

FORTBILDUNG

Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie

Erfolgversprechende Therapieoptionen beim Plasmazell-Myelom

Das Plasmazell-Myelom gehört mit einem Anteil von ~10% zu den häufigsten hämatologischen Neoplasien. Die jährliche Inzidenz beträgt ca. 5–6/100 000, hauptsächlich sind ältere Menschen mit einem Altersmedian von ~65–70 Jahren betroffen. Dabei ist die Erkrankung mit einer Ratio von 1.5:1 häufiger bei Männern als bei Frauen anzutreffen (1). Der folgende Beitrag beschäftigt sich mit den pathophysiologischen, diagnostischen und therapeutischen Aspekten des Plasmazell-Myeloms.



Dr. med.
Rouven Müller
Zürich



Dr. med.
Ivo Fuchs
Frauenfeld



PD Dr. med.
Panagiotis Samaras
Zürich

+ Le myélome des cellules plasmatiques est avec une proportion de ~10% une des néoplasies hématologiques les plus courantes. L'incidence annuelle est d'environ 5–6/100 000. Principalement, les personnes d'un âge médian de ~65–70 ans sont touchées. La maladie est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes avec un ratio de 1.5:1 (1). L'article suivant traite les aspects physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques du myélome des cellules plasmatiques

Durch Proliferation neoplastischer Plasmazellen im Knochenmark und Produktion eines monoklonalen Paraproteins werden die charakteristischen Endorganschäden der Erkrankung wie osteolytische Knochendestruktion, Anämie, Hyperkalzämie und Nierenversagen hervorgerufen. Hierbei ähneln die malignen Plasmazellen physiologischen post-Keimzentrum-Plasmazellen, die eine ausgeprägte somatische Hypermutation von Immunglobulinogenen durchlaufen haben und eine starke Abhängigkeit von ihrem Knochenmark-«Microenvironment» zeigen (2) (Abb. 1). Pathophysiologisch relevante Zell-Stroma/Matrix Interaktionen beinhalten die Sekretion von Wachstumsfaktoren wie z. B. Interleukin-6, IGF-1 oder die Verschiebung der Balance des Knochen-Remodelings hin zu einer gesteigerten Osteoklasten-Aktivität (vermittelt durch die

RANKL/RANK-Achse, verminderte Konzentrationen von Osteoprotegerin u. a.).

Immunphänotypisch lassen sich Myelom-Zellen von gesunden CD38+, CD138+, CD19+, CD45+ und CD56- Plasmazellen durch CD45-Negativität bzw. verminderte CD45-Expression, einen CD19-Verlust, und Expression aberranter Marker wie CD56, CD117 oder CD28 abgrenzen. Diese Eigenschaften können in der Initial- aber insbesondere auch in der «minimal residual disease» (MRD)-Diagnostik Anwendung finden (3) und teilweise prognostische Bedeutung aufweisen (3). Zytogenetisch ist das Plasmazell-Myelom durch Trisomien und damit einen hyperdiploiden Karyotyp oder Translokationen, die den IgH-Locus (14q32) involvieren, charakterisiert. Auf molekularer Ebene spielen Mutationen in Onkogenen als auch Tumor-Suppressor-Genen wie BRAF, MYC, PI3K, K/N-RAS, RB1 und TP53, eine Dysbalance in der Wirkung pro- und anti-apoptotischer Faktoren (BCL2-Familie) und letztlich auch epigenetische Faktoren eine Rolle.

Dem Plasmazell-Myelom geht in nahezu allen Fällen eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) voraus (4,5) – ein mit zunehmendem Alter häufiger werdender und bei ca. 3% der über 70-jährigen Menschen vorkommender prämalig-

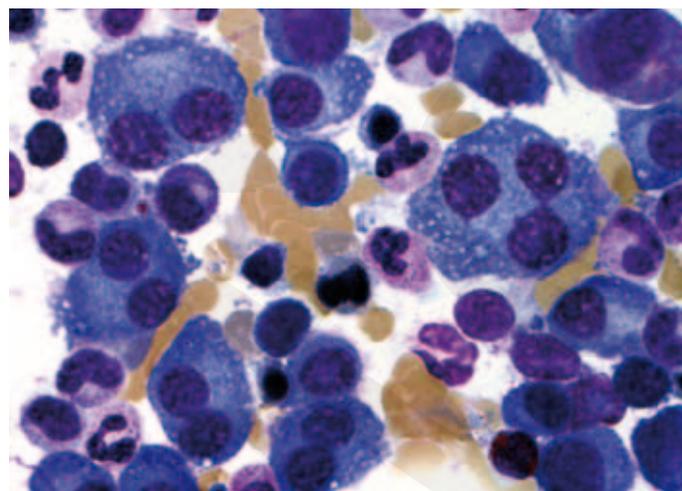
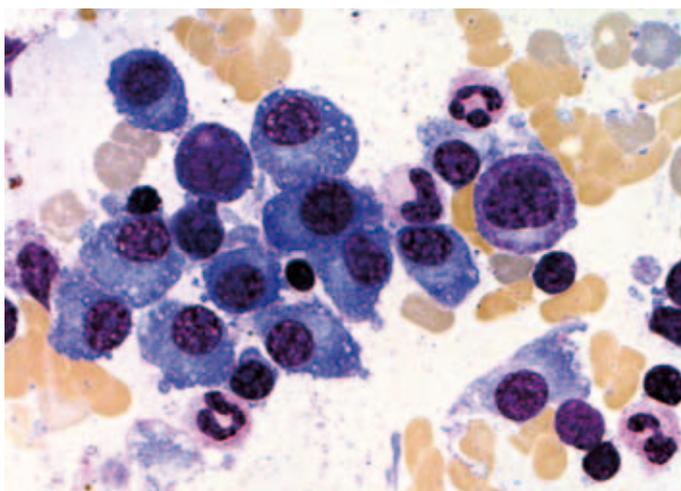


Abb. 1: Knochenmarkzytologie: Nachweis atypischer, hier häufig zwei- oder mehrkerniger Plasmazellen mit intensivem basophilen Zytoplasma und deutlicher paranukleärer Aufhellungszone (Golgi-Apparat) (May-Grünwald-Giemsa Färbung)

ner Zustand – die mit einem jährlichen Transformationsrisiko in ein Plasmazell-Myelom von 1% einhergeht (6). Je nach Ausprägung verschiedener Faktoren (Immunglobulin-Isotyp, Ratio der freien Leichtketten im Serum, Paraproteinkonzentration) ist eine Risikostratifizierung des Progressionsrisikos möglich (7).

Die aktuellen Empfehlungen zu Diagnose und Therapie des Plasmazell-Myeloms in der Schweiz wurden im vergangenen Jahr durch eine Expertengruppe überarbeitet und veröffentlicht (8).

Diagnostische Kriterien

Erst kürzlich wurden im Rahmen eines Consensus Updates der International Myeloma Working Group (IMWG) die diagnostischen Kriterien und die Definition des Plasmazell-Myeloms aktualisiert (9). Hierbei wurden die etablierten CRAB-Kriterien (Hyperkalzämie, Nierenversagen, Anämie, Osteolysen) um die sogenann-

ten SLiM-Kriterien, die im Kollektiv der früher als «smoldering Myeloma» klassifizierten Patienten mit einem sehr hohen Risiko eines Fortschreitens in ein Plasmazell-Myelom assoziiert waren, erweitert. Bisher konnte lediglich bei Vorhandensein manifester Endorganschäden, wie Nierenversagen oder Osteolysen, die Diagnose eines behandlungswürdigen Plasmazell-Myeloms gestellt werden. Dies erscheint im Kontext der – insbesondere im letzten Jahrzehnt verfügbar gewordenen – neuen Therapieoptionen nicht mehr zeitgemäss, vielmehr ist mittlerweile am Beispiel des asymptomatischen Hochrisiko-Kollektivs mit smoldering Myelom die intuitiv richtig erscheinende Behandlungsstrategie belegt, dass eine frühe therapeutische Intervention zu einem Überlebensvorteil führt (10).

Gemäss der aktualisierten IMWG Kriterien von 2014 setzt die Diagnose eines Plasmazell-Myeloms den Nachweis von $\geq 10\%$

TAB. 1 Definitionen des Plasmazell- und «Smoldering» Myeloms

| Plasmazell-Myelom | |
|--|--|
| Klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder durch Biopsie gesichertes knöchern liegendes oder extramedulläres Plasmazytom und ≥ 1 der folgenden SLiM-CRAB-Kriterien | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Biomarker für Malignität: <ul style="list-style-type: none"> – (S) klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$ – (Li) Ratio involviert: nicht involvierten freien Leichtkette ≥ 100 (die involvierte freie Leichtkette muss ≥ 100 mg/l betragen) – (M) > 1 fokale Läsionen im MRI (jede davon ≥ 5 mm) • Endorganschaden, der der zugrundeliegenden Plasmazellerkrankung zugeschrieben werden kann <ul style="list-style-type: none"> – (C) Hyperkalzämie > 0.25 mmol/l über dem oberen Referenzbereich oder > 2.75 mmol/l – (R) Niereninsuffizienz: errechnete oder gemessene Kreatinin-Clearance < 40 ml/min oder Serum-Kreatinin > 177 μmol/l – (A) Anämie: Hb > 20 g/l unterhalb des unteren Referenzbereichs oder < 100 g/l – (B) Osteolysen: ≥ 1 Osteolyse in Röntgen, CT oder PET-CT | |
| «Smoldering» Myelom | |
| Folgende Kriterien müssen erfüllt sein: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Paraprotein (IgG oder IgA) ≥ 30 g/l oder Paraprotein im Urin ≥ 500 mg/ V24h und/oder klonale Plasmazellen im Knochenmark 10–60% • keine MDE's oder Amyloidose | |

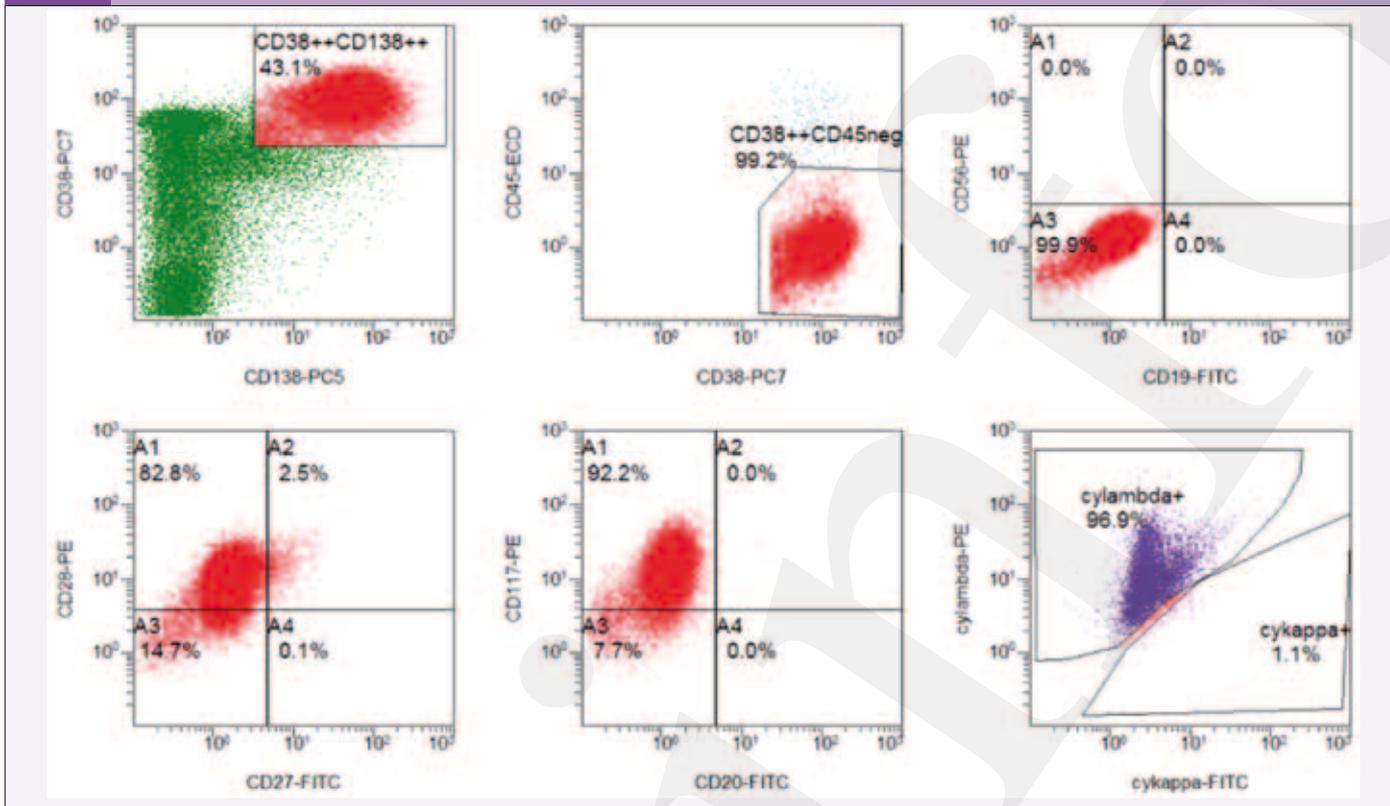
TAB. 2 Empfehlungen zum diagnostischen Work-up

| Blutbild mit mikroskopischer Differenzierung und Retikulozytenzahl | |
|--|---|
| Serumdiagnostik | <ul style="list-style-type: none"> – Nierenretentionsparameter (Kreatinin und Harnstoff) – Serumelektrolyte (Natrium, Kalium, Phosphat und Calcium) – Alkalische Phosphatase, LDH, CRP, BSR – Proteinelektrophorese mit Quantifizierung des Paraproteins und Immunfixation – Freie Leichtketten inkl. kappa/lambda Koeffizient – 2-Mikroglobulin – Infektserologie (HIV, Hepatitis-B und -C) |
| Zusätzlich bei möglicher Myelom-assoziiertes Amyloidose | <ul style="list-style-type: none"> – Myelin-assoziiertes Glykoprotein (Anti-MAG) bei Polyneuropathie – proBNP bei Herzinsuffizienzzeichen |
| Urindiagnostik | <ul style="list-style-type: none"> – Urinstatus – Albumin/Kreatinin- sowie Protein/Kreatinin-Quotient – Immunfixation |
| Knochenmark-untersuchungen | <ul style="list-style-type: none"> – Stanzbiopsie zur Quantifizierung der Plasmazellinfiltration und Bestätigung der Klonalität mittels Immunhistochemie – Aspirat für morphologische Beurteilung, Plasmazellquantifizierung, Immunphänotypisierung (Abb. 1) sowie Zytogenetik |

adaptiert nach (8)

ABB. 2

Immunphänotypisierung aus dem Knochenmark mit Nachweis einer klonalen (lambda-Leichtketten-restringierten) CD38+/CD138+/CD45 negativen Plasmazell-Population mit CD19-Verlust und hier aberranter Expression von CD28 und CD117



TAB. 3 Revidiertes internationales Staging-System (R-ISS)

| Stadium I (28%) | Stadium II (62%) | Stadium III (10%) |
|--|--------------------------------------|---|
| ISS I und keine Hochrisiko-Zytogenetik* und normale LDH | Alle anderen | ISS III plus Hochrisiko-Zytogenetik* oder/und erhöhte LDH |
| 5 -Jahres OS 82% 5-Jahres PFS 55% | 5 -Jahres OS 62% 5-Jahres PFS 36% | 5 -Jahres OS 40% 5-Jahres PFS 24% |
| *Hochrisiko-Zytogenetik: del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16) | | |

klonalen Plasmazellen in einer Knochenmarksbiopsie bzw. einem Knochenmarksaspirat oder ein durch eine Biopsie dokumentiertes knöchern liegendes oder extramedulläres Plasmozytom voraus. Zusätzlich muss der Nachweis eines oder mehrerer Myelom-definierender-Ereignisse (MDE) vorliegen. Hierzu werden die bereits etablierten CRAB-Kriterien und neue Biomarker wie die SLiM-Kriterien, die ein deutlich erhöhtes Progressionsrisiko anzeigen, gleichwertig berücksichtigt (Tab.1).

Klinik und diagnostischer Work-up

Klinische Manifestationen, die zur Arztkonsultation führen, sind meist Knochenschmerzen an Stellen der ossären Plasmazellinfiltration, eine Fatigue bei Anämie aufgrund relevanter Knochenmarkinfiltration oder renaler Genese oder die Symptomatik eines akuten Nierenversagens. Mitunter wird ein Plasmazell-Myelom als Zufallsbefund diagnostiziert, was sicher einer heutzutage breiter verfügbaren, sensitiveren und niederschwellig eingesetzten Spezialdiagnostik (Paraproteindiagnostik/ Bildgebung) zu verdanken ist.

Zum diagnostischen Standard gehört neben der Anamnese sowie der klinischen Untersuchung eine laboranalytische Standortbestimmung. Die obligaten Untersuchungen sowie allfällige zusätzliche Laborbestimmungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

An apparativer Diagnostik erfolgt eine Bildgebung mittels Computertomographie des Achsenskeletts, der grossen Röhrenknochen und des Schädels mit Frage nach Osteolysen (Abb. 3). Wichtig ist hierbei zu erwähnen – insbesondere unter dem Aspekt einer möglichen begleitenden Niereninsuffizienz – dass für diese Untersuchung ein low-dose CT ohne Kontrastmittel ausreichend ist. Lediglich bei Nachweis eines IgM-Paraproteins sollte gegebenenfalls unter der Differentialdiagnose eines lymphoplasmazytischen Lymphoms nach klinischer Abwägung eine CT-Untersuchung mit Kontrastmittel erfolgen.

Im Kontext der oben erwähnten aktualisierten Definitionen ist ohne Vorliegen weiterer CRAB-Kriterien bei sonst asymptomatischen Patienten eine MRI-Untersuchung zur Suche nach in der CT okkulten fokalen Läsionen indiziert. Als optionale Zusatzuntersuchungen können, je nach klinischem Kontext, eine PET-CT-Untersuchung zur Suche nach extramedullären Manifestationen oder im Rahmen der Diagnostik des seltenen asekretorischen Myeloms, oder eine Bauchfettbiopsie bei klinischem Verdacht auf eine AL-Amyloidose durchgeführt werden.

Risikostratifikation und Therapie

Mit Hilfe eines an mehr als 3000 Studienpatienten validierten und vor Kurzem von der IMWG präsentierten Risikoscores, der das ISS-Stadium, das Vorhandensein chromosomaler Hochrisiko-Aberrationen und den LDH-Wert berücksichtigt, kann eine relativ zuverlässige Risikoabschätzung bei Patienten mit neu diagnostiziertem Plasmazell-Myelom durchgeführt werden (Tab. 3) (11).

Nach Möglichkeit/Verfügbarkeit sollte prinzipiell eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien angestrebt werden. Man unterscheidet grundsätzlich zwischen Patienten, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) qualifizieren und Patienten, die nicht für eine derart intensive Therapie in Betracht kommen. Erstere, in der Regel jüngere Patienten bis 70 Jahre ohne relevante Komorbiditäten, erhalten als Induktionstherapie 4 Zyklen einer Bortezomib-basierten Triple-Therapie und nach erfolgreicher Stammzellsammlung eine Hochdosis-Chemotherapie (Melphalan 200 mg/m²) gefolgt von einer ASZT (12, 13). Hierbei erscheinen die aktuell am häufigsten eingesetzten Induktionstherapien VCD (Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason) und VRD (Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason) gleichwertig (14). In einer auf dem letzten ASH publizierten französischen Phase-III-Studie wurden erstmals die beiden Induktionstherapien VCD und VTD (Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason) direkt miteinander verglichen. Dabei konnten durch den Einsatz von VTD bessere Ansprechraten erzielt werden als durch VCD (mindestens very good partial response (VGPR): 71% versus 60%, $p=0.05$), allerdings wurde dieser Vorteil durch eine höhere Rate an Polyneuropathien (mindestens Grad 2: 22% versus 13%, $p=0.008$) erkauft. Inwieweit dies mögliche – auch längerfristige – Folgebehandlungen mit Substanzen beeinträchtigen kann, die ihrerseits eine Polyneuropathie verursachen oder verstärken können, konnte aufgrund des Studiendesigns nicht beantwortet werden. Zum aktuellen Zeitpunkt muss somit die Kombination aus Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTD) als effektivere Triple-Therapie für transplantationsfähige Patienten angesehen werden (ASH 2015 Annual Meeting, Abstract 393). In einer weiteren französischen Phase-III-Studie, die auf dem ASH präsentiert wurde, ist der Stellenwert der Hochdosis-Chemotherapie mit ASZT gegenüber einer konventionellen Erstlinienbehandlung unter Einbezug von Bortezomib und Lenalidomid geprüft worden. Hier zeigte sich, dass auf die intensive Therapie nach wie vor nicht verzichtet werden kann, da dadurch sowohl das Gesamtansprechen einschliesslich des Erreichens einer MRD-Negativität als auch das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert werden konnten. Die Anzahl der Patienten, die bislang infolge des Myeloms in beiden Studienarmen verstorben sind, lässt des Weiteren darauf schliessen, dass mit längerem Follow-up auch das Gesamtüberleben verbessert werden könnte (ASH 2015 Annual Meeting, Abstract 391). Je nach Therapieansprechen auf Induktion und die erste Hochdosis-Chemotherapie kann ggfs. (falls < VGPR) eine zweite Hochdosis-Chemotherapie im Sinne einer Tandemtransplantation erwogen werden (11). Nach der Hochdosis-Chemotherapie und ASZT kann eine Konsolidierung mit 2 weiteren Zyklen analog dem ursprünglichen Induktions-Schema angeschlossen werden. Ziel dieser Konsolidierung ist eine bessere Krankheitskontrolle durch Erreichen einer tieferen Response, die durch eine sich daran anschliessende Erhaltungstherapie möglichst lange beibehalten werden soll. Drei randomisierte Studien (15–17) konnten unter Erhaltungstherapie mit Revlimid eine Steigerung des PFS von nahezu 2 Jahren zeigen, in letzterer (17) war auch das Gesamtüberleben unter Erhaltungstherapie signifikant verlängert. Zwei der drei zitierten Studien zeigten jedoch eine erhöhte Rate bisher nicht erklärbarer Sekundärneoplasien, eine Tatsache, die alternative Erhaltungstherapien wie z.B. Bortezomib favorisieren könnte (18). Die einzige potenziell kurative Behandlung des Plasmazell-Myeloms durch eine allo-



Abb. 3: CT der Halswirbelsäule mit Nachweis mehrerer Osteolysen

gene Stammzelltransplantation kann initial im Sinne eines auto-allo Konzeptes bei jungen/fitten Patienten mit Hochrisiko-Erkrankung im Rahmen von klinischen Studien als auch im Rezidiv bei chemosensibler Erkrankung evaluiert werden.

Patienten, die aufgrund des biologischen Alters und/oder relevanter Komorbiditäten nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie mit ASZT qualifizieren, erhalten in der Ära neuer Substanzen Triple-Kombinationen, basierend auf Melphalan-Prednison mit Bortezomib oder einer immunmodulierenden Substanz, sogenannter Imide (z. B. VMP basierend auf den Daten des VISTA-Trials (19, 20)), oder Kombinationen von Bortezomib bzw. Lenalidomid mit Dexamethason (Vd, Rd). Wichtige Gesichtspunkte in der ambulanten Behandlung dieses meist älteren Patientenkollektivs sind die im Verlauf etablierte wöchentlich statt 2xWoche durchzuführende Bortezomib-Applikation, die subkutane Applikation von Bortezomib zur Reduktion der Nebenwirkungen bei vergleichbarer Effektivität (21, 22) oder die Möglichkeit einer komplett oral durchzuführenden Therapie mittels Lenalidomid-Dexamethason (23).

In der Situation eines Rezidivs sollte die Zweitlinientherapie nach Möglichkeit ebenfalls im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden. Für die Wahl der Zweitlinien-Therapie entscheidend ist die Dauer des Ansprechens auf die Erstlinien-Therapie mit der Möglichkeit einer Re-Exposition, sollte diese zu einer längeren Remission geführt haben. Aber auch das Auftreten limitierender Nebenwirkungen auf die Erstlinienbehandlung, wie zum Beispiel

eine Polyneuropathie, ist zu berücksichtigen. Bei jüngeren transplantationsfähigen Patienten kann auch im Rezidiv eine erneute Hochdosis-Chemotherapie mit anschliessender ASZT diskutiert werden, sofern das progressionsfreie Überleben nach der ersten Hochdosis-Chemotherapie mindestens 18 Monate betragen hat.

Neben diesen in den vergangenen Jahren etablierten Therapie-schemata ist aktuell eine Vielzahl neuer pharmakologischer Substanzen und Therapieansätze Gegenstand klinischer Studien. So haben die Daten der Phase-III-ASPIRE-Studie (24) vor kurzem zur EU-Zulassung von Carfilzomib, einem irreversiblen Proteasominhibitor, in der Zweitlinien-Therapie geführt und Daten der Phase-III-ENDEAVOR-Studie legen eine baldige Zulassung in Kombination mit Dexamethason nahe. Nachdem Pomalidomid, ein oral verfügbares Imid der 3. Generation bereits seit 2014 für die Behandlung des rezidivierten/refraktären Plasmazell-Myeloms in Kombination mit Dexamethason in der Schweiz zugelassen ist, erhielt das ebenfalls oral verabreichbare Ixazomib, ein weiterer Proteasominhibitor kürzlich die FDA-Zulassung für die Zweitlinientherapie in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Eine für das Plasmazell-Myelom neue Substanzklasse stellen die monoklonalen Antikörper gegen Plasmazell-spezifische Oberflächenantigene dar. Vielversprechende Vertreter sind das bereits seit kurzem in den USA zugelassene Daratumumab, ein humaner monoklonaler Antikörper gegen auf der Oberfläche der Myelomzellen exprimiertes CD38 (25), oder Elotuzumab, ein monoklonaler Antikörper gegen SLAMF7 (26), der in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zugelassen ist.

Weitere Therapieansätze beinhalten Antikörper, die direkt an ein Chemotherapeutikum konjugiert sind (z.B. anti-CD138 Indatuximab Ravtansine), Histon-Deacetylaseinhibitoren - hier wurde vor kurzem als erster Vertreter Panobinostat in den USA und Europa zugelassen – oder Zell-basierte Therapieansätze wie CAR-T-Zell-Therapie (27), die das therapeutische Armamentarium des Plasmazell-Myeloms zukünftig erweitern werden.

Dr. med Rouven Müller

Hämato-Onkologisches Zentrum, Klinik für Hämatologie
Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich

Dr. med. Ivo Fuchs

Medizinische Onkologie, Kantonsspital Frauenfeld
Pfaffenholzstrasse 4, 8501 Frauenfeld

PD Dr. med. Panagiotis Samaras

Hämato-Onkologisches Zentrum, Klinik für Onkologie
Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich
panagiotis.samaras@usz.ch

Interessenkonflikt: PD Dr. med. Samaras erhielt Beratungshonoraria von Roche, Celgene, Sanofi und Takeda. Ansonsten bestehen keine weiteren Interessenkonflikte.

Take-Home Message

- ◆ Das Plasmazell-Myelom ist eine meist aus einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz hervorgehende Plasmazelldyskrasie, die bei Vorhandensein eines oder mehrerer sogenannter SLiM-CRAB-Kriterien diagnostiziert wird
- ◆ Mit Hilfe des revidierten internationalen Staging-Systems (R-ISS), das das ISS-Stadium, das Vorhandensein chromosomaler Hochrisiko-Aberrationen und den LDH-Wert berücksichtigt, kann eine relativ zuverlässige Risikoabschätzung bei Patienten mit neu diagnostiziertem Plasmazell-Myelom durchgeführt werden
- ◆ Auch im Kontext neuer Substanzen bleibt die Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation nach vorangegangener Induktion derzeit integraler Therapiebestandteil für biologisch fitte Patienten
- ◆ Die Therapie des fitten Hochdosis-therapiefähigen Patienten besteht aus einer Induktionsbehandlung mit einer Bortezomib-haltigen Triple-Kombination (VTD, VCD, VRD) gefolgt von Stammzellmobilisierung, Hochdosis-Melphalan und autologer Stammzelltransplantation, ggf. kurze Konsolidierung und Evaluation einer Erhaltungstherapie
- ◆ Die Therapie des nicht Hochdosis-therapiefähigen Patienten besteht aus einem Doppel- oder Triple-Regime über mindestens 12–18 Monate, für die Wahl der Substanzen sind biologisches Alter und Komorbiditäten ausschlaggebend
- ◆ Neue derzeit in Studien evaluierte pharmakologische Substanzen stellen Weiterentwicklungen etablierter Substanzklassen (Proteasominhibitoren, Imide) als auch neue, beim Plasmazell-Myelom bisher nicht etablierte pharmakologische Ansatzpunkte dar (monoklonale Antikörper, HDAC-Inhibitoren), die derzeit Einzug in die klinische Routine halten und das therapeutische Spektrum erweitern werden

Messages à retenir

- ◆ Le myélome des cellules plasmatiques est principalement une dyscrasie des cellules plasmatiques résultant d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminé qui est diagnostiqué en présence d'un ou plusieurs critères dits de SLiM-CRAB
- ◆ A l'aide du système de staging internationale révisé (RISS), qui prend en compte le stade ISS, la présence d'aberrations chromosomiques à risque élevé et la valeur de la LDH, une évaluation des risques relativement fiable peut être effectuée chez les patients nouvellement diagnostiqués de myélome des cellules plasmatiques
- ◆ Même dans le contexte des nouvelles substances, la chimiothérapie à haute dose et la thérapie avec des cellules souches autologues après induction précédente reste actuellement une composante intégrante de la thérapie des patients biologiquement aptes
- ◆ Le traitement des patients aptes à une thérapie à haute dose consiste en un traitement d'induction avec combinaison triple contenant du bortézomib (VTD, VCD, VRD) suivie par une mobilisation des cellules souches, le melphalan à haute dose et une greffe autologue de cellules souches, peut-être à courte consolidation et l'évaluation d'une thérapie d'entretien
- ◆ Le traitement du patient non apte à une thérapie à haute dose se compose d'un régime double ou triple pendant au moins 12–18 mois. Pour le choix des substances l'âge biologique et les comorbidités sont déterminants
- ◆ Des nouvelles substances pharmacologiques actuellement en évaluation clinique représentent des développements ultérieurs de classes des substances établies (inhibiteurs du protéasome, imides) ainsi que des approches pharmacologiques nouvelles dans le traitement du myélome des cellules plasmatiques (anticorps monoclonaux, les inhibiteurs HDAC), qui entrent actuellement dans la routine clinique et permettront d'élargir le spectre thérapeutique

Literatur:

1. Rodríguez-Abreu, D et al. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann Oncol* 2007;18 Suppl 1, i3-i8
2. Kuehl, WM, Bergsagel, PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. *J Clin Invest* 2012;122:3456-63
3. Mateo, G et al. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2737-44
4. Landgren, O et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113:5412-7
5. Weiss, BM et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113:5418-22
6. Kyle, RA et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24:1121-7
7. Rajkumar, SV et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106:812-7
8. Samaras P et al. Current status and updated recommendations for diagnosis and treatment of plasma cell myeloma in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14100
9. Rajkumar, SV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48
10. Mateos, MV et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2013;369:438-47
11. Palumbo, A et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2863-9
12. Attal, M et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495-2502
13. Child, JA et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875-83
14. Kumar, S et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012;119:4375-82
15. Attal, M et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782-91
16. Palumbo, A et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:895-905
17. McCarthy, PL et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770-81
18. Sonneveld, P et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HO-VON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2946-55
19. San Miguel, JF et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17
20. San Miguel, J F et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31:448-55
21. Moreau P et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12(5):431-40
22. Arnulf, B et al. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 2012;97:1925-8
23. Benboubker, L et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906-17
24. Stewart AK et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372(2):142-52
25. Lokhorst, HM et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1207-19
26. Lonial, S et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:621-31
27. Garfall, A L et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells against CD19 for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1040-7