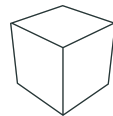
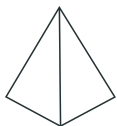


# Ihre persönlichen Laborwerte verstehen

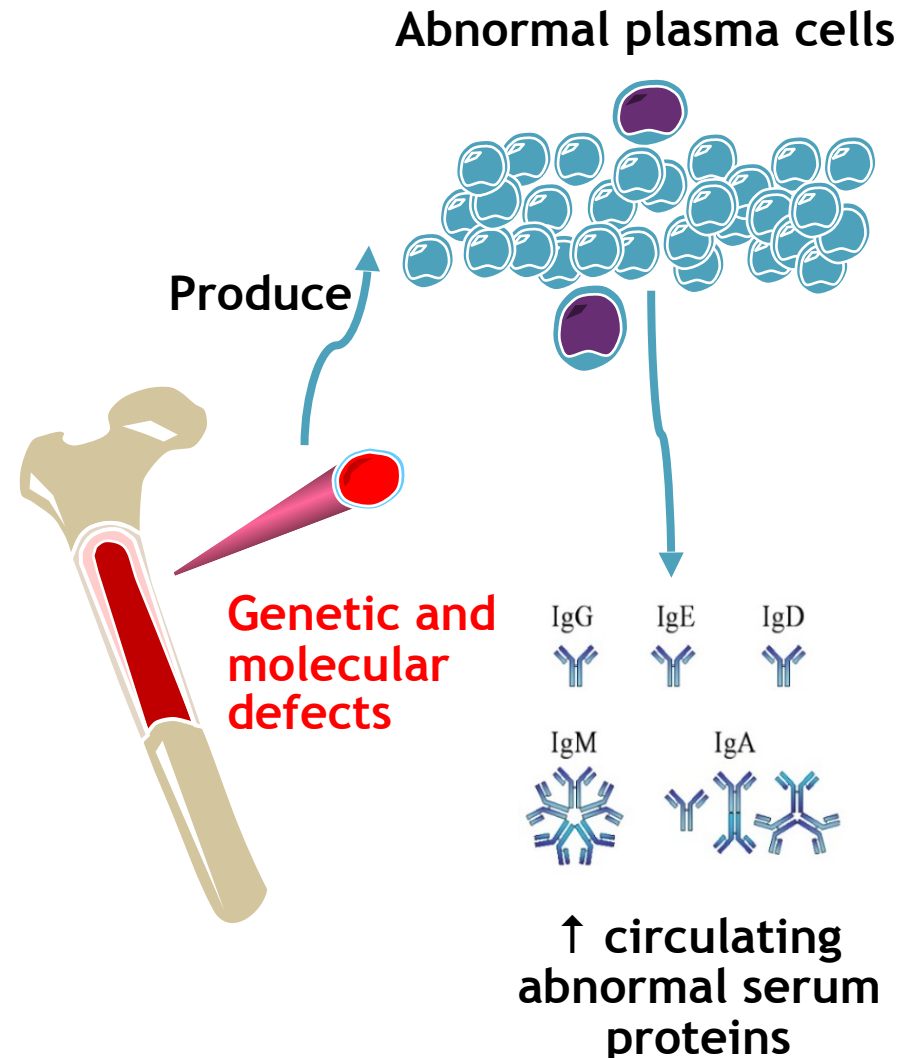
Dr.Daniela Voskova

13.1.2020



## Was ist multiples Myelom?

- bösartige Erkrankung der Plasmazellen
- medianes Alter: 69 Jahre
- Risikofaktoren:  
fortgeschrittenes Alter,  
Rasse, Umwelt- und  
genetische Faktoren
- 17% brauchen im Leben  
keine Therapie



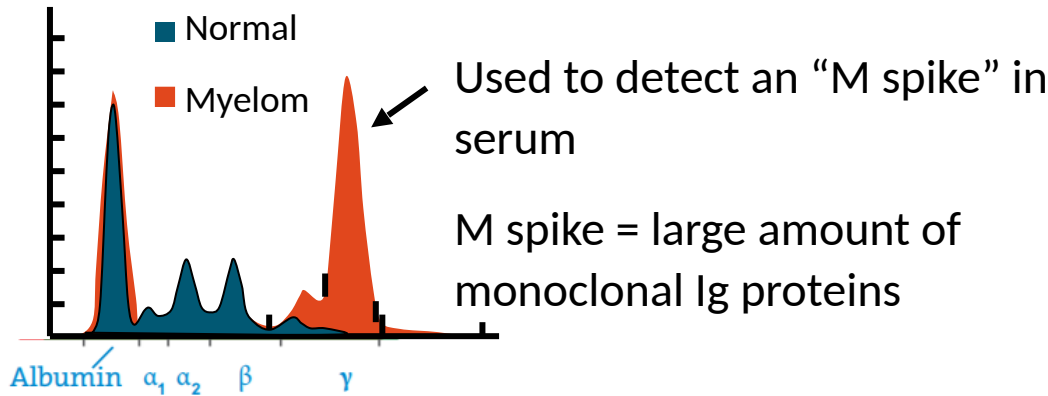
## Diagnostisches workup

---

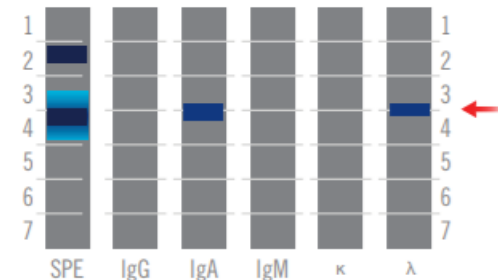
- Serum- und Harndiagnostik
    - Elektrophorese, vom Serumprotein und Harnprotein, Leberfunktionsparameter, Nierenfunktionsparameter, Elektrolyte, Beta 2 Mikroglobulin, Blutbild inklusive Differentialblutbild, Ratio der leichten Kappa/Lambda Ketten im Serum, Serum and Harn Immunfixation
  - Knochenmarkuntersuchung:
    - Zytologie, Durchflußzytometrie und Histologie
    - FISH, Zytogenetik, „next generation sequencing“
  - Bildgebung:
    - MRI/CT vom Skelett, PET-CT
-

# Diagnostische tools: M-Protein und freie Leichtketten

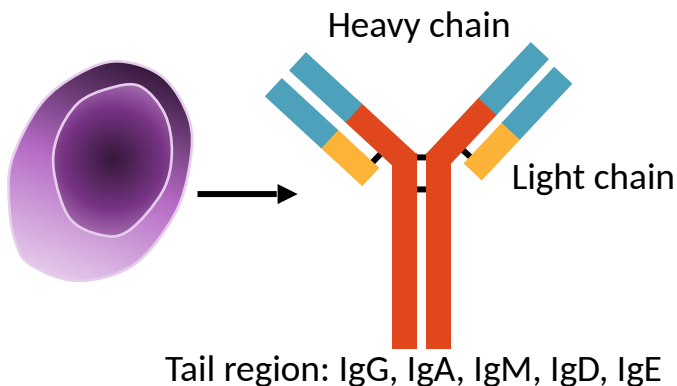
## Serum Protein Electrophoresis



## Serum Immunofixation

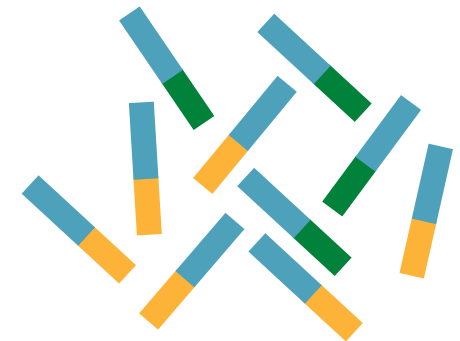


## Serum Free Light Chain Assays



"Clonal" plasma cells all make the same (monoclonal) Ig protein and also produce extra light chains that do not have a heavy chain partner to which to bind, causing "free" light chains

## FLC Ratio: Kappa/Lambda



## Diagnose multiples Myelom

### MGUS

- M Protein < 3 g/dL
- klonale Plasmazellen im KM < 10%
- keine Organschäden

### Smoldering Myeloma

- M protein  $\geq 3$  g/dL (Serum) oder  $\geq 500$  mg/24 hrs (Harn)
- klonale Plasmazellen im KM  $\geq 10\%$  to 60%
- keine Organschäden
- **Risiko der Progression in MM 73% in 15 Jahren**

### aktives oder symptomatisches Multiples Myelom

- vorliegende proliferative Erkrankung der Plasmazellen
- **UND  $\geq 1$  SLiM-CRAB\* Kriterien**

\***S**:  $\geq 60\%$  klonaler Plasmazellen im Knochenmark

**Li**: Serum Ratio der freien Leichtketten  $\geq 100$  (bei Kappa) or  $\leq .01$  (bei Lambda)

**M**: MRI vom Skelett > 1 Läsion (> 5 mm)

**C**: Hypercalcämie (> 2,6 mmol/l)

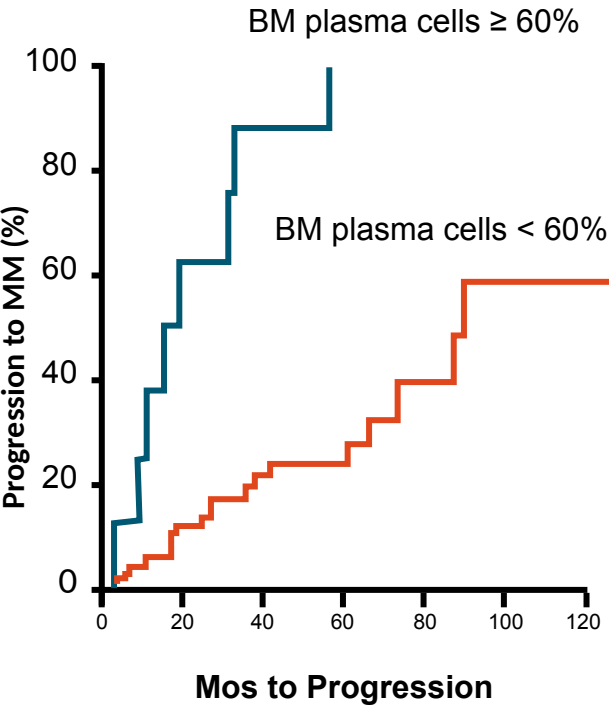
**R**: Niereninsuffizienz (CrCl < 40 mL/min oder serum creatinine Kreation im Serum)

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

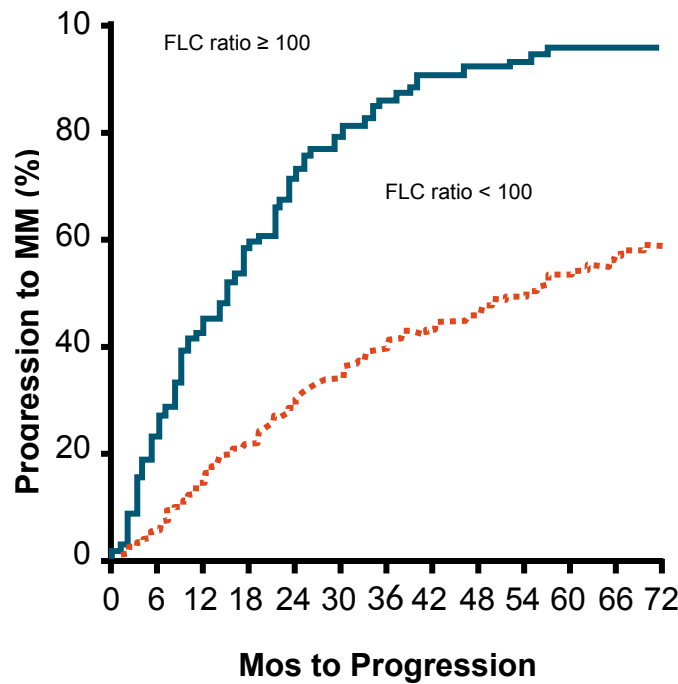
**B**: Knochenbefall ( $\geq 1$  osteolytische Läsion MRI/PET-CT)

# Biomarker als Prädiktoren für Progression

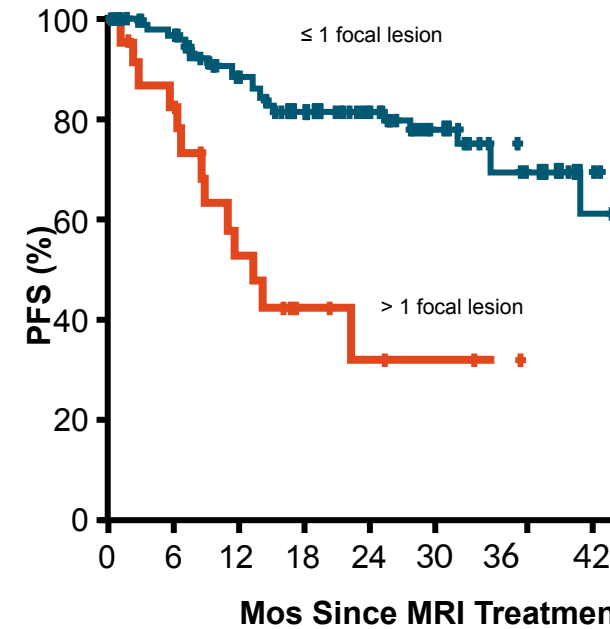
**Clonal Plasma Cells in BM Predicts Risk ( $P < .001$ )**



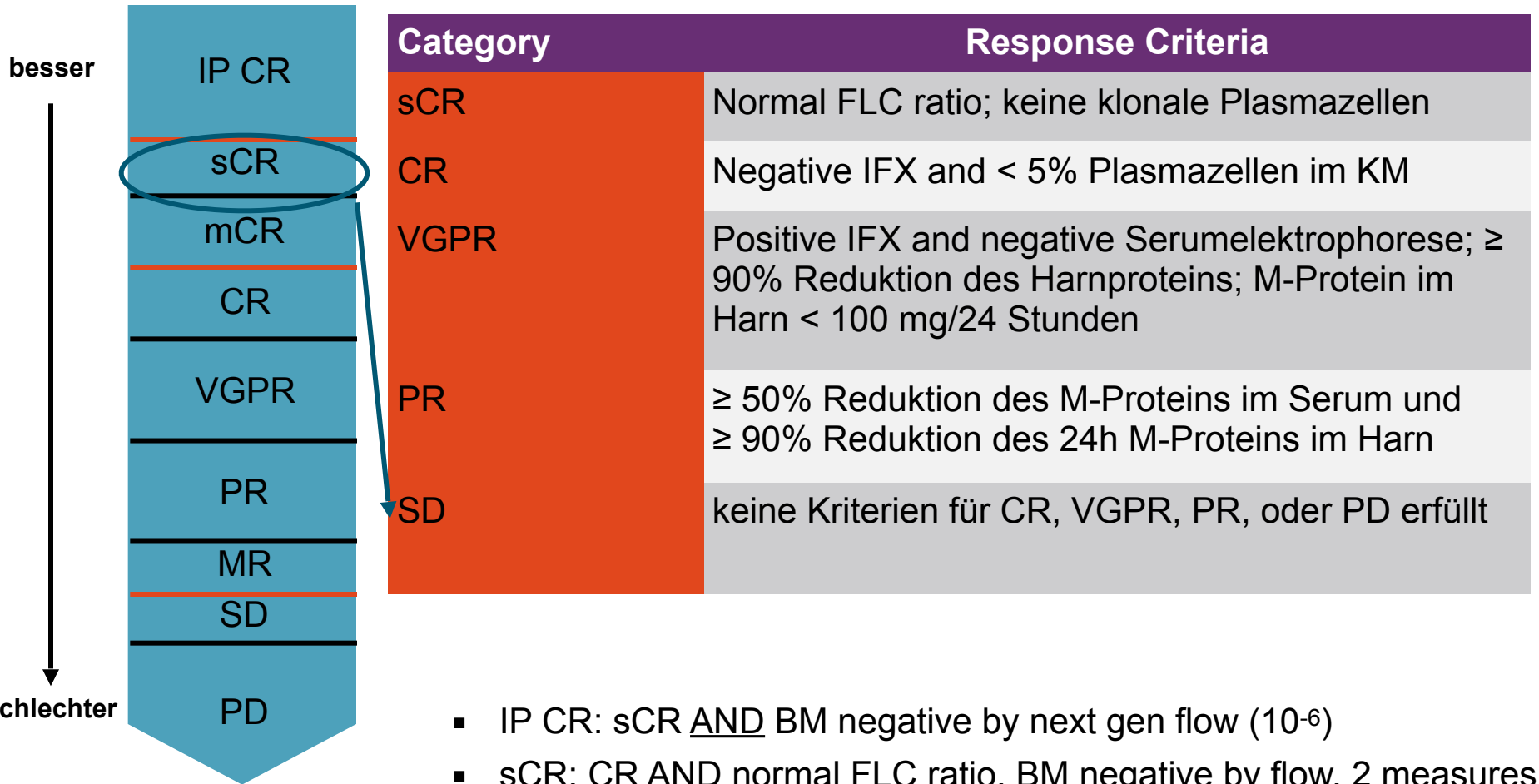
**FLC Ratio  $\geq 100$  Predicts Risk ( $P < .0001$ )**



**MRI Focal Lesions Predicts Risk ( $P < .001$ )**



# Monitoring ist essentiell: IMWG Kriterien für das Ansprechen



- IP CR: sCR AND BM negative by next gen flow ( $10^{-6}$ )
- sCR: CR AND normal FLC ratio, BM negative by flow, 2 measures
- mCR: CR AND negative PCR ( $10^{-5}$ )
- CR: negative IFX; < 5% PC in BM; 2 measures

# Ausgewählte nicht myelomspezifische Laborwerte

---

- Differentialblutbild:
  - Neutrophile=Subpopulation der weißen Blutkörperchen im Kampf gegen die bakteriellen Infektionen
  - Normwert über 2G/l, für die Chemotherapie mindestens 1,5G/l; hohe Infektionsgefahr, wenn Neutrophile unter 1 G/l



## Ausgewählte nicht myelomspezifische Laborwerte

- eGFR Nierenfiltrationsrate spiegelt die Nierenausscheidungsfunktion nieder-wird vom Plasmakonzentration von Kreatinin nach einer Formel berechnet ;
- Normwerte 90-120ml/min

Kreatinin-Clearance = (ml/min)	$\frac{(140-\text{Lebensjahre}) \times \text{kg Körpergewicht}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (in mg/dl)}}$	oder	$\frac{(140-\text{Lebensjahre}) \times \text{kg Körpergewicht}}{0,82 \times \text{Serum-Kreatinin (in } \mu\text{mol/l)}}$
--------------------------------	---	------	--

**Wichtig:** Bei Frauen wird der Wert nochmals mit 0,85 multipliziert

Zur Berechnung der GFR nach der **gekürzten MDRD-Formel** wird nicht einmal die Angabe des Körpergewichts benötigt.

$$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{S-Kreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (F)}$$

# Ausgewählte nicht myelomspezifische Laborwerte

---

- genauere Messung: Kreatinin Clearance (Kreatininkonzentration im Harn x Harnvolumen/ Kreatininkonzentration im Blut x Zeit); abhängig von Körpermasse=wird auf die Körperoberfläche umgerechnet; Normwerte Männer 90-160ml/minx1,73m<sup>2</sup>; Frauen 60-139ml/minx1,73m<sup>2</sup>
  - BUN (blood urea nitrogen) - Konzentration von Harnstoff im Blut
    - 90% über Niere ausgeschieden
    - Normwerte: 6-25mg/dl
    - bei eingeschränkter Nierenfunktion - Anstieg BUN
-

# Ausgewählte nicht myelomspezifische Laborwerte

---

- NT-pro-BNP ist ein Prohormonfragment aus der Gruppe der natriuretischen Peptide. Das sind Eiweißstoffe (Peptide), die im Herzen gebildet werden und im Körper als Hormone wirken. Natriuretische Hormone wirken auf die Nierenfunktion, indem sie die Nieren zur Flüssigkeitsausscheidung anregen
- Das Herz schüttet diese Hormone insbesondere dann vermehrt ins Blut aus, wenn für das Herz offenbar zu viel Flüssigkeit im Körper bzw. im Blutkreislauf vorhanden zu sein scheint. Dieses scheinbare Zuviel an Flüssigkeit führt zu einer Dehnung der Herzwand, und dieser Dehnungsreiz der Herzwand führt wiederum zur Ausschüttung der natriuretischen Hormone.

Normwert <125ng/L

---

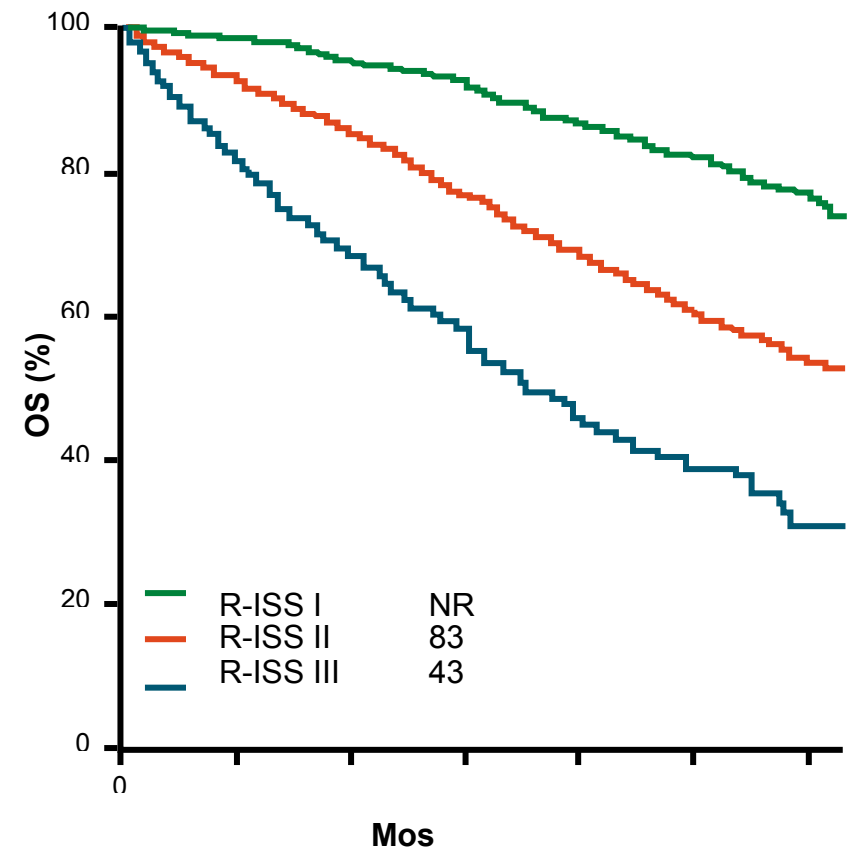
# Ausgewählte nicht myelomspezifische Laborwerte

---

- Knochendichte - Knochendensitometrie
  - 2 Stellen: Wirbelsäule, Hüfte
  - T-Score: wie stark die gemessene KD von KD junger gesunder Erwachsenen abweicht (g/cm<sup>2</sup>)
    - T-Score höher als -1: normale Knochendichte
    - T-Score -1 bis -2,5: Osteopenie
    - T-Score unter -2,5: Osteoporose
  - weitere Risikofaktoren: Alter, Geschlecht
-

# International (Revidiertes) Scoring System

ISS Definition	
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>Serum albumin <math>\geq 3.5</math> g/dL</li> </ul> <i>AND</i> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\beta_2</math>-M <math>&lt; 3.5</math> mg/L</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not stage I or III</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\beta_2</math>-M <math>\geq 5.5</math> mg/L</li> </ul>
R-ISS Definition	
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>ISS stage I</li> </ul> <i>AND</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Normal LDH</li> <li>No t(4;14), t(14;16), or del(17p)</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not stage I or III</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>ISS stage III</li> </ul> <i>AND</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum LDH <math>&gt;</math> ULN</li> </ul> <i>OR</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>With t(4;14), t(14;16), or del(17p)</li> </ul>

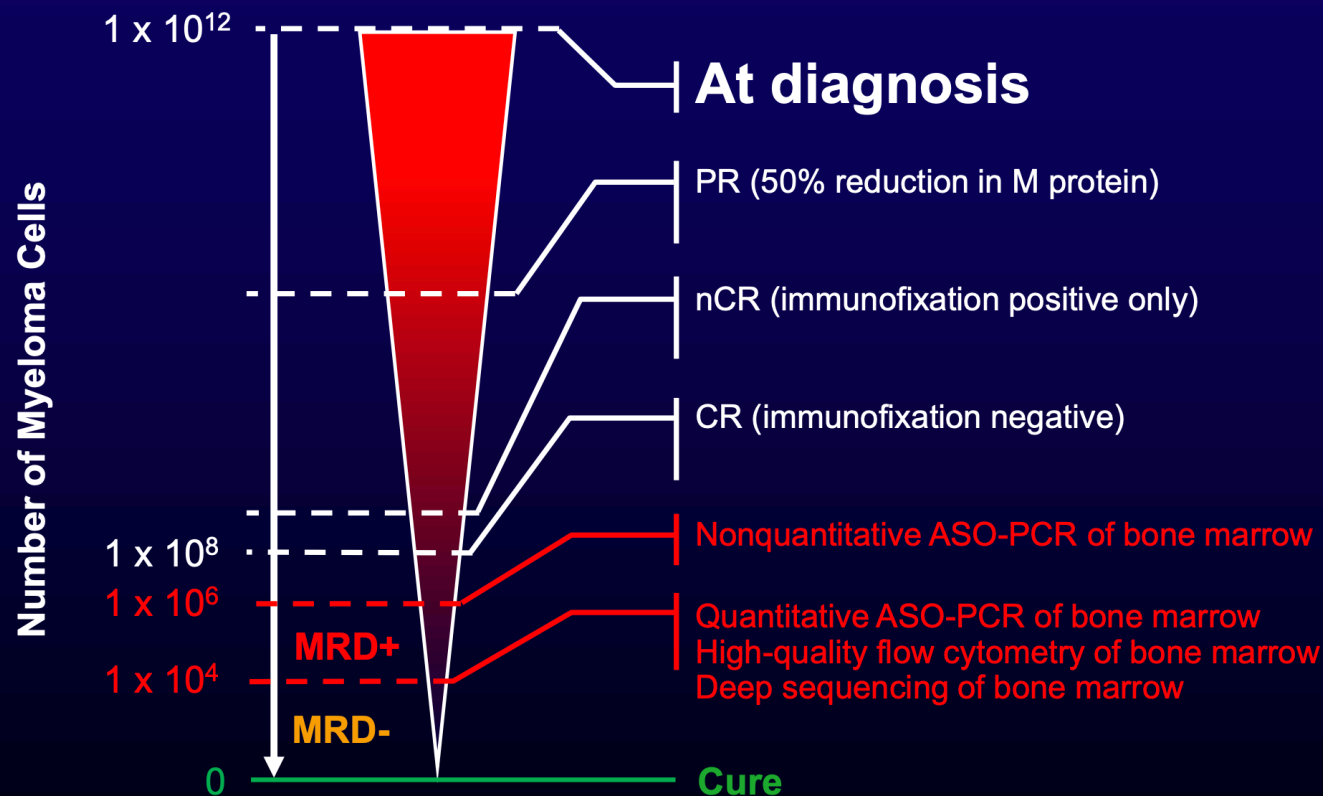


# Multiple Myelom: Risikofaktoren

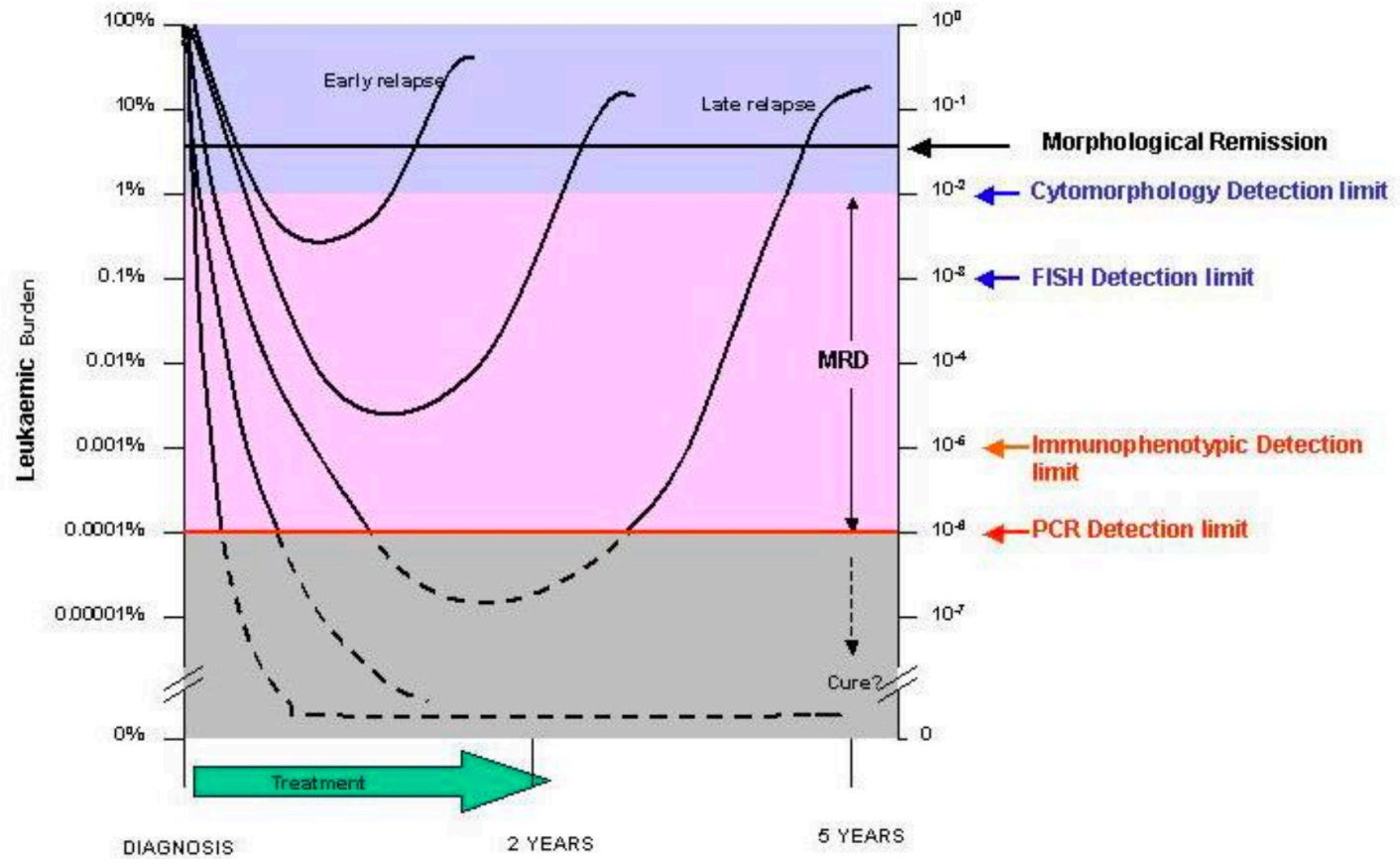
	Hochrisiko	Standardrisiko
LDH	> ULN	< ULN
Zytogenetik nach Palumbo et al. 2015	t(4;14), t(14;16), del(17p)	alle anderen
Zytogenetik nach Sonneveld et al. 2016	t(4;14), t(14;16), del(17p), t(14;20), 1q Zugewinn	alle anderen, inklusive t(11;14), t(6;14)

## MRD und multiples Myelom

### MRD Status Is a Relative Measure



# MRD und multiples Myelom





## MRD und multiples Myelom

---

- moderne Durchflußzytometrie und/oder Next-Generation Sequencing ermöglichen die Detektive 1 residuellen Plasmazelle unter 10<sup>6</sup> Knochenmarkzellen (Kumar et al. 2016, Munshi et al. 2017, Flores-Montero et al. 2017, Kumar & Rajkumar 2018)
  - Bildgebende Verfahren können hinzugezogen werden
  - Die MRD-Negativität ist dabei assoziiert mit einem längeren Überleben (PFS und OS)(Munshi et al. 2017, Lahuerta et al. 2017)
  - Trotz der prognostischen Bedeutung hat die MRD-Diagnostik bei dem multiplen Myelom bislang keine klinische Relevanz – die Verwendung des MRD-Nachweises zur Therapiesteuerung wird diskutiert (Kumar & Rajkumar 2018).
-

# Wie soll MRD gemessen werden?

## Flow Cytometry

- Defined: absence of clonal plasma cells in bone marrow aspirate using next-gen flow cytometry
- Sensitivity:  $10^{-4}$  to  $10^{-6}$

## Next generation sequencing

- Defined: absence of clonal plasma cells in BM aspirate with  $< 2$  identical DNA sequence reads
- Sensitivity:  $10^{-4}$  to  $10^{-6}$

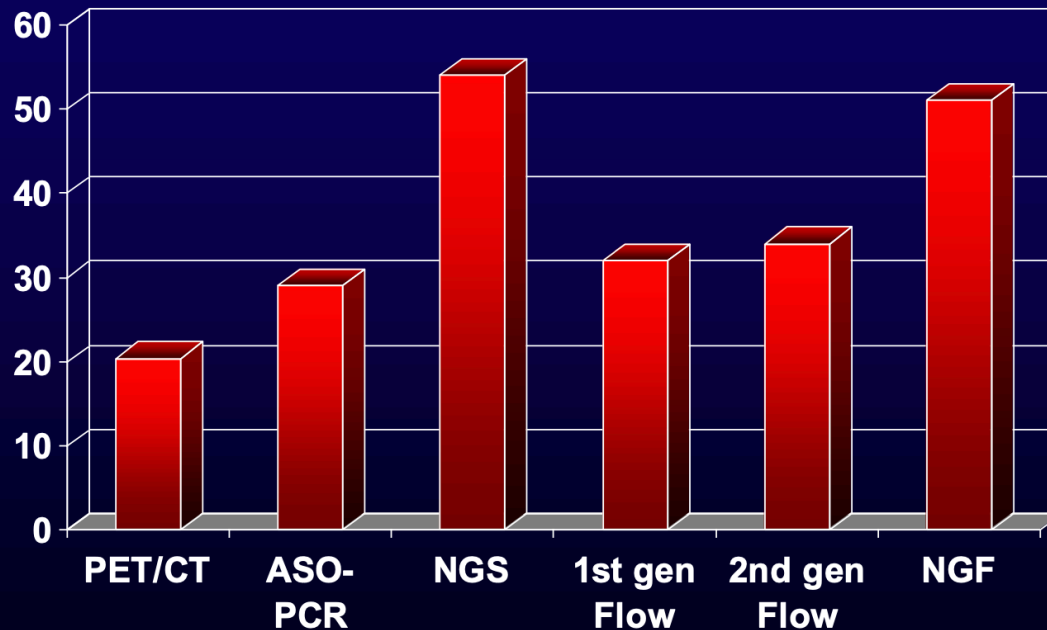
## Imaging

- Defined: disappearance of areas of tracer uptake at baseline PET/CT or decrease to  $<$  normal surrounding tissue
- Sensitivity: high (?)

- **BUT there are currently no data on altering length of induction therapy, need for ASCT and/or consolidation, or maintenance based on MRD results**

# Clinical significance of MRD over conventional CR

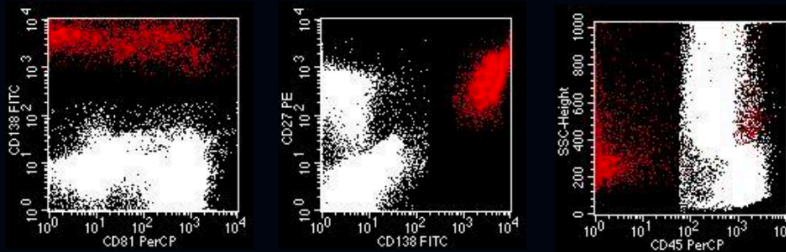
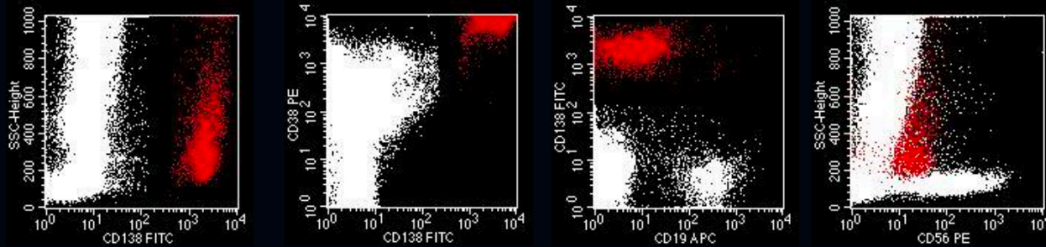
MRD-positive rates among patients in CR



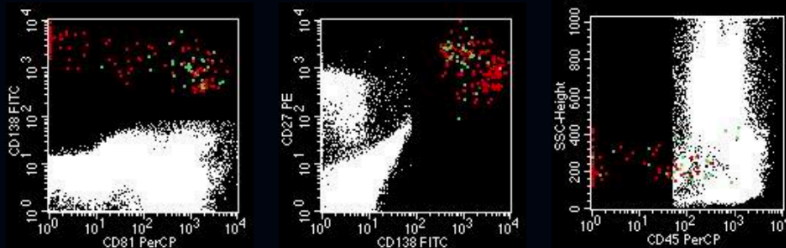
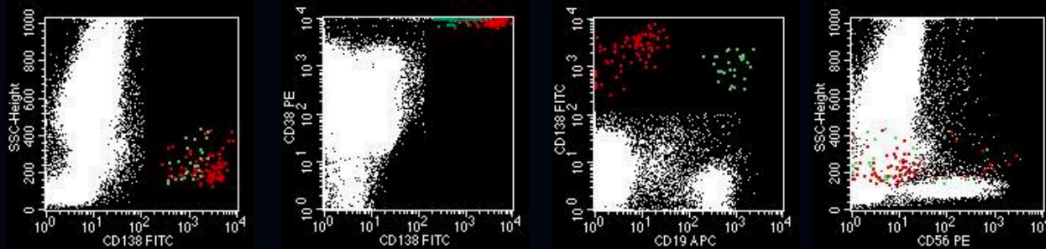
Zamagni et al, Blood 2011;118(23):5989-95, Rawstron AC, et al, Blood 2002;100(9): 3095-3100, Pavia B et al, Blood 2008; 15;112(10):4017-23  
Pavia B et al, J Clin Oncol; 2011; 29(12):1627-33, Pavia B et al, Blood 2012; 119(3): 687-91, Rawstron A. et al, J Clin Oncol; 2013;31(20); 2540-7  
Pavia B et al, ASH 2014; abstract 3390

# MRD - Durchflußzytometrie

## FCM Analysis Allows the Detection of Residual Disease in Multiple Myeloma



**MM cells in CR (3%)**



**MRD+ (0.01%)**

# Panel-Sequenzierung bei multipltem Myelom

## 77 Gen-Panel

ACTG1	CSNK2A1	IKZF3	PRDM1	TNFRSF13B
ATM	CUL4A	IL6	PSMA1	TNFRSF21
B2M	CUL4B	IL6R	PSMB5	TNFSF9
BAGE2	CXCR4	IL6ST	PSMB8	TP53
BIRC2	CYLD	IRF4	PSMB9	TRAF2
BIRC3	DIS3	JAK2	PSMD1	TRAF3
BRAF	EGFR	KDM6A	PTPN11	TRAF3IP1
CARD11	EGR1	KRAS	RASA2	WHSC1
CCNB1	FAM46C	MAF	RB1	XBP1
CCND1	FGFR3	MAFB	RIPK1	
CCNT1	GRB2	MAP3K14	RIPK4	
CDK4	IDH1	MAX	SHC1	
CDK7	IDH2	MYC	SP140	
CDKN1B	IDH3A	MYD88	SRF	
CDKN2A	IFNGR2	NFKBIB	STAT3	
CDKN2C	IGF1R	NR3C1	TGFBR2	
CRBN	IKZF1	NRAS	TLR4	

- 76% der MM Patienten mind. 1 Mutation
- nur 7 Gene mit >5% Mutationsfrequenz