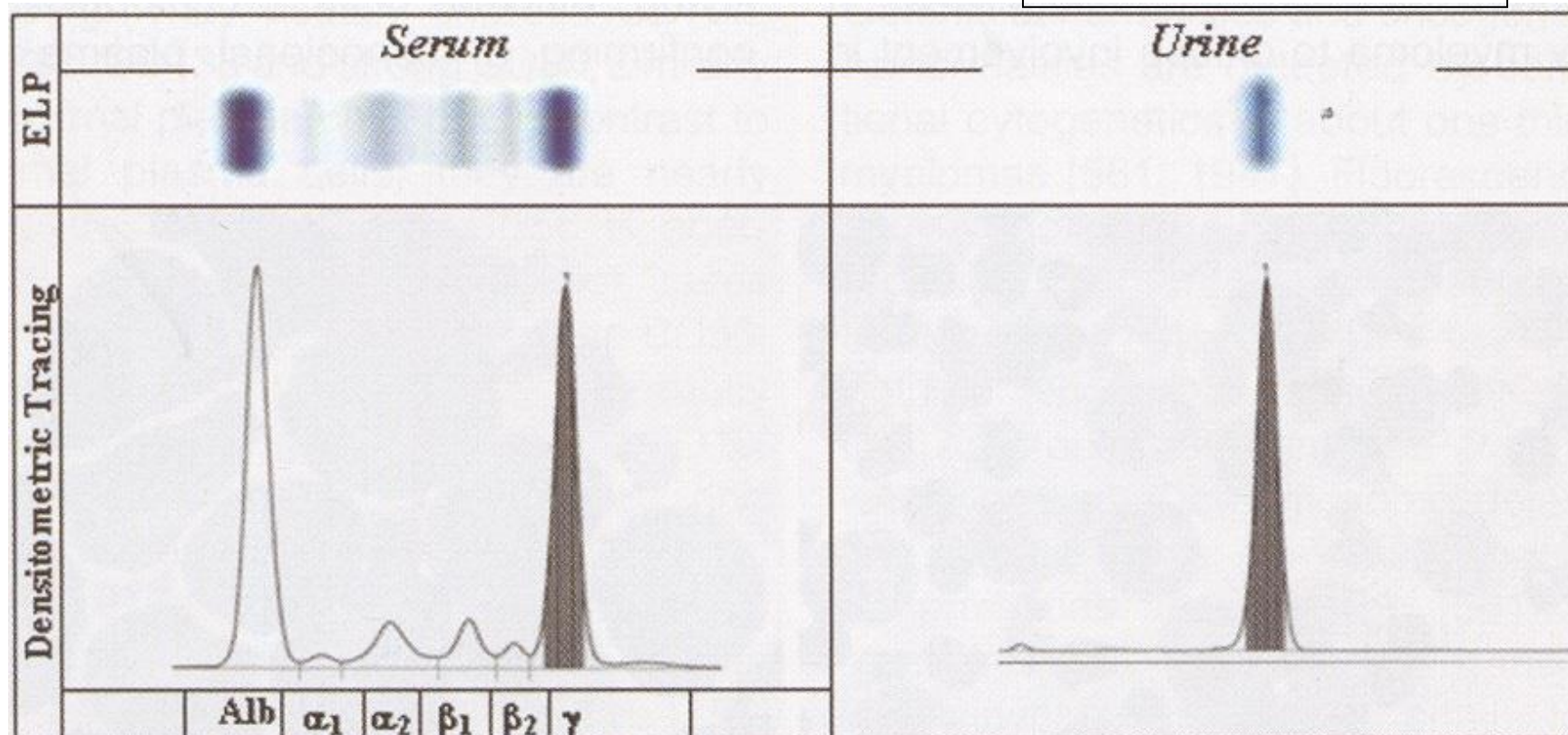


Serum-Elektrophorese



Elektrophorese & Immunfixation im Serum & Harn

Freie Leichtketten i. H.
= Bence-Jones Protein



Fallbeispiel #1 - IgG Paraprotein

Klinische Chemie

Eiweiß, gesamt	↑	134.1	66 - 83	g/l
Albumin	↓	32.3	35 - 52	g/l

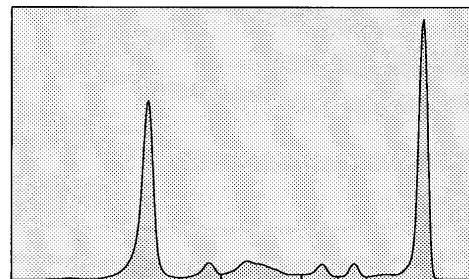
Immunologie

> Freie Kappa Leichtketten Sie.		7.49	6.7 - 22.4	mg/l
> Freie Lambda Leichtketten Sie.	↓	6.54	8.3 - 27	mg/l
> Freie Leichtketten Kappa/Lambda Ratio Sie.		1.15	0.31 - 1.56	

IgG	↑	8100.0	700 - 1600	mg/dl
Ig Kappa - Kette	↑	418.0	170 - 370	mg/dl
Ig Lambda - Kette	↓	< 25	90 - 210	mg/dl
Kappa/Lambda Quotient	↑	>16.72	1.35 - 2.65	
Alpha 2-Makroglobulin	↓	93.6	130 - 300	mg/dl
IgA	↓	18.4	70 - 400	mg/dl
IgM	↓	15.4	40 - 230	mg/dl

ELEKTROPHORESE

Albumin	↓	29.1	55.8 - 66.1	%
Alpha 1	↓	2.5	2.9 - 4.9	%
Alpha 2	↓	6.3	7.1 - 11.8	%
Beta 1	↓	2.2	4.7 - 7.2	%
Beta 2	↓	1.5	3.2 - 6.5	%
Gamma	↑	58.4	11.1 - 18.8	%



Bande im Gammabereich

Immun-Fixation

s. Bef. v. 30.03.2012 (IgG-Lambda)

TUMORMARKER

Beta 2-Mikroglobulin	↑	5.13	1.09 - 2.53	mg/l
----------------------	---	------	-------------	------

Fallbeispiel #2 - Leichtkettenmyelom

Klinische Chemie

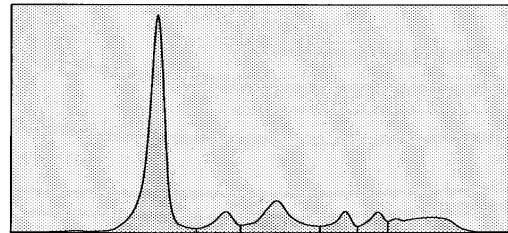
Eiweiß, gesamt	↓	62.2	66 - 83	g/l
Albumin		37.4	34 - 48	g/l

Immunologie

> Freie Kappa Leichtketten Sie.		12.40	6.7 - 22.4	mg/l
> Freie Lambda Leichtketten Sie.	↑	644.00	8.3 - 27	mg/l
> Freie Leichtketten Kappa/Lambda Ratio Sie.	↓	0.02	0.31 - 1.56	
IgG	↓	587.0	700 - 1600	mg/dl
IgA		110.0	70 - 400	mg/dl
IgM		142.0	40 - 230	mg/dl
Ig Kappa - Kette	↓	161.0	170 - 370	mg/dl
Ig Lambda - Kette		128.0	90 - 210	mg/dl
Kappa/Lambda Quotient	↓	1.26	1.35 - 2.65	

ELEKTROPHORESE

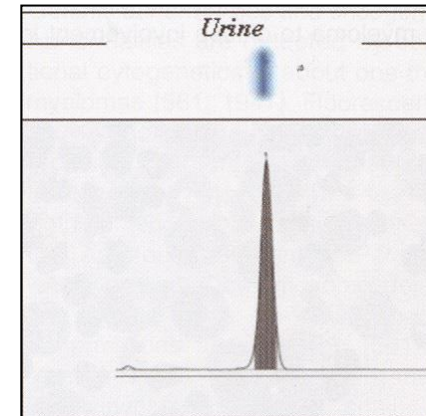
Albumin		56.2	55.8 - 66.1	%
Alpha 1	↑	6.4	2.9 - 4.9	%
Alpha 2	↑	15.1	7.1 - 11.8	%
Beta 1		5.4	4.7 - 7.2	%
Beta 2		5.1	3.2 - 6.5	%
Gamma		11.8	11.1 - 18.8	%



Bande nicht auszuschliessen

Immun-Fixation
TUMORMARKER
IgM-Lambda und freie Lambdakette
Beta 2-Microglobulin

↑ 4.39 1.09 - 2.53 mg/l



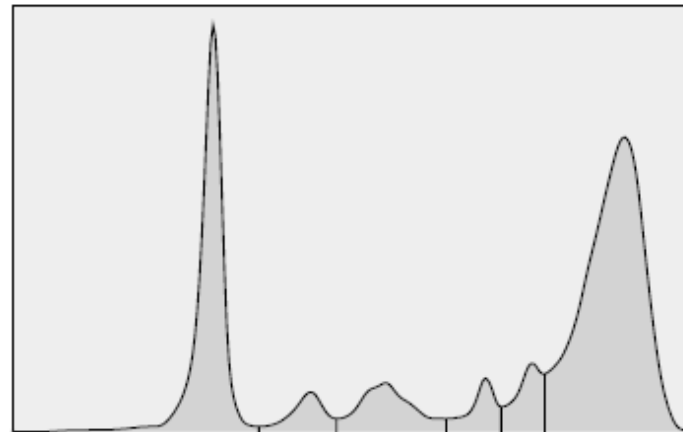
Polyklonale Hypergammoglobulinämie 86a bei RSV-Infektion und Protein-Krea-Ratio von 339 mg/g, Krea normal

Klinische Chemie

Hämolyseindex		0		
Eiweiß, gesamt	↑	91.6	64 - 83	g/L
Albumin	↓	24.8	35 - 52	g/L

Immunologie

> Freie Kappa Leichtketten Sie.	↑	172.00	6.7 - 22.4	mg/L
> Freie Lambda Leichtketten Sie.	↑	131.00	8.3 - 27	mg/L
> Freie Leichtketten Kappa/Lambda Ratio Sie.		1.31	0.31 - 1.56	
IgG	↑	5090.0	700 - 1600	mg/dL
IgA	↑	590.0	70 - 400	mg/dL
IgM		195.0	40 - 230	mg/dL



Bande nicht auszuschliessen

- > **Immun-Fixation** **kein Hinweis auf Paraproteine**
Referenzbereich: *Kein Hinweis auf Paraproteine*

Wann kommt es zum Anstieg der Freien Leichtketten im Serum?

- Anstieg polyklonaler FLC

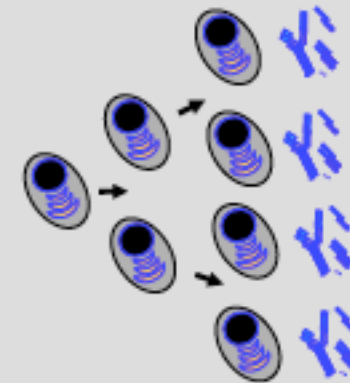
=> Bei Infektionen oder Autoimmunerkrankungen

=> bei Nierenerkrankungen



- Anstieg monoklonaler FLC

=> Beim Vorliegen monoklonaler Plasmazellen,
bei monoklonalen Gammopathien,
z.B. Multiples Myelom



Paraprotein - Verteilung

- „Klassisches“ Multiples Myelom - Immunglobulin und freie Leichtketten im Serum/Harn nachweisbar (77-81%)
- Leichtkettenmyelom - nur freie Leichtketten, kein monoklonales Immunglobulin (15-20%)
- Nicht-sekretorisches Myelom - weder monoklonales Immunglobulin noch freie Leichtketten nachweisbar (2-3%)

Knochenmarks-Biopsie

Knochenmark-Diagnose (+MRD)

Stanzbiopsie:

Morphologie, Quantifizierung der PZ (% Infiltratdichte)

Immunhistochemie und Bestätigung der Klonalität (Leichtkettenrestriktion, Cyklin D1 – Expression, etc.), Kongorot

Aspirat:

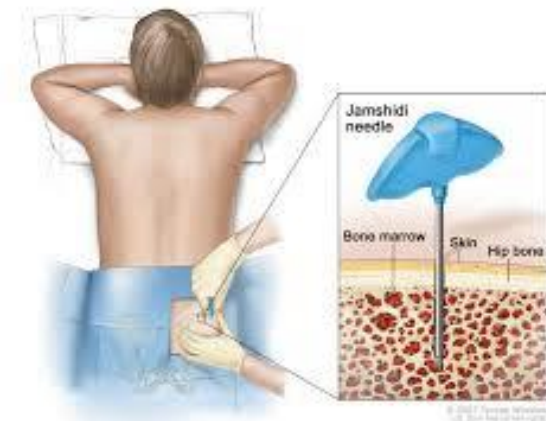
(Morphologie, PZ-Quantifizierung)

Immunphänotypisierung (aberranter Phänotyp)

(Zytogenetik/)**FISH** (CD138 angereicherte PZ)

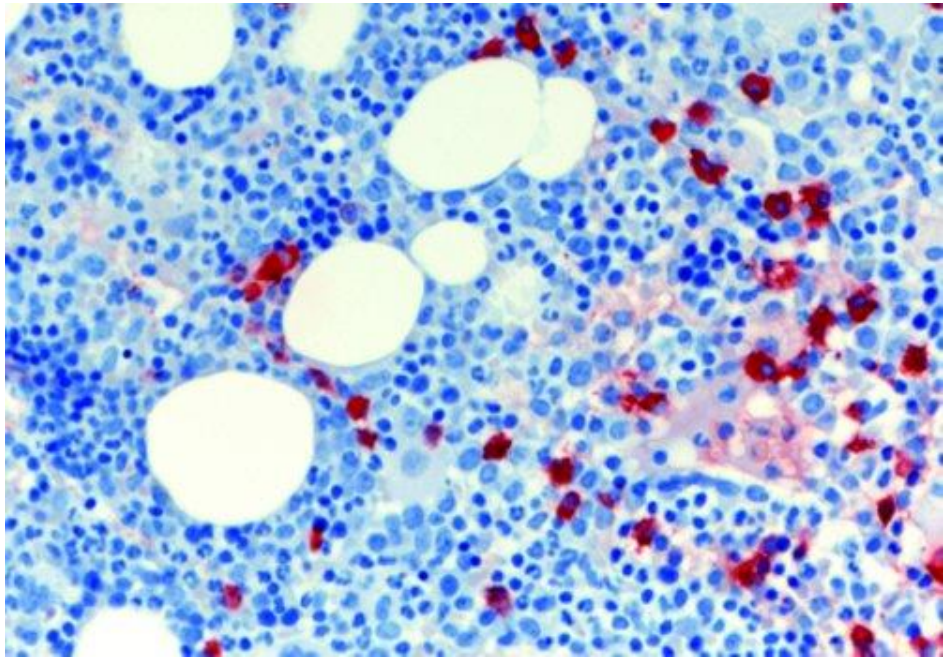
Molekulargenetische Untersuchungen

(bisher noch nicht Routine)

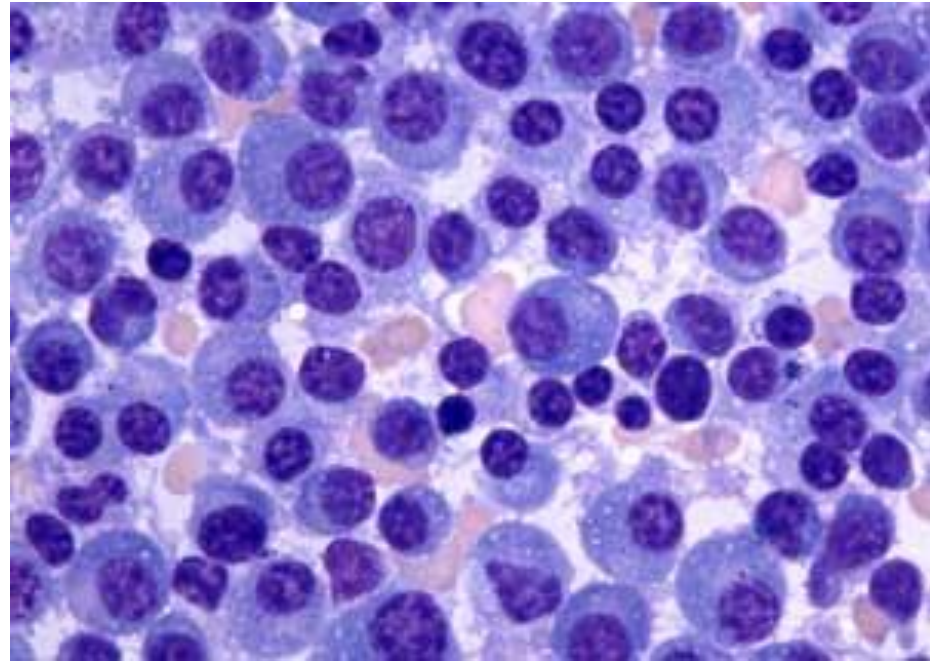


Quelle: haematologie labor mannheim

Plasmazelldichte - Infiltrationsgrad



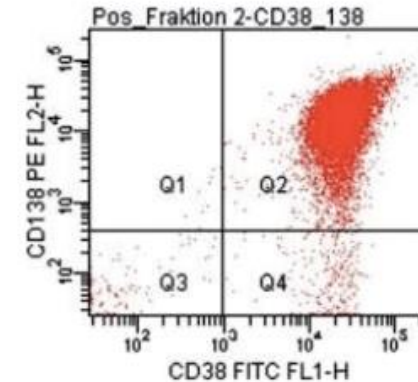
Wichtig: < 10% Plasmazellen im Knochenmark



Wichtig: \geq 60% Plasmazellen im Knochenmark

Immunphänotypisierung (FACS)

- Durchflusszytometrie ermöglicht die Differenzierung von malignen PZs und normalen PZs mithilfe der Bestimmung von unterschiedlichen Expressionsmustern von Oberflächenantigenen bzw. Markerprofilen
- Standard Marker:
CD38, CD19, CD56, CD45, and CD138
- Zusätzliche Marker: CD27, CD81, CD117



Mailankody S, et al. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:286-295.

Zytogenetik und FISH

- **Konventionelle Zytogenetik (Karyogramm)**
- **FISH** (**F**luoreszenz **i**n **s**itu **H**ybridisierung)
- **Molekulargenetik** (NGS, derzeit noch experimentell)

High Risk

- FISH[‡]
 - del(17p)
 - t(14;16)
 - t(14;20)
- GEP
 - High-risk signature

Intermediate Risk*

- FISH
 - t(4;14)[§]
 - 1q gain
- Complex karyotype
- Metaphase del(13q) or hypodiploidy
- High PC S-phase[¶]

Standard Risk*†

All others including:

- Trisomies
- t(11;14)^{||}
- t(6;14)

*A subset will be classified as high-risk by GEP.

†LDH > ULN and β_2 -M > 5.5 mg/L may indicate worse prognosis.

‡Trisomies may ameliorate.

§ Prognosis is worse when associated with high β_2 -M and anemia.

||t(11;14) may be associated with plasma cell leukemia.

¶Cutoffs vary.

Dispenzieri A, et al. Mayo Clin Proc. 2007;82:323-341.

Kumar SK, et al. Mayo Clin Proc. 2009;84:1095-1110.

Mikhael JR, et al. Mayo Clin Proc. 2013;88:360-376.

Hochrisiko

del(17p) [Sonneveld]
t(4;14) [Sonneveld]
t(14;16) [Sonneveld]

Standardrisiko

alle anderen

Darüber hinaus sind weitere Marker wie Hyperdiploidie (günstig), t(14:20) und ampl1q21 (ungünstig), andere genetische Aberrationen und auch Prognose-Scores auf der Basis von Genexpressionsprofilen prognostisch relevant aber derzeit nicht prädiktiv für eine spezifische Therapie.

Bildgebende Untersuchungen

Osteodestruktionen zum Diagnosezeitpunkt (anhand konventioneller Röntgenuntersuchungen)

- | | |
|--|--------|
| ▪ Osteoporose (ohne Osteolysen) | 6-16% |
| ▪ Osteolysen | 10-13% |
| ▪ Kombiniert (Osteolysen+Osteoporose)
und Frakturen | 57-78% |
| ▪ Keine ossären Manifestationen | 6-21% |

Bildgebung

- Ganzkörper-Röntgenübersicht - **OUT!**
- **IMWG 2014**: Bildgebung wurde um MRT, PET-CT, low dose-CT erweitert

„Zumindest eine dieser Bildgebungen sollte bei SMM -Verdacht oder solitärem Plasmozytom angewandt werden.“



„Auswahl ... hängt von der Verfügbarkeit und der klinischen Situation ab“

„One or more sites of osteolytic bone destruction of at least 5mm or more in size is required. Increased uptake on PET-CT is alone not adequate.“

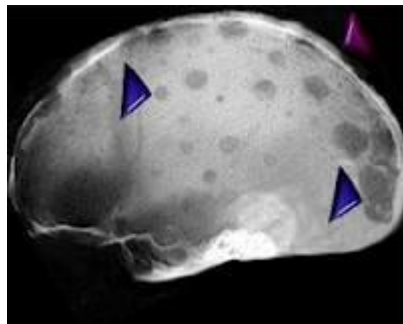
Rajkumar SV et al. Lancet Oncol. 2014;15:e538-e548.

Gesamtes Skelett Röntgen

Nur für Überblick geeignet - sehr geringe Sensivität!

Nur **große Osteolysen** oder **Frakturen** detektierbar

Strahlenbelastung vorhanden, aber gering



Computertomographie



Vorteil: Gute Auflösung, gute Stabilitätsbeurteilung

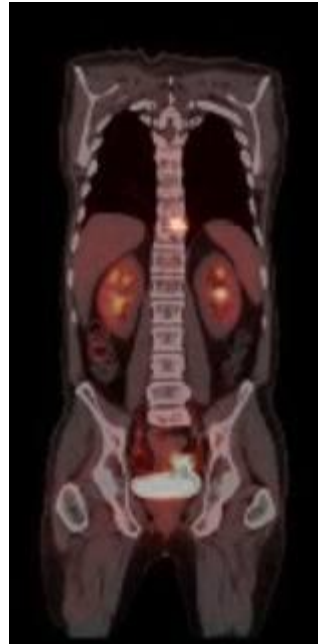
Nachteil: Strahlenbelastung **ACHTUNG: Kontrastmittel!**

Computertomographie

- Die low-Dose-Ganzkörper-Computertomographie (ohne Kontrastmittel) ist sehr gut geeignet zur Diagnostik von Osteolysen, Osteopenie sowie zur Stabilitätsbeurteilung.
- Low-dose CT ist der Projektionsradiographie („Pariser Schema“) hinsichtlich Sensitivität und Spezifität zur Detektion von Osteolysen überlegen.

Regelink JC, Minnema MC, Terpos E et al. Br J Haematol 162:50-61, 2013.
Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S et al. Blood Cancer J 25:e599, 2017.
Terpos E, Dimopoulos MA, Moulopoulos LA. Am Soc Clin Oncol Educ 35:e407-417, 2016.

FDG PET/CT



Differenzierung zwischen Osteolysen **mit** und
Osteolysen **ohne** pathologischer Aktivität

ACHTUNG: Strahlenbelastung + Kontrastmittel

FDG PET/CT

- Die Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) ist eine sensitive Methode zur Darstellung von Weichteilinfiltration/extramedullärer MM-Manifestationen und kann Informationen über das therapeutische Ansprechen liefern.
- Die aktualisierten IMWG Diagnosekriterien berücksichtigen PET-CT Läsionen im Rahmen der erweiterten CRAB Kriterien.

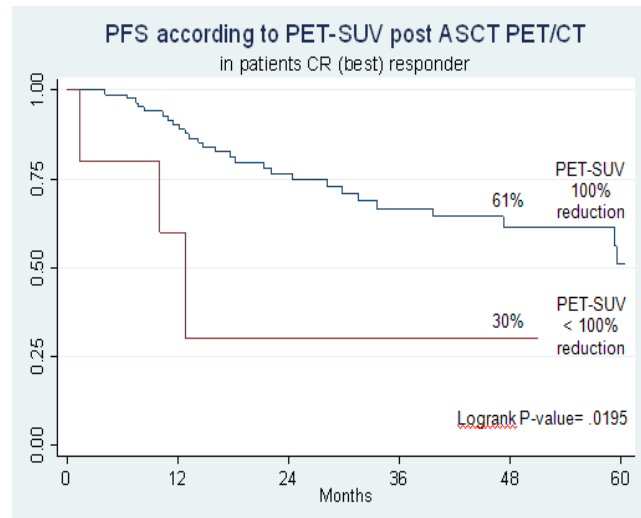
Raijmakers PG, Bravenboer N et al. EJNMMI Res 6:46, 2016.

Regelink JC, Raijmakers PG, Bravenboer N et al. EJNMMI Res 6:46, 2016. Cavo M, Terpos E, Nanni C. Lancet Oncol 18:e206-e217, 2017.

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. Lancet Oncol 15:e538-548, 2014.

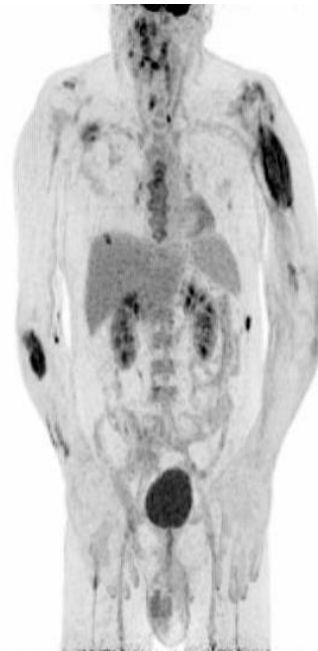
Predictive Value of PET/CT After Treatment in MM Patients: The Concept of PET CR

ASCT candidates (192 pts)

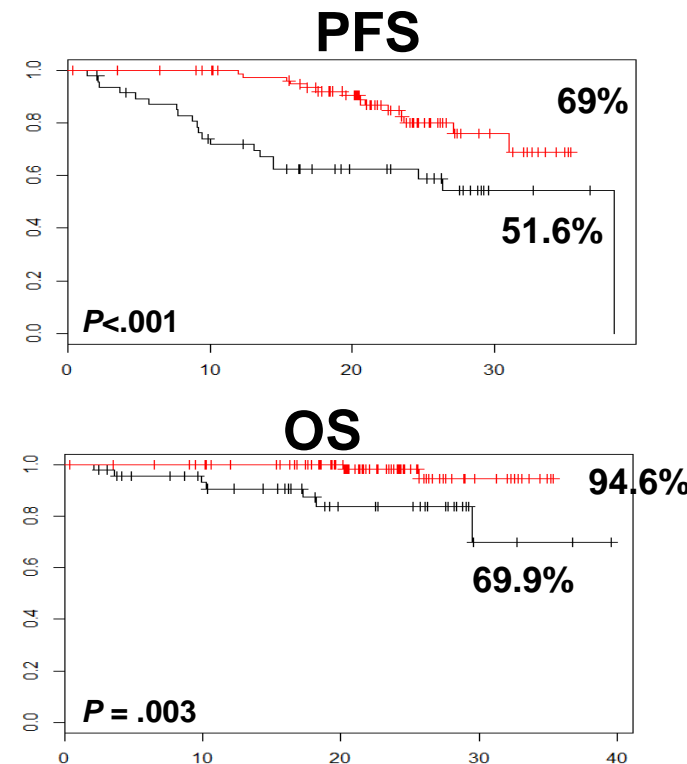


**3 months post-ASCT: Complete
FDG suppression on PET/CT
.....Longer PFS & OS**

Zamagni E, et al. *Blood*. 2011;118(23):5989-5995.

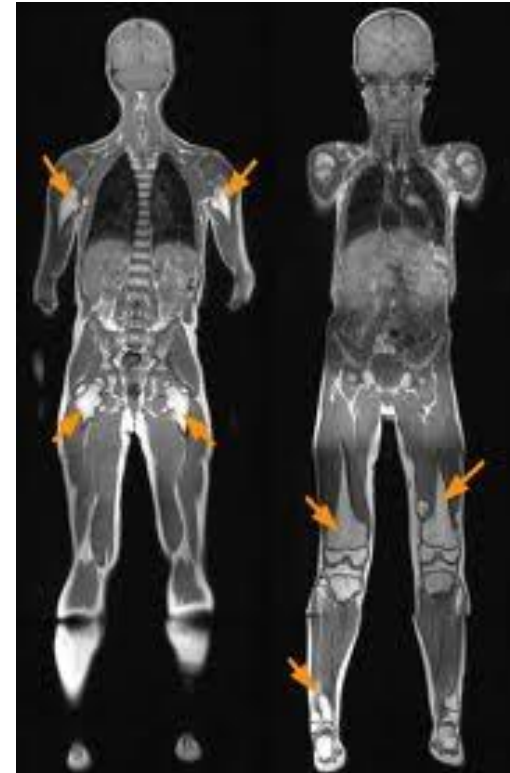


IFM 2009: PET-CT normalization before maintenance Impact on PFS and OS (62% normalized)



Moreau P, et al. *Blood*. 2015;126: Abstract 395.

Ganzkörper MRT



**Vorteil: Gute Weichteil-Darstellung, keine Strahlenbelastung
meist kein Kontrastmittel notwendig**

Nachteil: KEIN Metall, wenig Platz, lange Dauer!

Ganzkörper MRT

- Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist geeignet zur Diagnostik diffuser Knochenmarkinfiltration, fokaler Knochenherde sowie einzelner extramedullärer Manifestationen.
- Die aktualisierten IMWG Diagnosekriterien berücksichtigen fokale MRT Läsionen im Rahmen der erweiterten CRAB Kriterien und dienen zur Abgrenzung des „schwelenden“ Myeloms (smoldering myeloma).
- Das Ganzkörper MRT hat im Vergleich mit dem low dose CT eine höhere Sensitivität zum Nachweis von Myelom-bedingten Läsionen, ist aber aufgrund der langen Untersuchungszeit weniger praktikabel.
- Die MRT gezielter Regionen (ggf. mit Kontrastmittel) wird vor allem bei neurologischer Symptomatik mit Verdacht auf Myelonkompression oder Verdacht auf extramedulläre Manifestationen empfohlen.

Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S et al. J Clin Oncol 33:657-664, 2015.

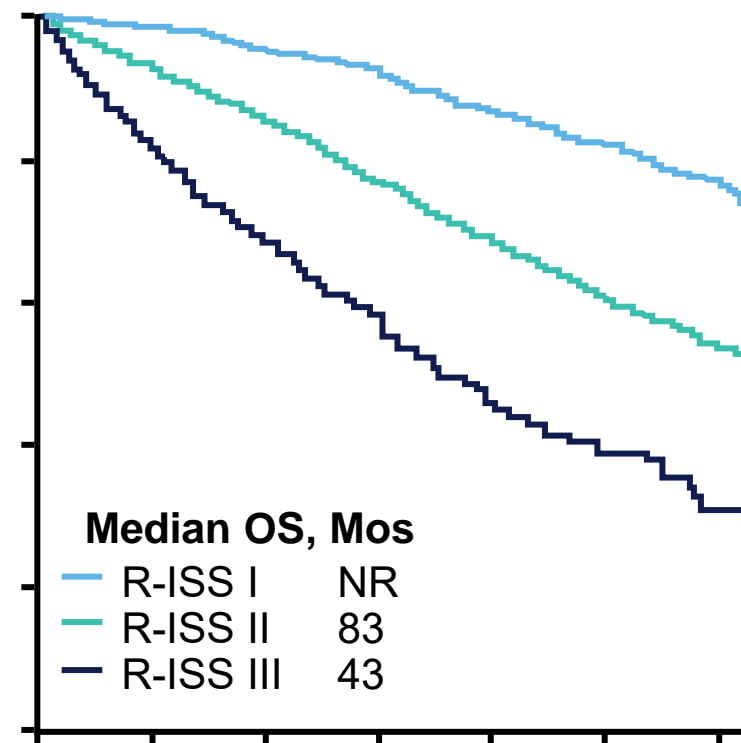
ISS (International staging system, 2005)

Stage	Criteria	Median Survival (months)
I	Serum β_2 m < 3.5 mg/L Serum albumin \geq 3.5 g/dL	62
II	Neither stage I nor III	44
III	Serum β_2 m \geq 5.5 mg/L	29

Greipp PR et al. J Clin Oncol 2005;23:3412-3420, 2005.

Revised ISS Staging System (2015)

Stage	Definition
1	<ul style="list-style-type: none">▪ Serum albumin ≥ 3.5 g/dL AND β_2-M ≤ 3.5 mg/L▪ Normal LDH▪ No t(4;14), t(14;16), or del(17p)
2	<ul style="list-style-type: none">▪ Not stage I or III
3	<ul style="list-style-type: none">▪ β_2-M ≥ 5.5 mg/dL PLUS▪ High LDH OR▪ t(4;14), t(14;16), or del(17p)



Palumbo A et al. J Clin Oncol. 2015;33:2863-2869.

ESMO guidelines 2021 - frontline therapy

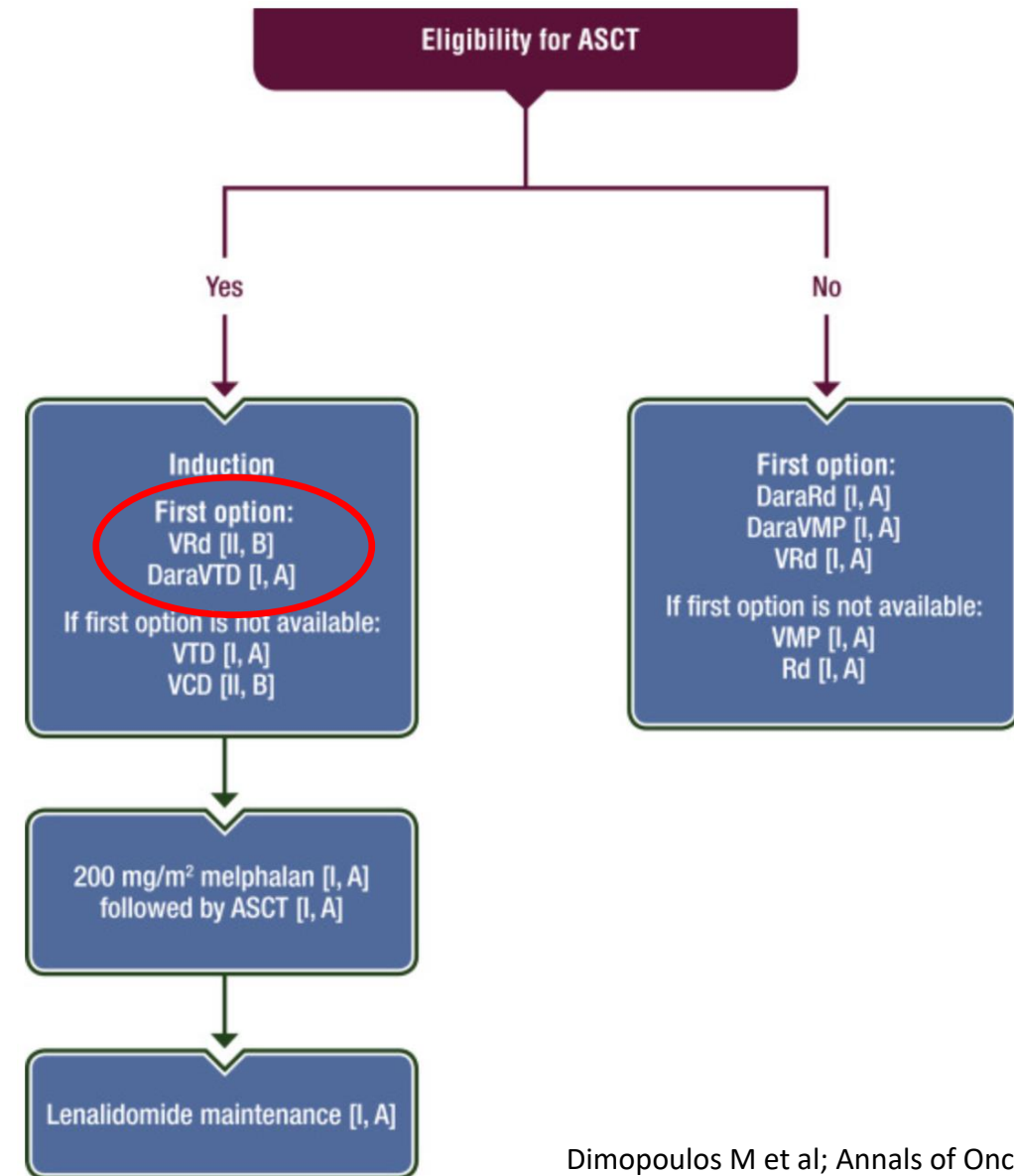
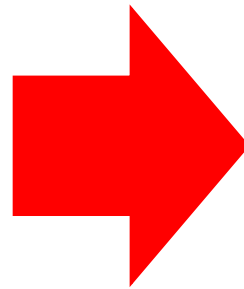
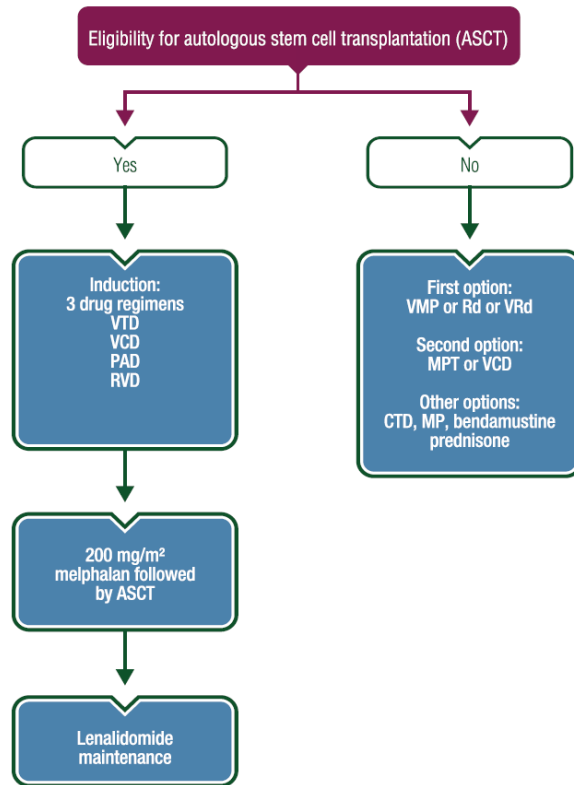


Figure 1. Front-line treatment of symptomatic multiple myeloma outside clinical trials.

Moreau P et al. 2017

Dimopoulos M et al; Annals of Oncology 2021

Frontline - current strategies: NDMM transplant eligible

- Induction is an important step of high-dose therapy in patients with MM eligible for ASCT
- VTD / VRD are the best options upfront TODATE (> VCD)
- KRD > VRD: probably ??
- Role of quadruplet, including CD38 moAb will increase
- MRD negativity rates after induction will increase → surrogate for final outcome
- Consider the global strategy : induction / ASCT / consolidation / maintenance

Moreau P et al. 2020, CoMY

ESMO guidelines 2021 - frontline therapy

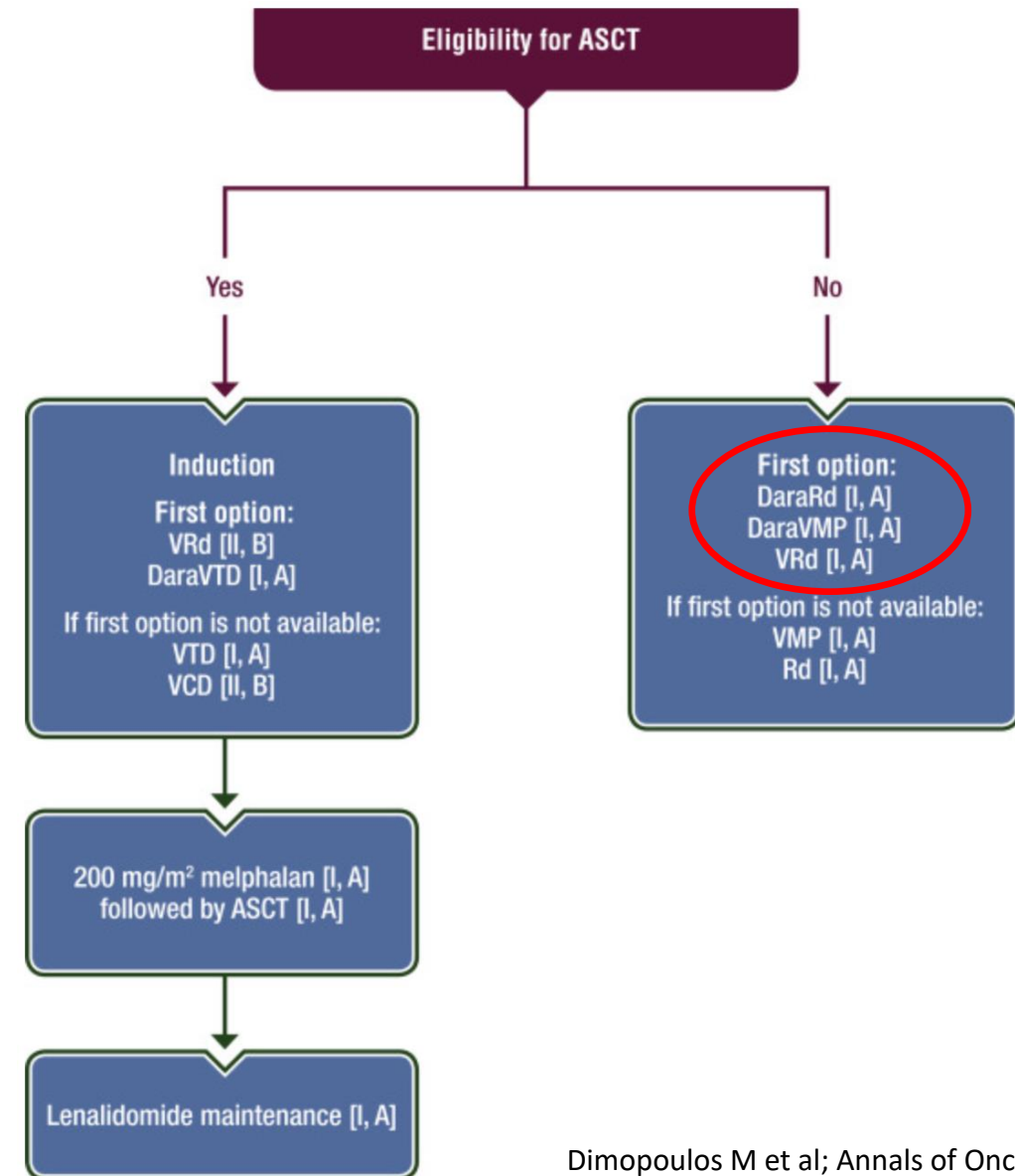
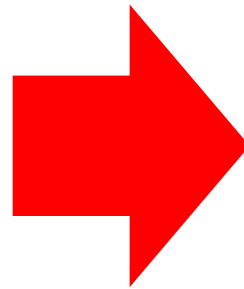
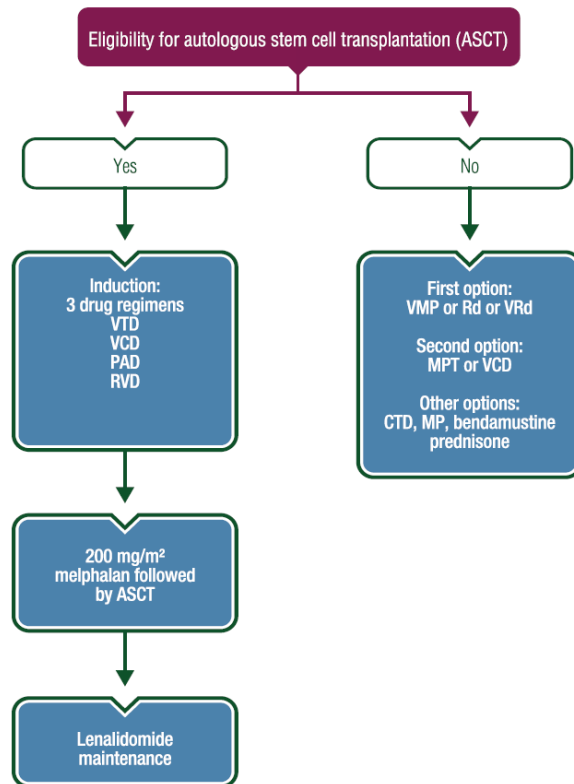


Figure 1. Front-line treatment of symptomatic multiple myeloma outside clinical trials.

Moreau P et al. 2017

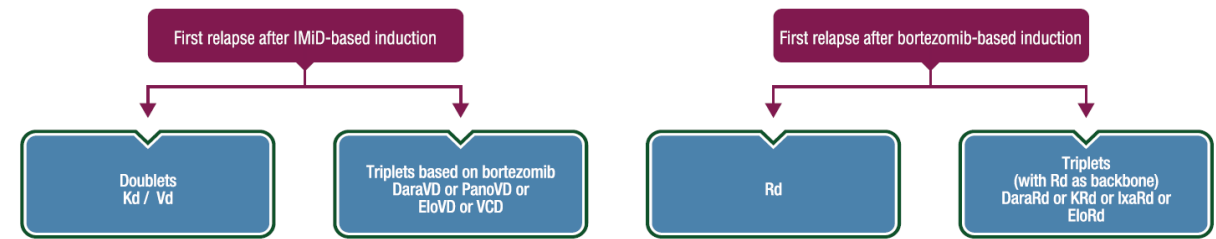
Dimopoulos M et al; Annals of Oncology 2021

Frontline - current strategies: NDMM transplant ineligible

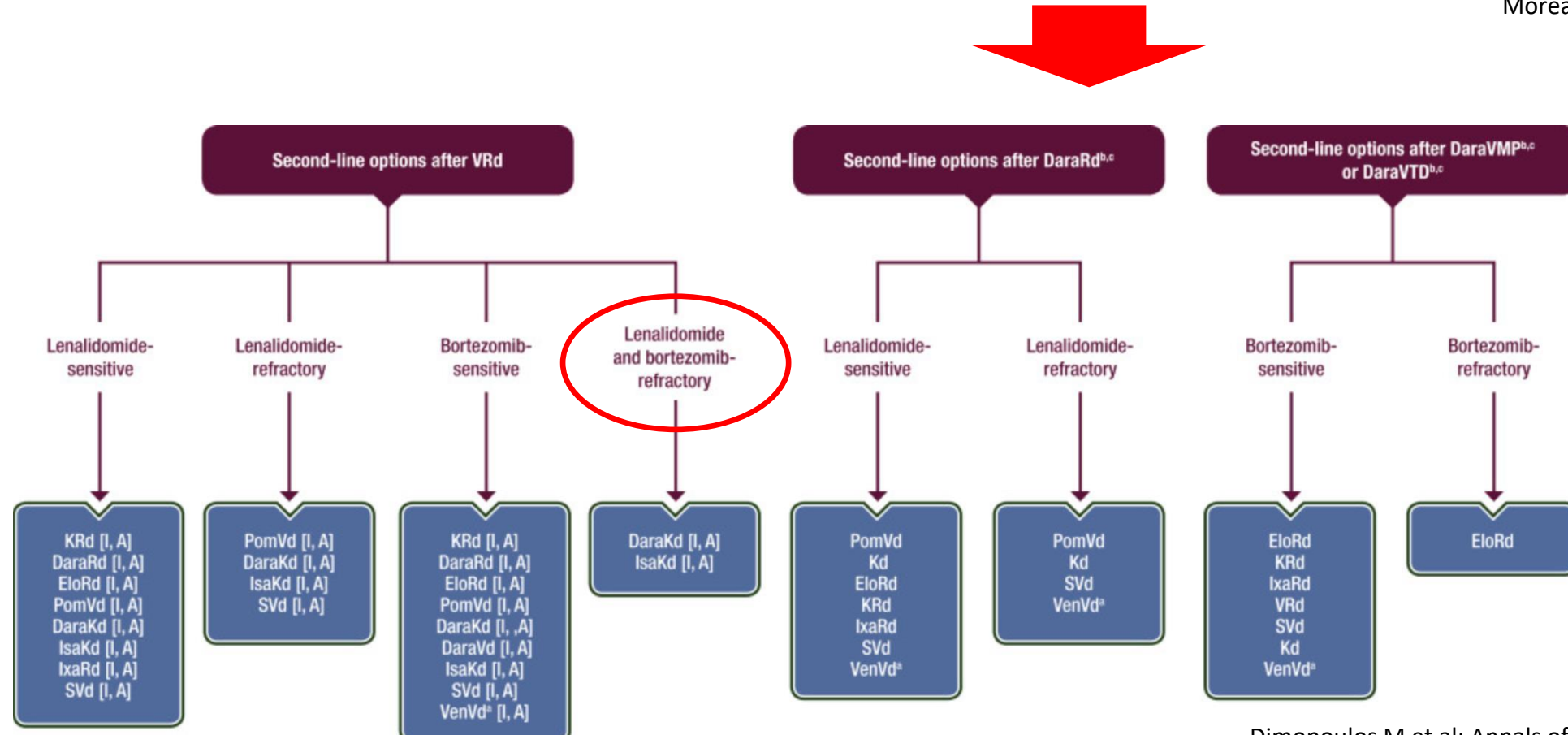
- Melphalan not necessary as part of initial therapy
- VRd or Dara-Rd are preferred regimens for initial therapy
- VRd for high-risk patients
- Rd in elderly, frail patients
- Continuous therapy until progression, if well tolerated, is reasonable
- Dose modifications for age and frailty important
- Early discontinuation of dexamethasone important
- Careful monitoring for toxicity important

ESMO guidelines 2021

- relapsed/refractory MM
- first relapse



Moreau P et al. 2017



Dimopoulos M et al; Annals of Oncology 2021

ESMO guidelines 2021

- relapsed/refractory MM
- second/subsequent relapse

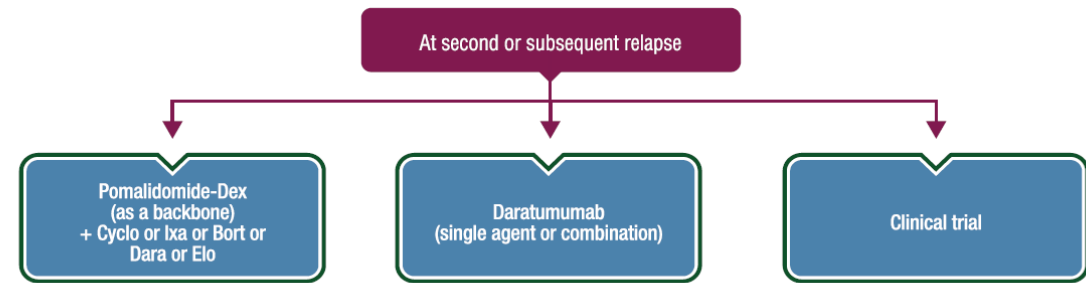
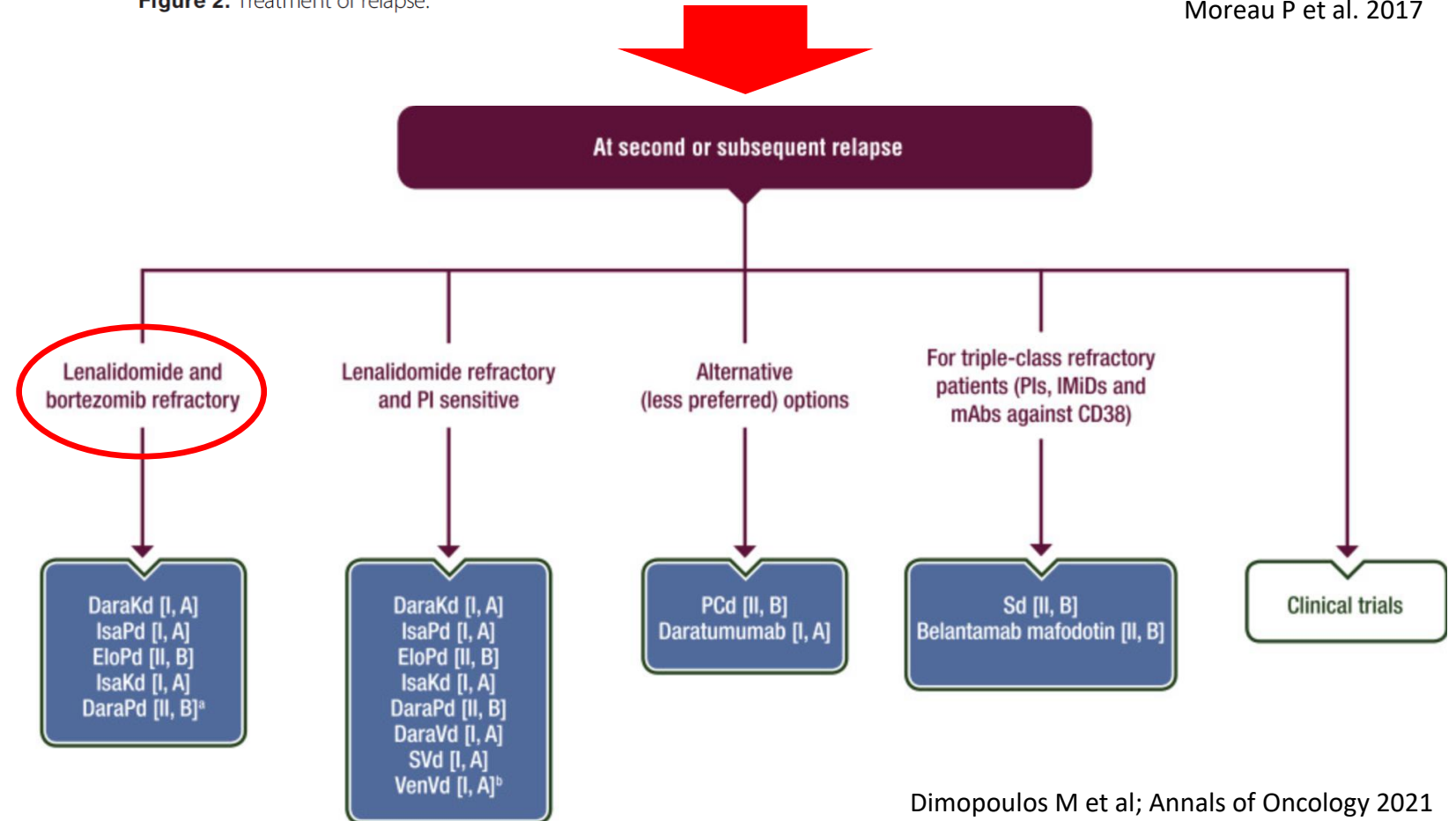


Figure 2. Treatment of relapse.

Moreau P et al. 2017



Dimopoulos M et al; Annals of Oncology 2021

ESMO guidelines 2021

- relapsed/refractory MM
- second/subsequent relapse

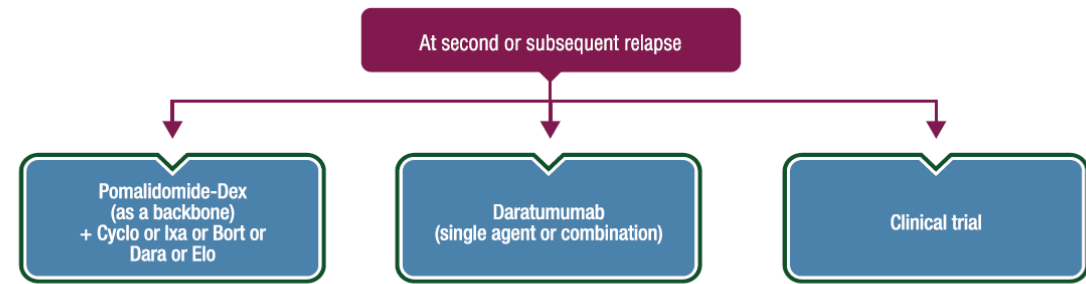
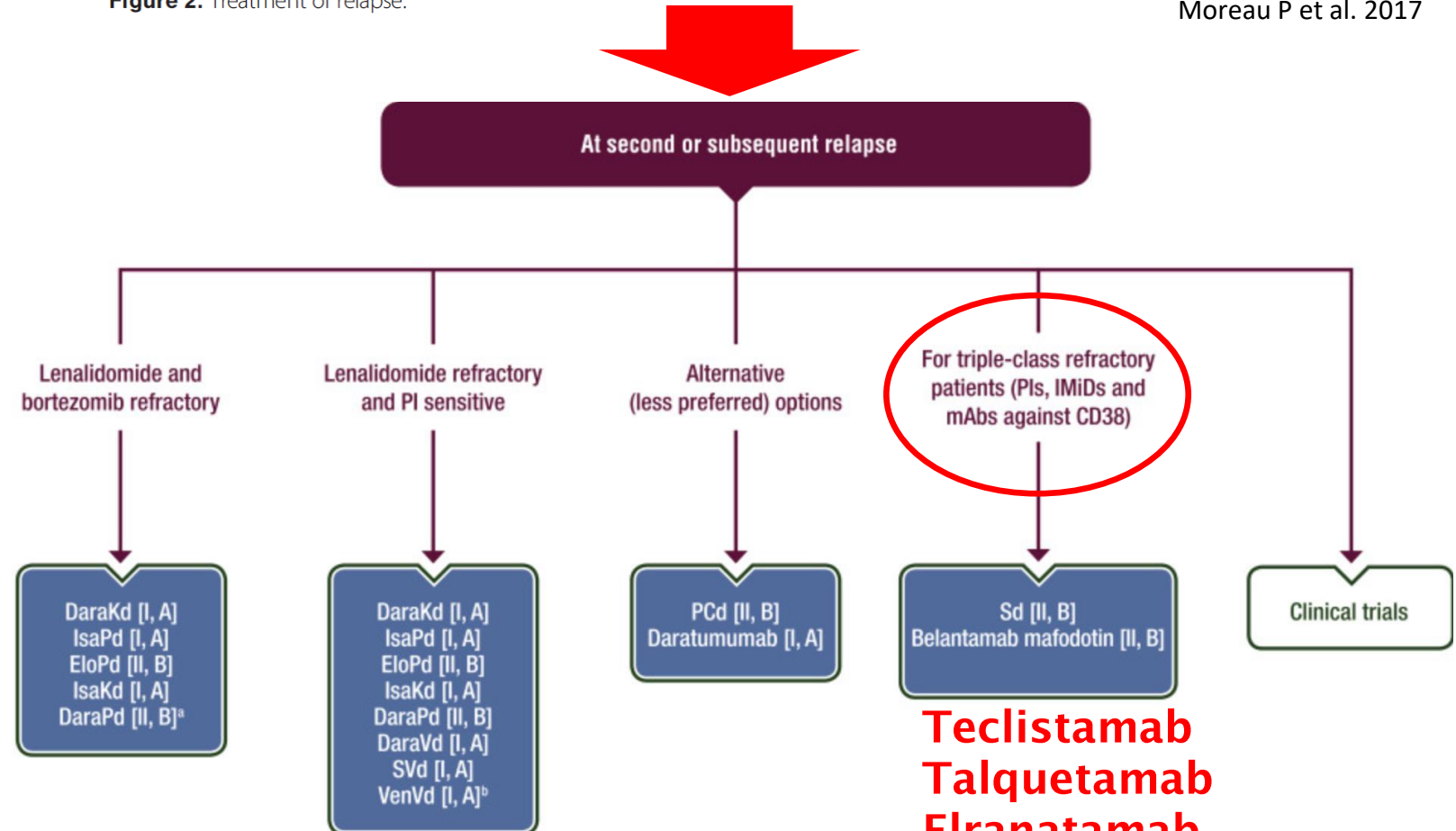


Figure 2. Treatment of relapse.

Moreau P et al. 2017



Teclistamab
Talquetamab
Elranatamab
Cilta-Cel
Ide-Cel

Dimopoulos M et al; Annals of Oncology 2021

IMWG Revised Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma

CR	Negative IFE of serum and urine, disappearance of any soft tissue plasmacytomas, and < 5% PCs in bone marrow (2 consecutive assessments)
Stringent CR	CR plus normal FLC ratio and absence of clonal PCs by immunohistochemistry or flow cytometry (2 consecutive assessments)
Immunophenotypic CR	Stringent CR plus absence of clonal BM PCs with minimum 1 million PCs analyzed by flow cytometry > 4 colors
Molecular CR	CR plus negative allele-specific oligonucleotide PCR (sensitivity 10^{-5})

Palumbo A, et al. J Clin Oncol. 2014;32:587-600.

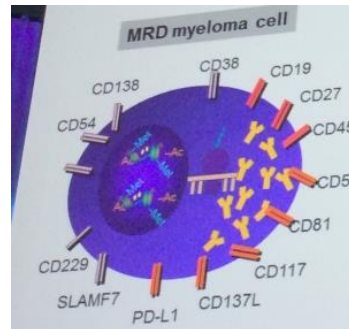
MRD monitoring mittels next generation flow (NGF)

39% der Patienten mit konventionell definierter CR sind MRD positiv mittels 1st generation flow

Mit 2nd generation flow kann ein MRD monitoring mit einer Sensitivität von 10^{-5} erzielt werden
(IFM – 8 Farben: cLambda, CD56+, CD28, CD138, CD19, cKappa, CD45, CD38)

Mit next generation flow (NGF) kann eine Sensitivität von 10^{-6} erzielt werden
(CD138, CD27, CD38, CD56, CD45, CD19, CD117, CD81, cyKappa, cyLambda)

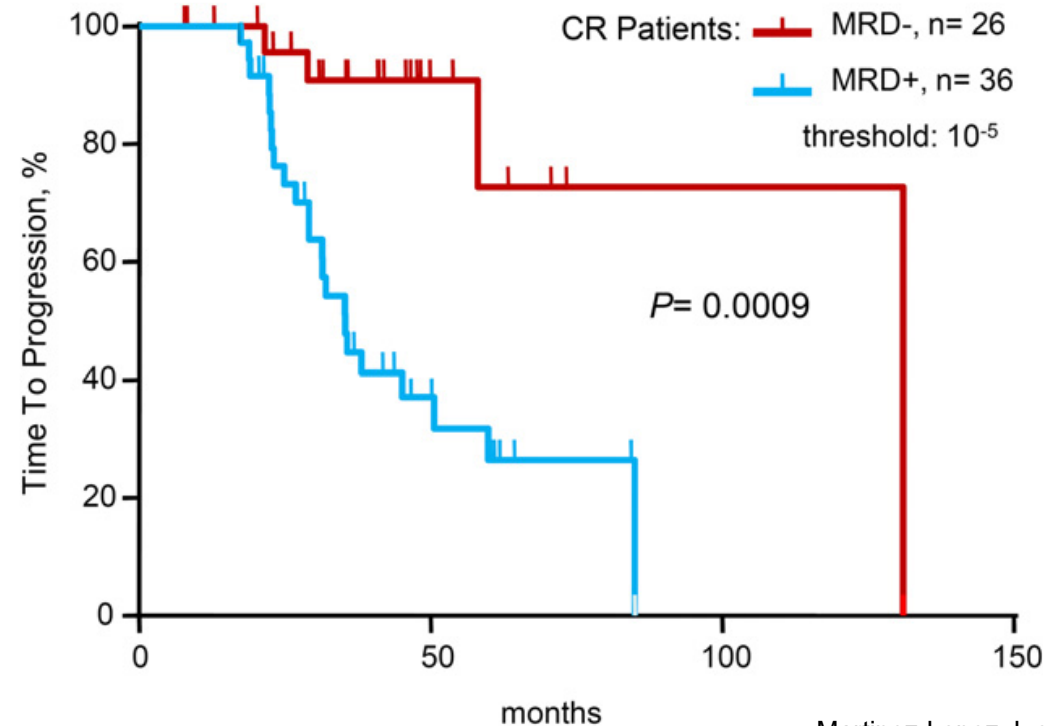
51% der Patienten mit konventionell definierter CR sind MRD positiv mittels NGF



Paiva B, et al, Blood 2010;116:abstr.1910
Rawstron AC, et al. J Clin Oncol. 2013;31:2540-2547.
Roussel M, et al; JCO 2014; 32:2712-2717.
Paiva B, et al; ASH 2014

MRD monitoring mittels next generation sequencing (NGS)

58% der Patienten mit konventionell definierter CR sind MRD positiv mittels NGS



Martinez-Lopez J, et al; *Blood* 2014;123:3073-3079.

IMWG Criteria for MRD in Multiple Myeloma

IMWG MRD-Negative Criteria (requires CR)

Response Subcategory	Response Criteria
Sustained MRD-Negative	MRD negative in the marrow (next-generation flow or next-generation sequencing) and by imaging as defined below, confirmed one year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (eg, MRD negative @ 5 years, etc)
Imaging MRD-Negative	MRD negative as defined below (next-generation flow or next-generation sequencing) PLUS Disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET/CT
Flow MRD-Negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by next-generation flow cytometry on bone marrow aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in MM (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10^5 nucleated cells or higher
Sequencing MRD-Negative	Absence of clonal plasma cells by next generation sequencing on bone marrow aspirates in which presence of a clone is defined as less than 2 identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of bone marrow aspirates using the Lymphosight® platform (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10^5 nucleated cells or higher

Kumar S et al. Lancet Oncol 2016;17:e328–46.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!