

# Multiples Myelom – neue Diagnosekriterien

## “International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma”

Rajkumar SV et al.: *The Lancet Oncology*. 2014;15:538-548.

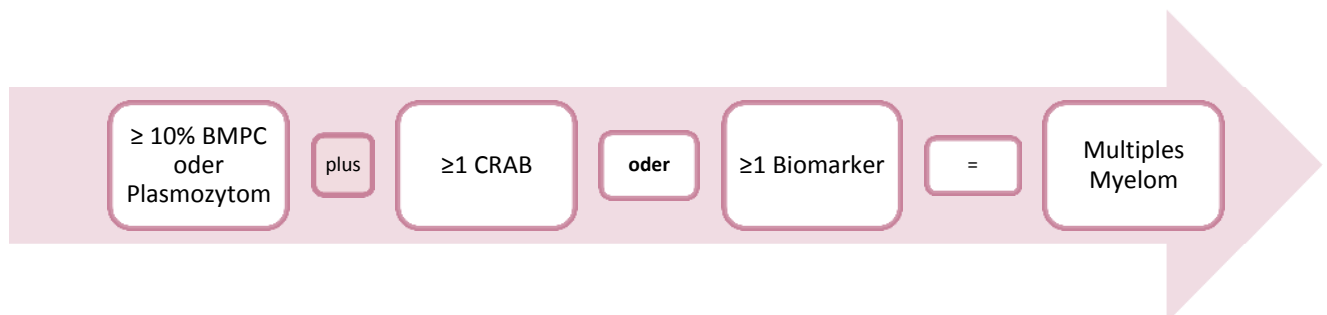
Die *International Myeloma Working Group* (IMWG) hat die Kriterien für die Diagnose eines Multiplen Myeloms (MM) aktualisiert. Die Definition eines behandlungsbedürftigen Multiplen Myeloms wurde erweitert:

Als „*Myeloma defining events*“ werden zusätzlich zu den CRAB-Kriterien validierte Biomarker (*biomarker of malignancy*) definiert.

Biomarker	<b>FLC-Ratio <math>\geq 100</math></b> Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$ >1 fokale Läsion (MRT)
-----------	---

FLC-Ratio - involvierte/nicht-involvierte Freie-Leichtketten-Ratio; MRT - Magnetresonanztomographie

Dadurch werden nach bisherigen Definitionen asymptomatische Patienten, die aber mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten 2 Jahre progredieren, als behandlungsbedürftiges MM eingestuft. Zur Verhinderung von Endorganschäden können diese Patienten frühzeitig therapiert werden.



BMPC - Bone Marrow Plasma Cells (Knochenmarksinfiltration von Plasmazellen) CRAB - C (hypercalcaemia) Hyperkalzämie, R (renal insufficiency) Niereninsuffizienz, A (anaemia) Anämie, B (bone lesions) Knochenläsionen

Die IMWG empfiehlt die Anwendung der neuen Diagnose-Kriterien für die Routine und klinische Studien.

### Hintergrund

Bisher wurden Patienten mit einem asymptomatischen Vorstadium zum MM (Smoldering Multiplen Myelom; SMM; Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, MGUS) nicht behandelt, da bei diesen Patienten keine klinischen Manifestationen gemäß der CRAB-Kriterien vorliegen.

Mit Hilfe der neuen Biomarker können Patienten identifiziert werden, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit die Progression zu einem MM kurz bevorsteht (Hochrisikogruppe): Die Biomarker sind mit einer Progressionswahrscheinlichkeit von ca. 80% innerhalb von 2 Jahren assoziiert.

Aufgrund der besseren Verträglichkeit neuer Therapien ist damit bei diesen Patienten eine frühzeitige Behandlung zur Vermeidung von Endorganschäden heute möglich. Die Patienten profitieren von einer frühen medikamentösen Intervention durch Verlängerung der progressionsfreien Zeit und des Überlebens (*3-year survival rate*) (Mateos et al., *N Engl J Med*, 2013).

## Neue Diagnosekriterien Multiples Myelom der IMWG

Neue Definition – Multiples Myelom	
<b>Histologischer Befund</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klonale Plasmazellen (Knochenmark) <math>\geq 10\%</math> oder Biopsie-bestätigtes Plasmozytom des Knochens oder extramedullär</li> </ul> <p>„... the presence or absence of a monoclonal protein is used to subdivide multiple myeloma into secretory and non-secretory types.“*</p>
<b>PLUS</b>	
<b>CRAB-Kriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperkalzämie: Serumkalzium <math>&gt; 0,25</math> mmol/l (<math>&gt; 1</math> mg/dl) oberhalb des oberen Normwertes oder <math>2,75</math> mmol/l (<math>&gt; 11</math> mg/dl)</li> <li>Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance <math>&lt; 40</math> ml pro min oder Serumkreatinin <math>&gt; 177</math> <math>\mu</math>mol/l (<math>&gt; 2</math> mg/dl)**</li> <li>Anämie: <math>&gt; 20</math> g/l unter dem unteren Normwert oder Hb <math>&lt; 100</math> g/l</li> <li>Knochenläsionen: <math>\geq 1</math> Läsion mittels Röntgenaufnahme, CT oder PET-CT</li> </ul>
<b>ODER</b>	
<b>Biomarker</b>	<p>Nachweis eines oder mehrerer der folgenden Biomarker:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Involvierte/uninvolvierte FLC-Ratio <math>\geq 100</math></b> + involvierte FLC <math>\geq 100</math> mg/l</li> <li>Klonale Plasmazellen (Knochenmark) <math>\geq 60\%</math></li> <li><math>&gt; 1</math> fokale Läsion (MRT)***</li> </ul>

\* Der Nachweis eines monoklonalen Proteins als Teil der diagnostischen Kriterien ist nicht obligatorisch (nicht-sekretorische Multiple Myelome erfüllen alle anderen Myelom-Kriterien), \*\* Erweiterung des CRAB-Kriteriums Niereninsuffizienz, \*\*\* Fokale Läsion  $\geq 5$  mm

CT – Computertomographie, PET – Positronen-Emissions-Tomographie, PET-CT – PET mit CT, MRT – Magnetresonanztomographie

Die Ermittlung der in den Diagnosekriterien beschriebenen FLC-Ratio basiert auf Studien mit den polyklonalen **Freelite®**-Tests. „These values are based on the serum Freelite assay (The Binding site group, Birmingham, UK).“

### Neue Diagnosekriterien Smoldering Multiples Myelom

- Monoklonales IgG oder IgA  $\geq 30$ g/l im Serum oder monoklonales Protein  $\geq 500$ mg/24h im Urin und/oder klonale Plasmazellen im Knochenmark  $10 - <60\%$
- Fehlen von Myelom-definierenden Kriterien (CRAB und/oder Biomarker)

### Die neuen Biomarker

Die Biomarker sind mit einer ca. 80%igen Wahrscheinlichkeit einer Progression zu einem MM innerhalb von 2 Jahren assoziiert. Die in den IMWG-Diagnosekriterien zugrundeliegenden Studien bzgl. der Prognosewahrscheinlichkeit der verwendeten Biomarker sind im Folgenden tabellarisch aufgelistet.

Neuer Biomarker	Studie*	SMM Patienten**	Progressionswahrscheinlichkeit (<2 Jahre)
FLC-Ratio $\geq 100$ (Freelite)	Larsen <i>et al.</i> , 2012	15%	72% 79% (+AL Amyloidose)
	Kaстрitis <i>et al.</i> 2013	7%	100%
Klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$	Rajkumar <i>et al.</i> , 2011	3%	95%
	Kaстрitis <i>et al.</i> 2013	8%	96%
	Waxmann <i>et al.</i> 2014	5%	100%
$> 1$ fokale Läsion (MRT)	Hillengass <i>et al.</i> 2010	15%	70%
	Kaстрitis <i>et al.</i> , 2014	14%	69%

\*=Literaturangaben s. Anhang \*\*= Anzahl der studienspezifischen Patienten, die eine FLC Ratio  $\geq 100$  hatten bzw. BMPC  $\geq 60\%$  bzw.  $>$  fokale Läsion

## Suche nach neuen Biomarkern zur Identifikation von Hochrisikogruppen asymptomatischer Patienten: Historie

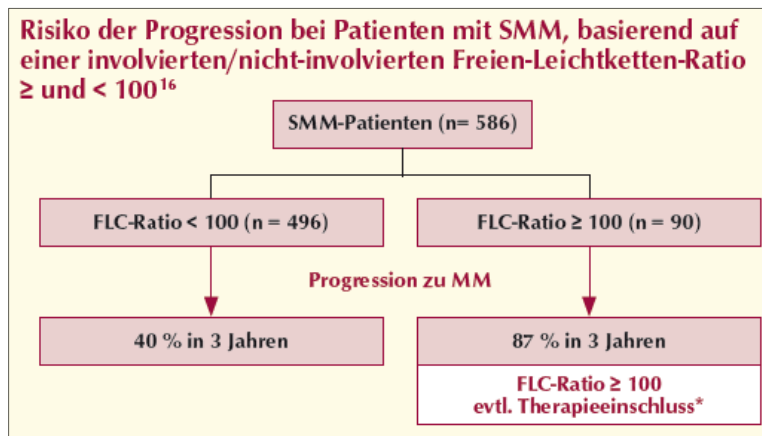
**Rajkumar SV, Kyle RA.** Haematological cancer: Treatment of smoldering multiple myeloma. *Nature reviews. Clinical oncology.* 2013;10:554-555.

Von den untersuchten Risikomarkern ist die FLC-Ratio  $\geq 100$  einer der Marker, die mit der höchsten Progressionswahrscheinlichkeit innerhalb von 2 Jahren assoziiert sind.

Risikomarker	Progressionswahrscheinlichkeit (<2 Jahre nach Diagnose)	Empfehlung Myelom-Therapie "recommendation for therapy"
Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$	90%	✓
FLC Ratio* $\geq 100$	80%	✓
>1 fokale Läsion (MRT)	70%	✓
Abnormaler Plasmazell-Phänotyp $\geq 95\%$	50%	Präventive Behandlung erwägen oder Teilnahme an klinischer Studie
"Evolving" SMM**	65%	
t(4,14) oder del 17p	50%	
M Protein $\geq 30\text{g/l}$ (bei $\geq 10\%$ Knochenmarksinfiltration)	50%	
FLC Ratio $\geq 8$ und $<100$	40%	Teilnahme an klinischer Studie

\*FLC-Ratio - involvierte/nicht-involvierte Freie-Leichtketten- \*\*Anstieg M-Protein  $\geq 10\%$  in 2 aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb von 6 Monaten

**Larsen JT et al.** Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia.* Oct 16 2013;27(4):941-946. (Mayoklinik)



Die involvierte/nicht-involvierte FLC-Ratio  $\geq 100$  weist auf eine unmittelbar bevorstehende Progression zum MM hin. Bei SMM-Patienten mit einer FLC-Ratio  $\geq 100$  zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt die Progression zum MM nach 2 Jahren bei 72% und nach 3 Jahren bei 87%. Die Autoren empfehlen, für solche Patienten eine frühe Therapie in Betracht zu ziehen.

Abbildung ist aus Broschüre „Früherkennung von Monoklonalen Gammopathien“ (AI206.1) entnommen

**Kastritis et al.** Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia.* Apr 2013;27(4):947-953.

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

## Literatur (IMWG-Diagnosekriterien zugrundeliegende Studien)

---

**Hillengass J et al.** Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Mar 20 2010;28(9):1606-1610. **(Heidelberger Studiengruppe)**

- Ermittlung der prognostischen Signifikanz wb-MRI (whole body-MRT) 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

---

**Kastritis et al.** The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma *Leukemia*. 2014 Dec;28(12):2402-3.

- 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

---

**Rajkumar SV et al.** Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N. Engl. J Med*. 2011;365(5):474-475.

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

---

**Mateos MV et al.** Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. Aug 1 2013;369(5):438-447. **(spanische Studiengruppe PETHEMA)**

- Randomisierte Phase-3-Studie mit 119 Patienten mit Hochrisiko-SMM\*
- Induktion mit Lenalidomid und Dexamethason, Erhaltung mit Lenalidomid versus Beobachtung ohne Behandlung
- Follow-Up-Periode 40 Monate:
  - ❖ Median TTP (time to progression) nicht erreicht vs. 21 Monate
  - ❖ 3-Jahres-Überlebensrate 94% vs 80%
  - ❖ Erreichen ≥ PR (partielle Remission) nach Induktion: 82% (14% sCR bzw. CR, nach Erhaltung 26%)
- Gute Verträglichkeit

\*Definition Hochrisiko-SMM: Knochenmarksinfiltration ≥ 10% und monoklonale Komponente (IgG ≥ 30 g/l, IgA ≥ 20g/l oder Bence Jones Protein >1 g/24h) oder mindestens eines dieser Kriterien plus ≥ 95% phänotypisch aberrante Plasmazellen im Knochenmark und Reduktion von 1 oder 2 nicht involvierter Immunglobuline um ≥ 25% (Vergleich zum Referenzbereich).

---

**Waxman AJ et al.** Classifying ultra high-risk smoldering myeloma. *Leukemia* 2014 **(University of Pennsylvania)**

- Entwicklung eines alternativen Modells ("Penn-Model") zur Identifikation von Ultra-Hochrisiko-SMM mit dem Ziel, diese Patienten frühzeitig therapieren zu können.
- Risikostratifizierung anhand einer Kombination aus drei Biomarkern (Progressionswahrscheinlichkeit 80% < 2 Jahre): **BMPC ≥ 40% + FLC-Ratio ≥ 50 + Albumin ≤ 35 g/l**
- Diskussion IMWG-Diagnosekriterien: Die Autoren empfinden aufgrund ihrer Daten eine FLC-Ratio ≥ 100 als alleiniges Kriterium (plus 10% Knochenmarksinfiltration) zur Indikation einer Therapie als nicht ausreichend, empfehlen aber ein enges Monitoring der betroffenen Patienten.