

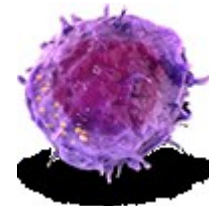
Diagnostik bei multiplen Myelom



OÄ Dr.Daniela Voskova, PhD

Klinik für Interne 3 – Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie

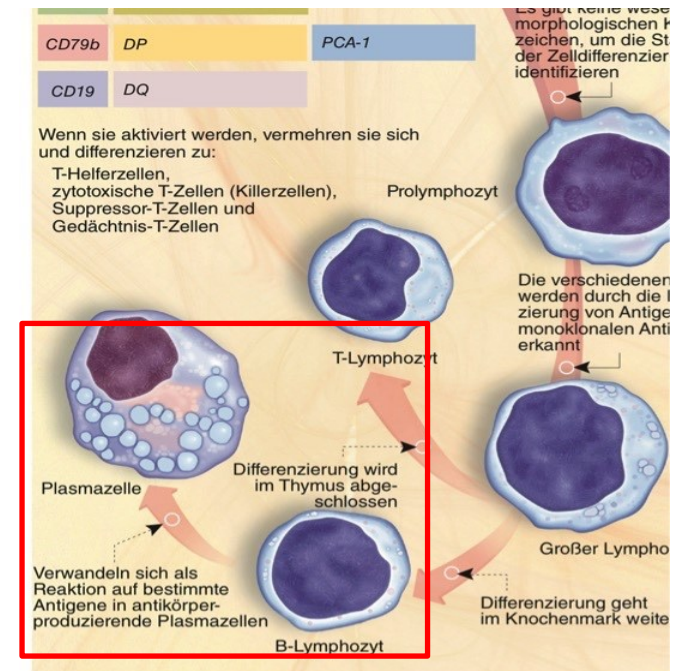
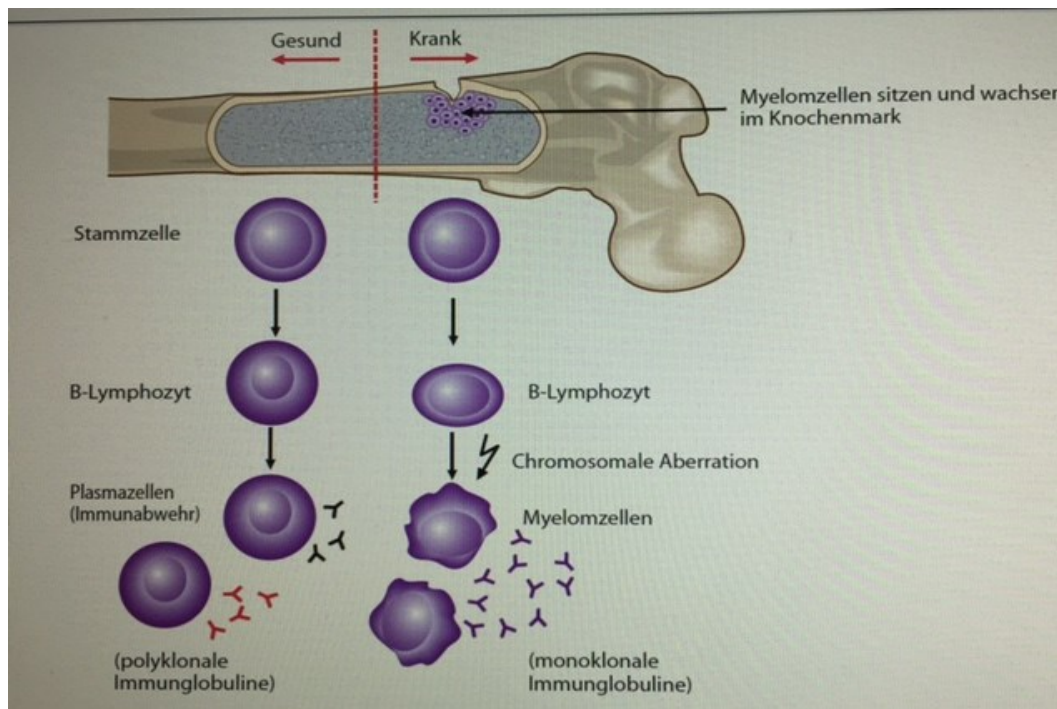
31.1.2017



- Untersuchungen und Parameter für Diagnosebestimmung
 - Bestimmung der einzelnen Formen
 - Parameter für Therapieentscheidung
 - Parameter relevant für Verlaufskontrolle
-

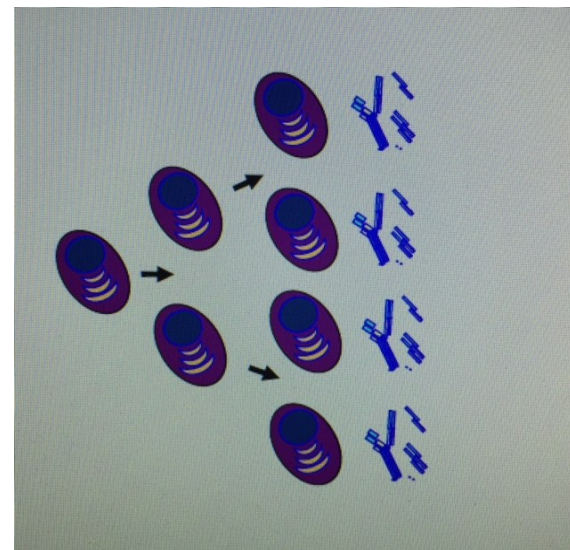
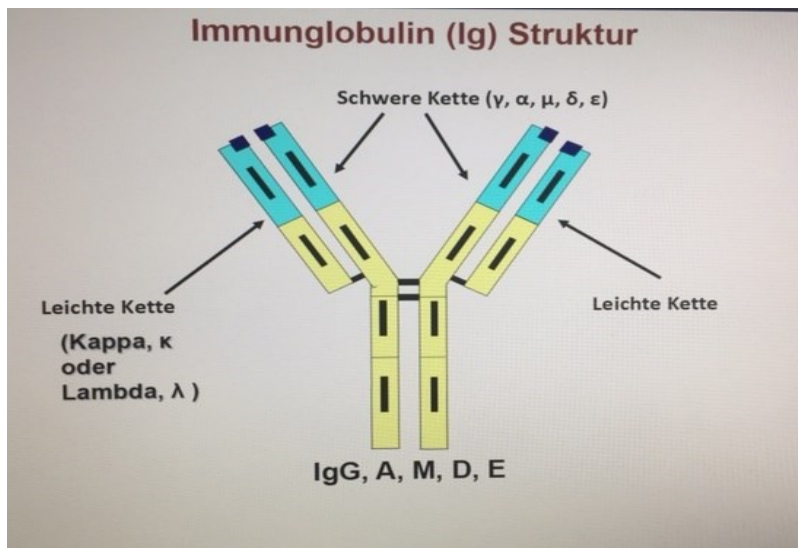
Charakterisitik

- Erkrankung eine Knochenmarkszelllinie
- Plasmazellen - Endzelle in Entwicklung der B-Lymphozyten



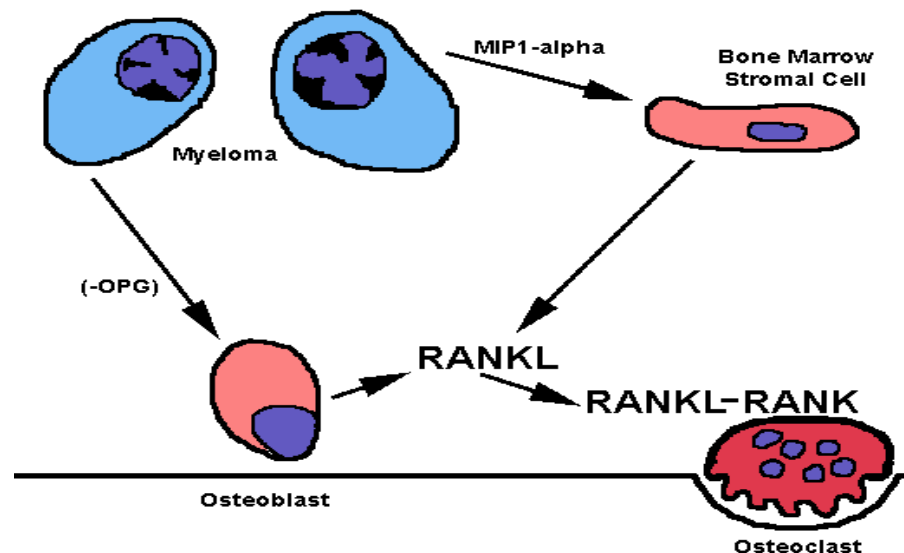
Charakterisitk

- Immunzelle - Produktion der Immunglobuline (Abwehr)
- Normale Immunglobulinmolekülen = 1 Schwere Kette und 2 Leichtketten (Kappa und Lambda)
- maligne Plasmazelle-Produktion der abnormalen (monoklonalen) Immunglobulinen, welche nicht funktionsfähig sind (Immunschwäche)

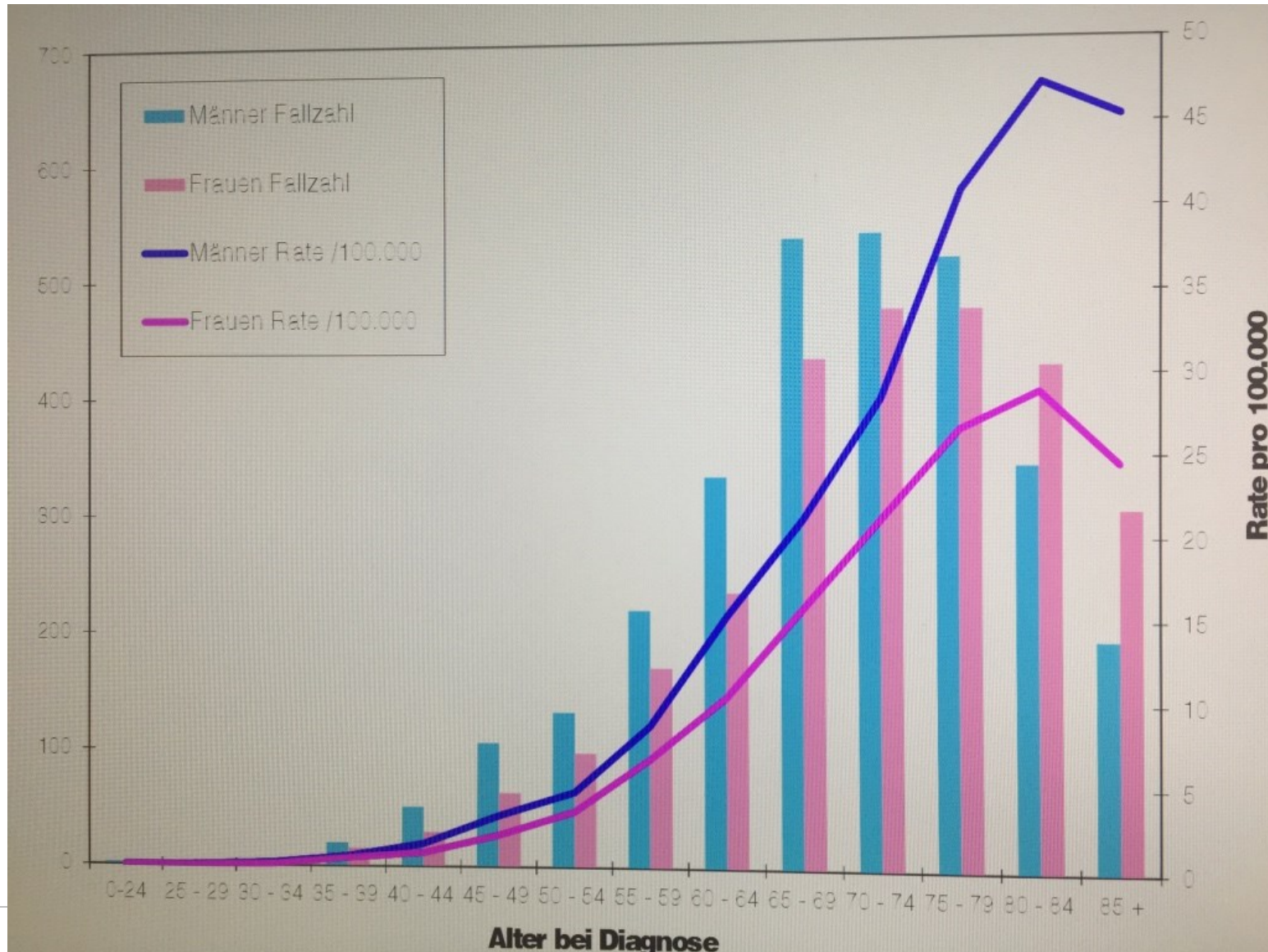


Charakterisitik

- maligne Plasmazellen sind durch Stromazellen im Knochenmark geschützt
- Freisetzung der chemischen Stoffe, welche Einfluss auf den Knochenstoffwechsel aufweisen (Aktivierung der Osteoklasten und Bremsen der Osteoblasten)



Inzidenz



Diagnostik

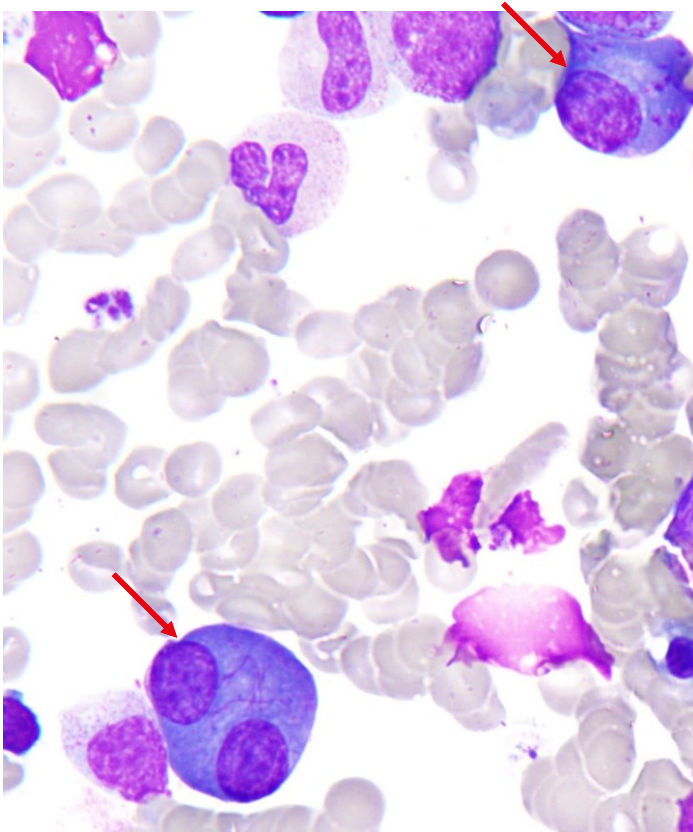
Drei Säulen bei der Diagnostik

1. Knochenmark-Myelomzellen
2. Paraprotein-monoklonales Immunglobulin (monoklonale Gammopathie)
3. Knochenveränderungen: Osteolysen oder diffuse Knocheninfiltration

1. Knochenmark

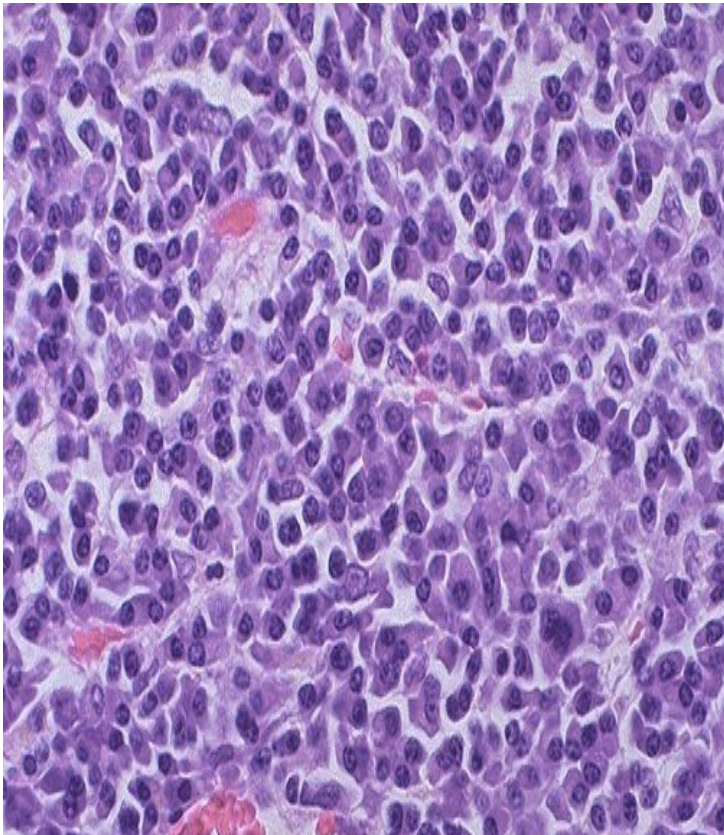
- Zytologische Untersuchung – spezielle Morphologie
- Histologische Untersuchung
- Durchflußzytometrie
- Zytogenetik – chromosomale Veränderungen

Zytologische Untersuchung



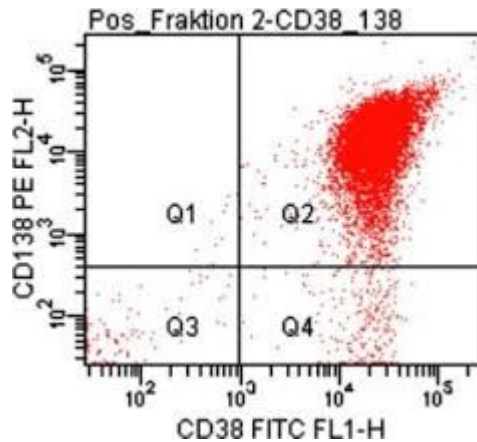
- Myelomzellen
 - groß
 - blaues Zytoplasma
 - Exzentrischer, spiegeleiförmiger Kern
 - perinukleäre Aufhellung
 - 2-4 kernige Zellen

Histologie

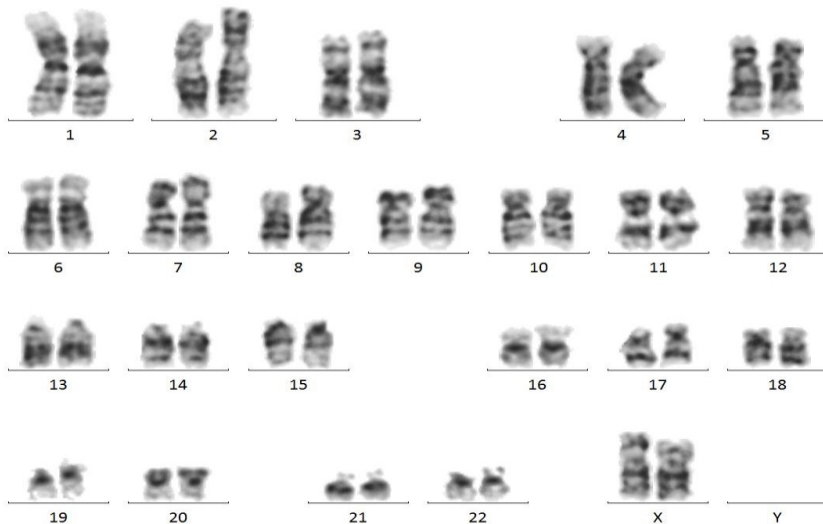


- Immunhistochemie
- Kappa/Lambda
- CD138
- Entscheidend für den Ausmaß der Knochenmarksinfiltration

Durchflußzytometrie und Zytogenetik



- Durchflußzytometrie
- CD45;CD38;CD138;CD56



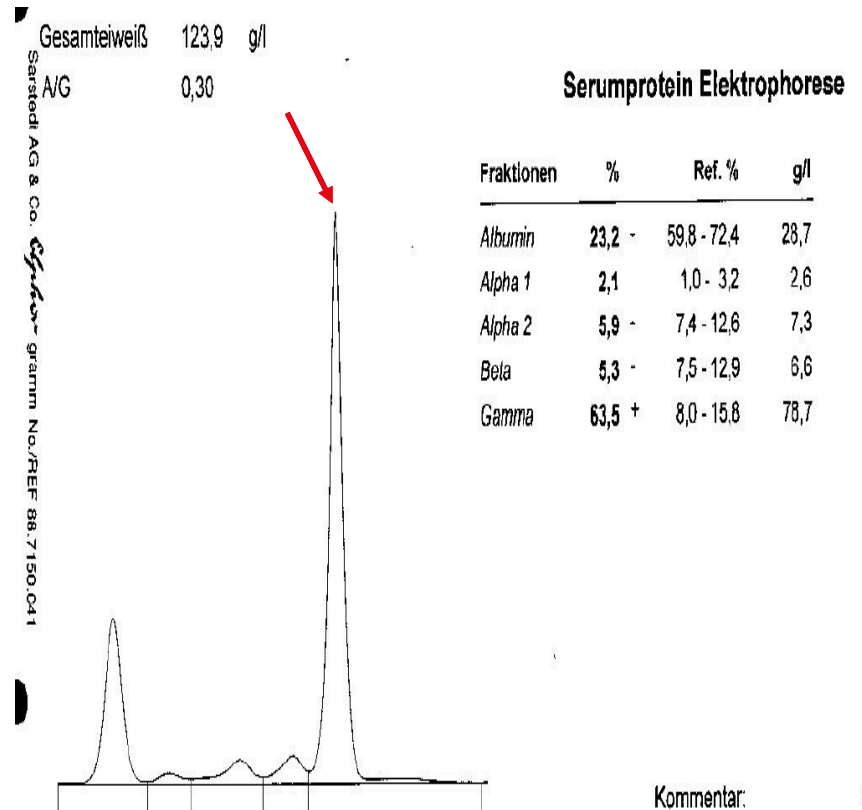
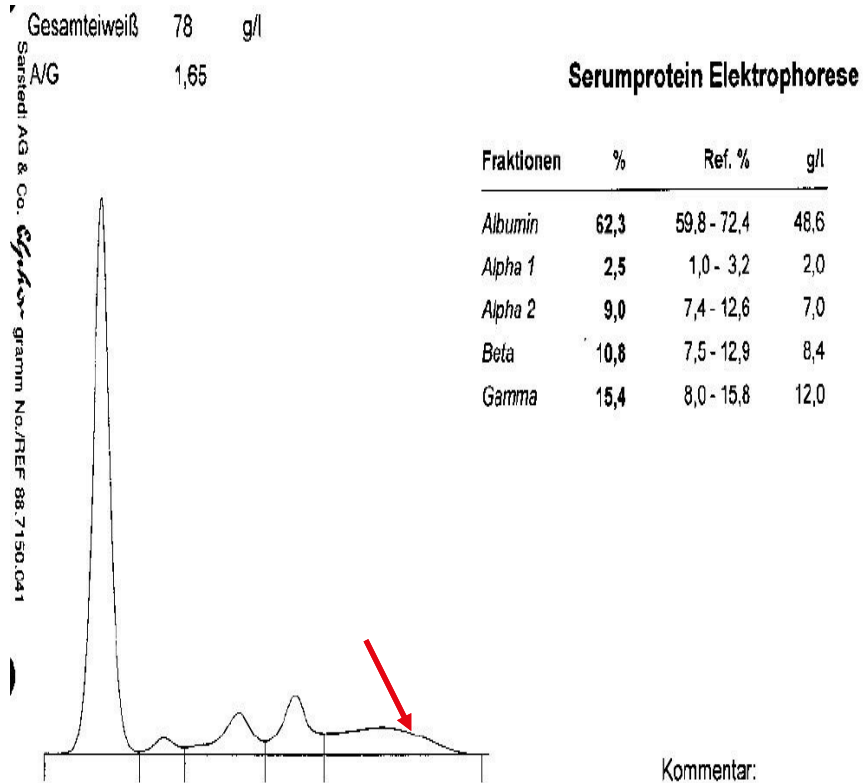
- Zytogenetik
- t(4;14); t(14;16)
- 17p-
- Zugewinn Chromosom 1q21

2. M-Protein

- Serum
 - Gesamteiweiss
 - Serumelektrophorese
 - Immunfixation
 - M- Gradient
 - Immunglobuline quantitativ
 - Freie Leichketten
- Harn
 - Eiweiß im Harn/24 Stunden
 - Harnelektrophorese
 - M – Gradient
 - Bence-Jones Protein

Elektrophorese

Proteine werden nach ihrer Größe und elektrischen Ladung im elektrischen Feld aufgetrennt



Elektrophorese - Harn

Harnproteine

> Gesamt - EW	HH	3.1	g/l	0.000 - 0.120
> Eiweissausscheidung/die	HH	10.85	g/die	0.00 - 0.150
> M-Gradient im Harn		10.1	g/die	

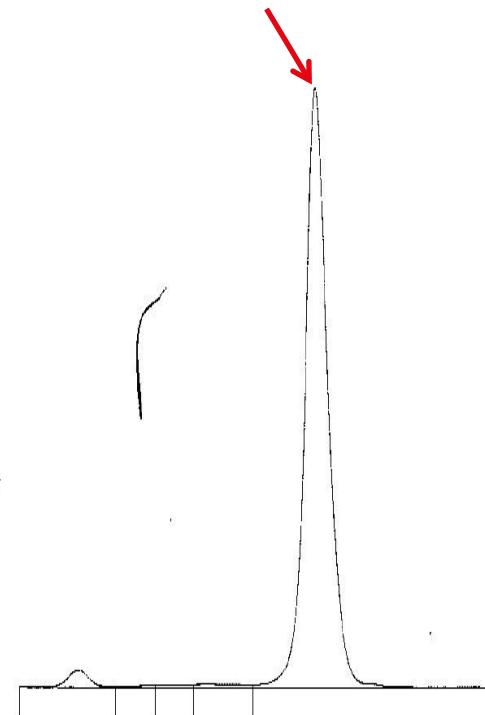
Harnelktrophorese

> Albumin im Harn	2.5	%
> alpha-1 Globuline	0.4	%
> alpha-2 Globuline	0.6	%
> beta Globuline	1.3	%
> gamma -Globuline	95.2	%

Begleitinformationen

> Harnmenge	3500	ml
> Sammelzeit	24	

A/G 0,03



Urinprotein Elektrophorese

Fraktionen	%
Albumin	2,5
Alpha 1	0,4
Alpha2	0,6
Beta	1,3
Gamma	95,2

Immunfixation

- Immunelektrophorese
- Qualitative Untersuchung
- Genauerer Nachweis der monoklonalen Immunglobulinen und Leichtkette (Typ)

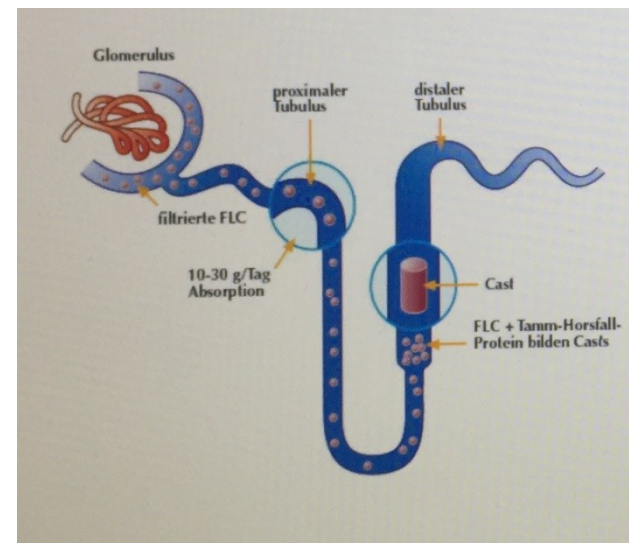


M-Gradient und Immunglobuline quantitativ

- M-Gradient – quantitative Untersuchung; Menge des monoklonalen Immunglobulins in g/dl
 - Immunglobuline quantitativ: IgG (53%); IgA (25%), IgD (2%)
-

Freie Leichtketten

- Quantitative Untersuchung
- Produktion der Leichtketten im Serum und
- Sehr sensitive Untersuchung – spiegelt die Krankheitsaktivität wieder
- Serumtest (Freelite®; Hevylite®)
- Harn – Ausscheidung der Leichtketten nur qualitativ: Bence-Jones Protein



> Albumin	L	23.2	%	60.0 - 71.0
> alpha-1 Globuline		2.1	%	1.4 - 2.9
> alpha-2 Globuline	L	5.9	%	7.0 - 11.0
> beta Globuline	L	5.3	%	8.0 - 13.0
> gamma Globuline	H	63.5	%	9.0 - 16.0
> Albumin absolut	L	28.74	g/l	40 - 62
> alpha-1 Globuline absolut	H	2.60	g/l	0.9 - 2.5
> alpha-2 Globuline absolut		7.31	g/l	4.6 - 9.6
> beta Globuline absolut		6.57	g/l	5 - 11
> gamma Globuline absolut	H	78.68	g/l	6 - 14

Proteindiagnostik

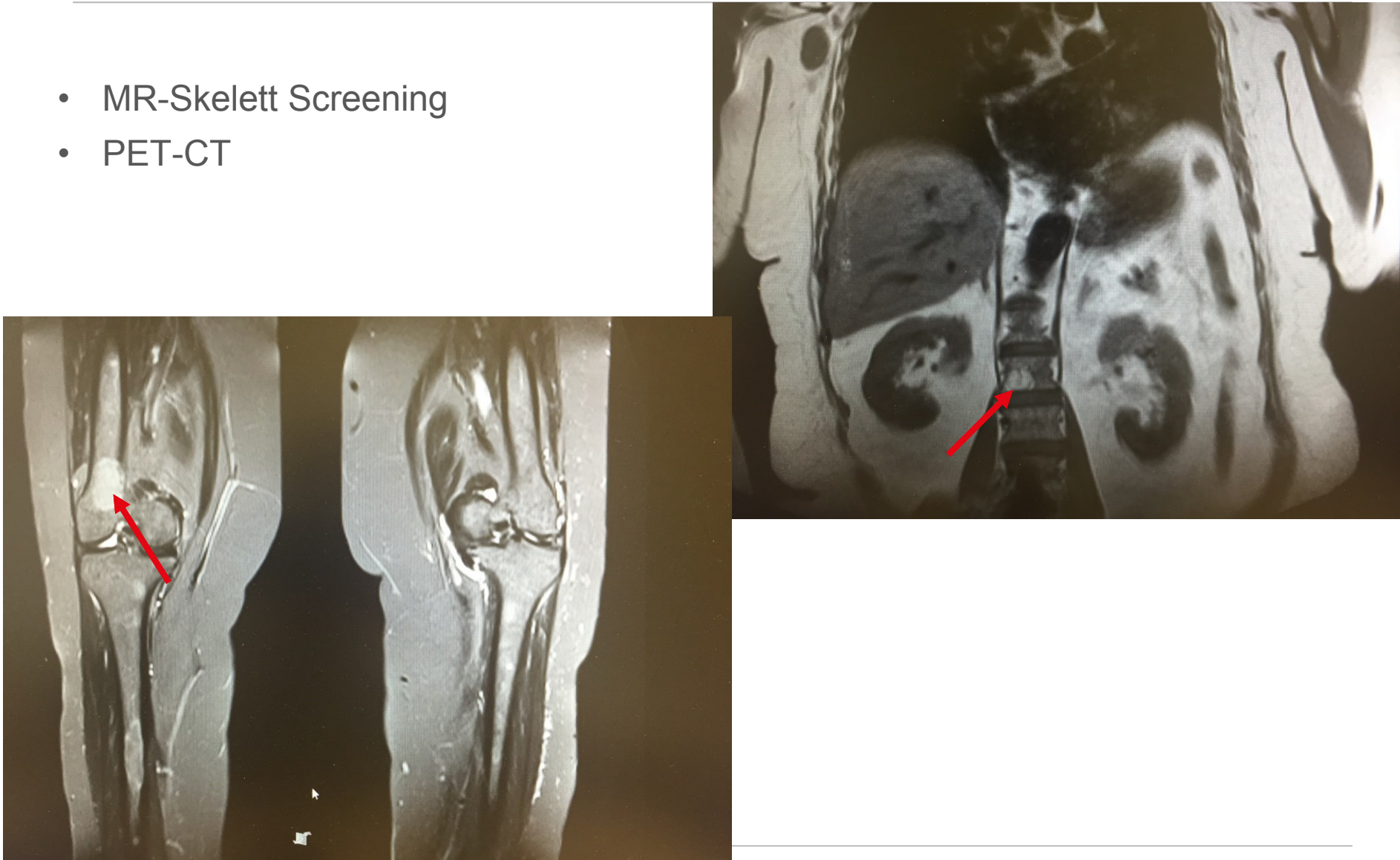
Gesamteiweiß (Serum)	HH	123.9	g/l	66 - 87
> M-Gradient		73.8	g/l	
Albumin	LL	2490.0	mg/dl	3500 - 5200
Immunglobulin G	HH	8920	mg/dl	700 - 1600
Immunglobulin A	LL	41.4	mg/dl	70 - 400
Immunglobulin M	LL	8.6	mg/dl	40 - 230
freies Kappa	HH	142	mg/dl	0.33 - 1.94
freies Lambda		0.58	mg/dl	0.57 - 2.63
Quot. fr. Kappa/fr. Lambda	H	244.8		0.26 - 1.65
Leichtkettendifferenz		141.4	mg/dl	
beta-2 Mikroglobulin	HH	0	mg/l	1.00 - 2.52

Formen des multiplen Myeloms

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

3. Knochenveränderungen

- MR-Skelett Screening
- PET-CT



Blutbild und Chemie

- **Endorganschäden**
 - Blutbildveränderungen als Ausdruck der verminderten Knochenmarkskapazität (Blutarmut; verminderte Leukozyten oder Thrombozyten)
 - Ionogramm – Calciumspiegel
 - Nierenfunktion
-

Symptomatisches multiples Myelom

C - Hypercalciämie

R - (renal) Niereninsuffizienz (Kreatinin>2mg/dl)

A - Anämie (Hb<10g/dl)

B - (bone) Knochenveränderungen

CRAB Kriterien: A

Rotes Blutbild

Erythrozyten	LL	3.11	T/l	4.5 - 5.8
Hämoglobin	LL	9.3	g/dl	14.0 - 17.0
Hämatokrit	LL	28.4	%	42.0 - 50.0
MCV		91.3	fl	78.0 - 98.0
MCH		29.9	pg	27.0 - 33.0
MCHC		32.7	g/dl	32.0 - 36.0

Weisses Blutbild

Leukozyten	4.76	G/l	4.0 - 10.0
Neutrophile	70.4	%	40 - 74
Lymphozyten	23.1	%	19 - 48
Monozyten	4.6	%	3 - 9
Eosinophile	1.3	%	0 - 5
Basophile	0.6	%	0 - 2
Neutrophile abs.	3.351	G/l	1.8 - 7.7
Lymphozyten abs.	1.100	G/l	1.0 - 4.0
Monozyten abs.	0.219	G/l	0.2 - 0.8
Eosinophile abs.	0.062	G/l	0.0 - 0.4
Basophile abs.	0.029	G/l	0.0 - 0.2

Thrombozyten

Thrombozyten	212	G/l	150 - 400
--------------	-----	-----	-----------

CRAB Kriterien: C und R

> Chlorid	L	91.6	mmol/l	95 - 115
> Calcium	HH	3.91	mmol/l	2.15 - 2.55
> Osmolalität	L	265.2	mosmol/kg	280 - 300

Glucosestoffwechsel

> Glucose		97	mg/dl	70 - 105
-----------	--	----	-------	----------

Niere

> BUN		16	mg/dl	6 - 20
> Kreatinin	H	1.6	mg/dl	0.5 - 0.9
> GFR nach aMDRD	LL	36.4	ml/min/1,73m ²	70 - 130

Enzyme

> AST (GOT)	H	35	U/l	5 - 31
> ALT (GPT)		24	U/l	5 - 34
> g-GT	H	53	U/l	6 - 42
> alk. Phosph.		38	U/l	37 - 145
> LDH		145	U/l	20 - 247

Kriterien – Abgrenzung des multiplen Myeloms (IMWG)

MGUS	Asymptomatisches MM („smoldering“ MM)	Symptomatisches MM	Solitäres Plasmozytom	Plasmazelleukämie
M-Protein im Serum <3g/dl	M-Protein im Serum >3g/dl und/oder	M-Protein im Serum/oder Urin Und/oder	Nicht nachweisbar	
Plasmazellen im Knochenmark <10%	Plasmazellen im KM<10%	Plasmazellen im KM $\geq$ 10% und	Plasmazellen im KM<10% und	
Keine Organ- oder Gewebeschäden	Keine Organ- oder Gewebeschäden	Organ- oder Gewebeschäden (CRAB)	Keine Organ- oder Gewebeschäden	
	Keine Symptome	<i>Ratio K/L >100</i>		>20% Plasmazellen im Differentialblutbild
	Maximal 1 Knochenläsion	<i>>als 1 aktive Knochenläsion</i>	Eine Osteolyse (Biopsie-klonale Plasmazellen)	

Stadien des mutliplen Myeloms

1. Nach Salmon-Durie

	Stadium I	Stadium II	Stadium III
Hb Calciumspiegel	>100g/dl normal		<85g/l erhöht
Radiologie	Normales Skelett oder eine Knochenläsion		Fortgeschrittene Knochenveränderungen
IgG IgA Leichtketten im Harn	<50g/l <30g/l <4g/24h		>70g/l >50g/l >12g/l
Stadium A	Normale Nierenfunktion	Stadium B	Eingeschränkte Nierenfunktion

2. ISS (international scoring system)

	Serumkonzentration	Medianes Überleben (Monate)
Stadium I	B2-Mikroglobulin ≤3,5mg/l und Albumin ≥3,5g/dl	62
Stadium II	Weder Stadium I noch III	44
Stadium III	B2-Mikroglobulin >5mg/l	29

Verlaufskontrollen

- Während der Behandlung alle 4 Wochen
 - Elektrophorese
 - M-Gradient
 - Immunglobuline quantitativ
 - Freie Leichtketten
 - Immunfixation (wenn M-Gradient nicht mehr nachweisbar)
 - Harn – solange noch M-Gradient nachweisbar

Remissionskriterien

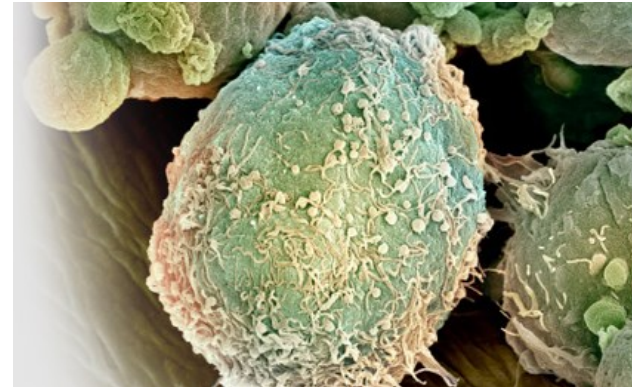
- Komplette Remission (CR): M-Protein S/H nicht nachweisbar; Immunfixation negativ; Knochenveränderungen???
- Strigente CR: zusätzlich keine monoklonale Plasmazellen im KM nachweisbar
- Molekulare CR: keine monoklonale Plasmazellen mit hochsensitiven Methoden (FC; NGS) nachweisbar
- Teilremission (PR): M-Protein <50% im Serum und <90% im Harn
 - Sehr gute Teilremission: M-Protein >90% im Serum

Diagnostik bei Lymphomen

OÄ Dr.Daniela Voskova,PhD

Klinik für Interne 3 – Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie

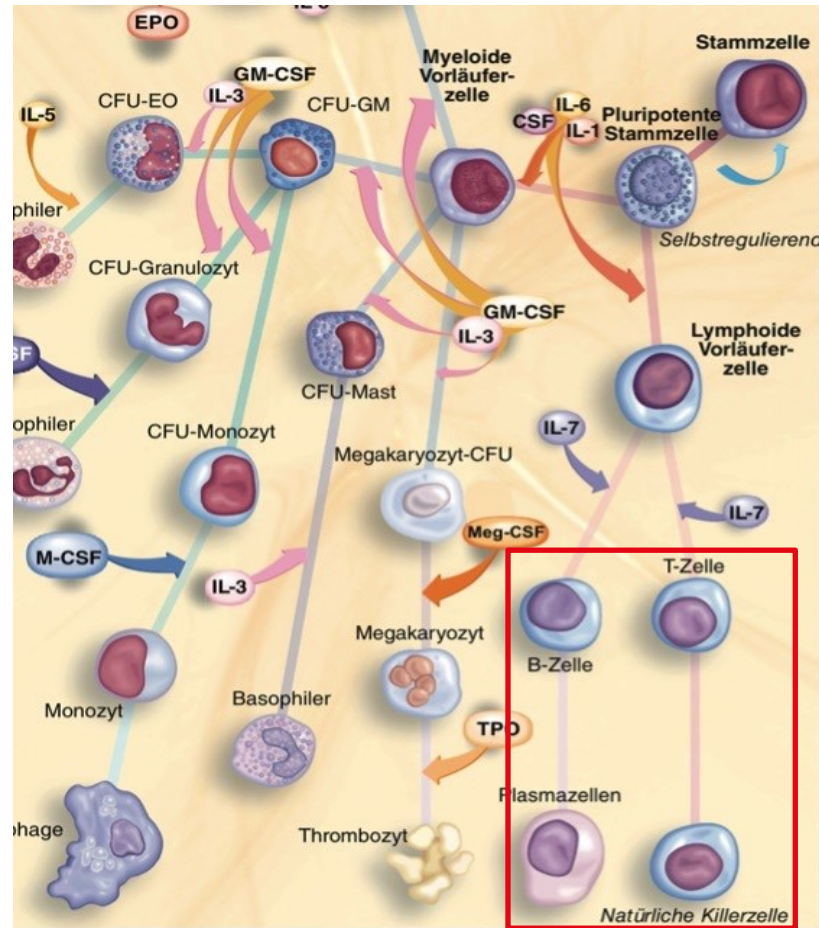
31.1.2017



Charakterisitiken

- Sehr heterogene Erkrankung der Lymphknoten
 - Sekundärer Befall des Knochenmarkes, Blutes oder nicht lymphatischen Organen möglich
 - Klassifikation
 - Non Hodgkin und Hodgkin Lymphome
 - Non Hodgkin Lymphome: B- oder T-Zell Lymphome
 - Indolente und aggressive Lymphome
-

Entwicklung



Granulozyten-koloniestimulierender Faktor
M-CSF: Megakaryozyten-koloniestimulierender Faktor
IL-3: Granulozyten-koloniestimulierender Faktor
GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor

CFU: Colony-forming unit (koloniebildende Einheit, KbE)
BFU-E: Burst-forming unit-erythroid
IL: Interleukin
TPO: Thrombopoetin

B-Zell Lymphome

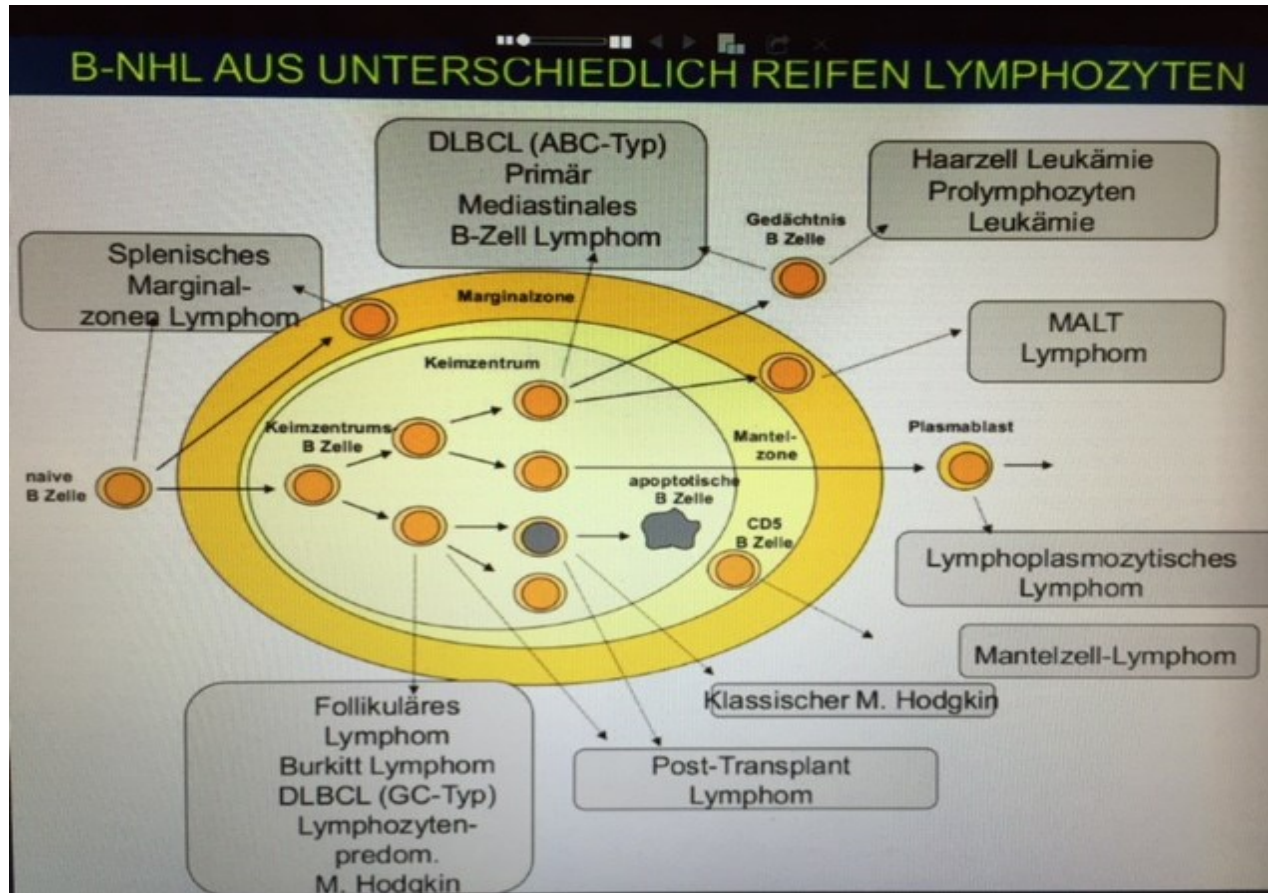


Table 1. 2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

B-cell lymphomas
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Monoclonal B-cell lymphocytosis*
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma
Hairy cell leukemia-variant
Lymphoplasmacytic lymphoma
Waldenström macroglobulinemia
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM*
μ heavy-chain disease
γ heavy-chain disease
α heavy-chain disease
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG*
Plasma cell myeloma
Solitary plasmacytoma of bone
Extramedullary plasmacytoma
Monoclonal immunoglobulin deposition diseases*
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Nodal marginal zone lymphoma
Pediatric nodal marginal zone lymphoma
Follicular lymphoma
In situ follicular neoplasia*
Dyscrasia-type follicular lymphoma*
Pediatric-type follicular lymphoma*
Large B-cell lymphoma with t(14;18) rearrangement*
Primary cutaneous follicle center lymphoma
Intestinal cell lymphoma
In situ mantle cell neoplasia*
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
Germinal center B-cell type*
Activated B-cell type*
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
Primary cutaneous DLBCL, leg type
EBV ⁺ DLBCL, NOS*
EBV ⁺ mucocutaneous ulcer*
DLBCL associated with chronic inflammation
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
ALK ⁺ large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma
HHV8 ⁺ DLBCL, NOS*
Extranodal lymphomas
Burkitt-like lymphoma with t(14;18) aberration*
High-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement*
High-grade B-cell lymphoma, NOS*
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma
Classical Hodgkin lymphoma
Non-Hodgkin lymphomas
T-cell prolymphocytic leukemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia
Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
Aggressive NK-cell leukemia
Sytemic EBV ⁺ T-cell lymphoma of childhood*
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder*
Adult T-cell leukemia/lymphoma
Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type
Extranodal T-cell lymphoma

Table 1. (continued)

Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
Isolated T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract*
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30 ⁺ T-cell lymphoproliferative disorders
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma
Primary cutaneous CD8 ⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
Primary cutaneous anaplastic CD4 ⁺ T-cell lymphoma*
Primary cutaneous CD4 ⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*
Perifollicular T-cell lymphoma, NOS
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Follicular T-cell lymphoma*
Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ⁺
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK [−]
Burkitt lymphoma-associated anaplastic large-cell lymphoma*
Histiocytic lymphoma
Histiocytic lymphoma
Classical Hodgkin lymphoma
Nodular sclerosing classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma
Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)
Plasmacytic hyperplasia PTLD
Lymphocytic mononuclear PTLD
Follicular hyperplasia PTLD*
Polymorphic PTLD
Monomorphic PTLD (B- and T/NK-cell types)
Classical Hodgkin lymphoma PTLD
Histiocytic and dendritic cell neoplasms
Histiocytic sarcoma
Langerhans cell histiocytosis
Langerhans cell sarcoma
Indeterminate dendritic cell tumor
Interdigitating dendritic cell sarcoma
Follicular dendritic cell sarcoma
Fitzpatrick splenic cell tumor
Disseminated juvenile xanthogranuloma
Erdheim-Chester disease*

Provisional entities are listed in *italics*.

*Changes from the 2008 classification.

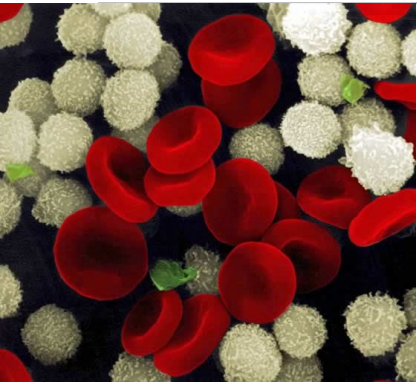
small population, but in others associated with a lymphocytosis.⁴ Whereas in 2008 it was unknown whether MBL was a precursor of CLL, we now know that MBL precedes virtually all cases of CLL/small lymphocytic lymphoma (SLL).⁵ The updated WHO will retain the current criteria for MBL, but will emphasize that “low-count” MBL, defined as a PB CLL count of $<0.5 \times 10^9/L$, must be distinguished from “high-count” MBL because low count MBL has significant differences from CLL, an extremely limited, if any, chance of progression, and, until new evidence is provided, does not require routine follow-up outside of standard medical care.^{6,7} In contrast, high-count MBL requires routine yearly follow-up, and has very similar phenotypic and genetic/molecular features as Rai stage 0 CLL, although immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV)-mutated cases are more frequent in MBL.⁸ Also impacting our diagnostic criteria, the revision will eliminate the option to diagnose CLL with $<5 \times 10^9/L$ PB CLL cells in the absence of extramedullary

Diagnostik der malignen Lymphomen

- Diagnosebestätigung: Lymphknotenentfernung oder nur Probenentnahme
 - Staging: Knochenmerksbiopsie, Blutuntersuchung, bildgebende Untersuchung (PET-CT)
 - Scoring-Prognoseabschätzung: FLIPI, MIPI, IPI (R-IPI)
-

Knochenmarksbiopsie und Blutuntersuchung

- Knochenmark:
 - zytologische und histologische Untersuchung (incl.Immunhistochemie)
 - Durchflußzytometrie: Klonalität und genaue Zuordnung (Kappa/Lambda; B-NHL: CD19;CD20,CD5;CD23;CD10;CD103; CD79b; T-NHL: CD3;CD2;CD5;CD4;CD8)
 - Blut:
 - Differentialblutbild – Lymphozytose
 - Durchflußzytometrie
 - S-Elektrophorese: M-Protein (monoklonale Gammopathie)
 - Immunglobuline quantitativ (IgM; IgG)
 - TCR
-



Danke für die Aufmerksamkeit!

