

Multiples Myelom (Dr.med. Henry Simon)

B-Zell-Lymphom (WHO-Klassifikation) mit diffuser oder multilokulärer Infiltration des Knochenmarks durch klonale Plasmazellen, Störung der Blutbildung sowie Osteolysen. Sonderformen sind u.a. das Leichtketten“plasmaozytom“, das asekretorische multiple Myelom (2-3% der Fälle) und das solitäre Plasmaozytom. Davon abzugrenzen ist die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS), welche primär benignen Natur ist, jedoch im Verlauf in ein manifestes multiples Myelom übergehen kann (ca. 1% pro Jahr).

Multiples Myelom: klassische Form, Nachweis von monoklonalen kompletten Immunglobulinen (meist vom Typ IgG oder IgA), gelegentlich begleitet von freien Leichtketten i.S. und i.U. (kappa κ oder lambda λ).

Die **Diagnose** gilt als gesichert, wenn folgende drei Kriterien erfüllt sind:

- >10% Plasmazellen in der Knochenmarkszytologie und/oder histologischer Nachweis eines Plasmaozytoms
- Nachweis eines monoklonalen Proteins i.S. und/oder i.U. (Immunfixationselektrophorese)
- Vorliegen einer/von
 - Hyperkalzämie und/oder
 - Niereninsuffizienz (Kreatinin i.S. > 2 mg/dl) und/oder
 - Anämie (Hb <10 g/dl) und/oder
 - Osteolysen (wenn solitär > 30% Plasmazellen im Knochenmark), bei Osteoporose

Nachweis von
Wirbelkörperfrakturen

Leichtketten“plasmaozytom“:

Nachweis von ausschließlich freien Leichtketten (kappa κ oder lambda λ) i.S. und i.U. (d.h. fehlender Peak in der Serumweißelektrophorese). Häufig manifeste Niereninsuffizienz.

Solitäres Plasmaozytom: isolierte Manifestation medullär oder auch extramedullär, d.h. keine Infiltration des Knochenmarks.

MGUS: asymptomatische Plasmazell Dyskrasie, monoklonales Ig < 30 g/l, Leichtketten i.U. < 0,5 g/24 Std., keine ossären Läsionen, max. 5-10% Plasmazellen im Knochenmark, β_2 -MG < 3 mg/l

Die Stadieneinteilung erfolgt nach **Durie und Salmon** oder nach dem moderneren Internationalen Staging-System (**ISS**) der International Myeloma Foundation 2005:

Stadium I (Durie/Salmon)	Stadium II	Stadium III
Hb > 10 g/dl, Kalzium i.S. normal, max. 1 Osteolyse, monoklonales IgG < 50 g/l bzw. IgA < 30 g/l, Leichtketten i.U. < 4 g/24 Std.	Weder Stad. I noch III	Hb < 8,5 g/dl, Kalzium i.S. > 12 mg/dl, ausgeprägte Knochendestruktion, monoklonales IgG > 70 g/l bzw. IgA > 50 g/l, Leichtketten i.U. > 12 g/24 Std.
Zusatz A: Kreatinin i.S. normal		Zusatz B: Kreatinin i.S. > 2 ng/dl

Stadium I (ISS)	Stadium II	Stadium III
β_2 -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin > 35 g/l	β_2 -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin < 35 g/l oder β_2 -Mikroglobulin 3,5-5,4 mg/l	β_2 -Mikroglobulin \geq 5,5 mg/l
Medianes Überleben 62 Mon.	44 Mon.	29 Mon.

Diagnostik:

Routinelabor inkl. Differenzialblutbild, Nierenfunktionsparameter, Kalzium, LDH, Albumin und β_2 -Mikroglobulin.

Paraproteindiagnostik (u.a. Eiweißelektrophorese i.S., Immunfixation i.S. und i.U., bei Nachweis von Leichtketten i.U. zudem Sammelurin auf Paraprotein quantitativ).
Knochenmarksdiagnostik inkl. Infiltrationsgrad und Zytogenetik bzw. FISH-Diagnostik.
Radiologische Diagnostik: konventionell z.B. „Pariser Schema“, bei V.a. Rückenmarkskompression zudem MRT).

Prognose unter Berücksichtigung zytogenetischer Veränderungen:

Ungünstig (25%): 17p-Deletion, t[4;14]- oder t[4;16]-Translokation, 13q-Deletion, Hypodiploidie.
Standardrisiko (75%): normaler Karyotyp, hyperdiploider Chromosomensatz, t[11;14]- oder t[6;14]-Translokation

Therapie:

Die Indikation für den Beginn einer Systemtherapie besteht ab dem Stadium II/III und/oder bei Vorliegen einer Hyperkalzämie, einer zunehmenden Niereninsuffizienz, einer Anämie oder einer ausgeprägten Knochendestruktion („CRAB“-Kriterien).

Jüngere Patienten und (Hochrisiko-)Patienten bis 70-75 Jahre in gutem AZ:

Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation +/- Erhaltungstherapie (z.B. Thalidomid für 1 Jahr bei Pat. mit nur partieller Remission). Hierbei möglichst keine Vorbehandlung mit dem stammzelltoxischen Melphalan. Entsprechende Patienten sollten in einem Zentrum vorgestellt werden mit dem Ziel der Behandlung i.R. eines modernen Studienkonzeptes unter Einbeziehung von neuen Substanzen.

Älter Patienten und Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Stammzelltransplantation:

Melphalan/Prednisolon (oder Bendamustin/Prednisolon) plus Thalidomid 100 - 200 mg tgl.. Über die optimale Dauer der Thalidomid-Therapie herrscht derzeit noch Unklarheit (nur für den Zeitraum der Chemotherapie vs. Dauertherapie bis Progress/Rezidiv).

(Thalidomid ist bereits zugelassen, muss wegen Lieferproblemen jedoch noch über die Auslandsapotheke bezogen werden oder aber durch eine Apotheke gezielt hergestellt werden.)

Die Kombinationen Melphalan//Prednisolon (MP) plus Lenalidomid oder MP plus Bortezomib in der Primärtherapie werden zurzeit in Studien evaluiert.

Progress/Rezidiv:

Bei Spätrezidiv > 12 Mon. nach Primärtherapie Wechsel möglich auf Bendamustin/Prednisolon oder Melphalan/Prednisolon je nach Vortherapie. Bei Frührezidiv eher früher Einsatz der neuen Substanzen Thalidomid bzw. Lenalidomid oder Bortezomib +/- Dexamethason. Bortezomib scheint v.a. bei Hochrisiko-Patienten einen Vorteil zu bringen, zudem zeigt es auch nach Vorbehandlung noch eine gute Wirksamkeit.

Bei gutem AZ und hohem Remissionsdruck kann auch die Kombination von Lenalidomid, Dexamethason und Doxorubicin eingesetzt werden.

Bei **solitären, insbesondere extramedullären Plasmozytomen** individuelle Entscheidung über Strahlentherapie und/oder Operation mit/ohne nachfolgende Chemotherapie.

Die Behandlung der **Plasmazell-Leukämie** (leukämische Variante mit mind. 2 Plasmazellen/nl oder mind. 20% im peripheren Blut) entspricht der des fortgeschrittenen multiplem Myeloms, wobei hier eine rasche Zytoreduktion erzielt werden sollte (z.B. VAD-Schema).

Supportivmaßnahmen:

Bei Osteopenie bzw. Osteolysen sollte ab dem Stadium II nach Salmon und Durie eine **Bisphosphonat-therapie** durchgeführt werden. Vor Beginn der Therapie sollte der Zahnstatus überprüft und reizlos sein. Im Falle einer Krankheitsstabilisierung kann nach Daten der Mayo-Klinik nach 2 Jahren auf ein 3-monatliches Intervall umgestellt oder komplett gestoppt werden.

Erythropoetin bei Anämie, insbesondere bei einer begleitenden chronischen Niereninsuffizienz. Der Hb-Wert sollte aufgrund thrombembolischer Risiken jedoch nicht >12 g/dl angehoben werden.

Strahlentherapie von instabilen oder schmerzenden Osteolysen.

Nachsorge:

Laborkontrollen alle 3-6 Mon. inkl. großes Blutbild, Nierenretentionswerte, Kalzium, LDH, β_2 -Mikroglobulin, Albumin und Paraprotein quantitativ. Bildgebung nur bei ossärer Problematik.

Quellen:

Colloquium Onkologie 3 - Dresdner Hämato-Onkologie-Tage 2007 (Hrg. S. Petrasch und G. Ehninger)

Kompetenznetz Maligne Lymphome - www.lymphome.de

Leitlinien 2006 der Deutschen Krebsgesellschaft- www.krebsgesellschaft.de

Leitlinien 2007 der DGHO 2007- www.dgho.de

ASH-Educational 2007 - www.hematology.org

ESMO-Guidelines 2008 - www.esmo.org