

S. Ghandili, K. Weisel, L. Leyboldt, II. Medizinische Klinik und Poliklinik Onkologie, Hämatologie und Knochenmarktransplantation mit der Sektion Pneumologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

26. April 2021

Smoldering Multiples Myelom

Beim Smoldering Multiplen Myelom (SMM) - dem schwelenden Multiplen Myelom - handelt es sich um eine asymptomatische proliferative Plasmazellerkrankung, welche im Vergleich zur Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) mit einem deutlich erhöhten Risiko eines Übergangs in ein symptomatisches bzw. therapiebedürftiges Multiples Myelom (MM) verbunden ist. Basierend auf der erst kürzlich eingeführten 2/20/20-Regel erfolgt die Unterteilung in 3 Progressrisikogruppen unter Berücksichtigung des M-Proteins im Serum, des Plasmazellanteils im Knochenmark und der Ratio aus involvierter und nicht-involvierter freier Leichtkette im Serum. Zugelassene Therapiemöglichkeiten für das SMM bestehen zum aktuellen Zeitpunkt nicht. Im Falle einer Hochrisikokonstellation empfiehlt sich eine Behandlung im Rahmen von klinischen Studien.

Definition, Diagnostik und Risikostratifizierung

Basierend auf den aktuellen Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) wird innerhalb der Plasmazellerkrankungen neben dem therapiebedürftigen MM zusätzlich zwischen MGUS und dem SMM unterschieden (1). Das SMM hat im Vergleich zum MGUS ein deutlich erhöhtes Risiko, in ein symptomatisches bzw. therapiebedürftiges MM oder eine systemische Amyloidose überzugehen. Daher handelt es sich bei dem SMM um eine **eigenständige Entität, welche zwischen der MGUS und dem therapiebedürftigen MM** anzusiedeln ist. Das Risiko eines Progresses der Erkrankung mit Übergang in ein therapiebedürftiges MM innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung beträgt pro Jahr etwa 10% (2).

Grundsätzlich erfordert die Diagnose eines SMM wie auch die eines MGUS das **Fehlen von SLiM-CRAB-Kriterien**, welche auf die Proliferationsstörung der klonalen Plasmazellen zurückzuführen sind. Ein SMM besteht dann, wenn die **Infiltration klonaler Plasmazellen 10-60% im Knochenmark** beträgt und/oder ein **klonales Protein vom Typ IgG oder IgA von ≥ 3 g/dL im Serum oder ≥ 500 mg/24 h im Urin** messbar ist, wobei nur eines der beiden Kriterien erfüllt sein muss, um ein SMM zu definieren (Tab. 1) (1).

Tab. 1: Diagnosekriterien von MGUS, SMM, MM nach IMWG (mod. nach (1)).

| | MGUS | SMM | MM |
|---|---|--|-------------|
| Monoklonales Protein | < 3 g/dL (Serum) und < 500 mg/24 h (Urin) | ≥ 3 g/dL (Serum) und/oder ≥ 500 mg/24 h (Urin) | nachweisbar |
| | UND/ODER | UND/ODER | UND |
| Knochenmarkinfiltration durch klonale Plasmazellen | < 10% | 10-60% | ≥ 10% |
| | UND | UND | UND |
| SLiM-CRAB-Kriterien S: 60% Knochenmark- Infiltration Li: SFLC-Quotient ≥ 100 M: > 1 fokale Läsion ≥ 5 mm im MRT C: Hypercalciämie R: Nierenschädigung (Kreatinin ≥ 2 mg/dL bzw. GFR < 40 ml/min) A: Anämie (Hb < 10 g/dL bzw. ≥ 2 g/dL unter unterem Grenzwert) B: Knochenläsionen mit ≥ 1 osteolytische Läsion in der Bildgebung | nicht nachweisbar | nicht nachweisbar | nachweisbar |

Die erforderliche Diagnostik entspricht der des MM und beinhaltet neben der vollständigen Bestimmung des M-Proteins im Serum (**Serumelektrophorese**) und des klonalen **Bence-Jones Proteins** aus dem 24-Stunden-Urin die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum (**SFLC**), des **β2-Mikroglobulins**, des **Serum-Albumins** und die Bestimmung der gesunden Immunglobuline **IgG, IgA, IgM**. Außerdem erfolgt die zytomorphologische und histologische Beurteilung des Plasmazellanteils aus einer **Knochenmarkaspiration und -biopsie** sowie die zytogenetische Analyse. Ergeben sich wesentliche Differenzen hinsichtlich des Plasmazellanteils innerhalb der Zytomorphologie und Histologie, ist der jeweils höhere Plasmazellanteil ausschlaggebend. Die **zytogenetische Diagnostik** sollte mind. die Detektion der del17p, t(4;14), t(14;16) und des Zugewinns an 1q21 ab 3 Kopien erlauben. Der **Ausschluss des Vorliegens der CRAB-Kriterien** erfolgt über die Bestimmung des Hämoglobin-Werts, des Serum-Kreatinins inklusive kalkulierter GFR und des Serum-Calciums. Eine low-dose Osteo-Computertomographie dient dem Ausschluss von Osteo-lysen und extramedullären Weichteil-manifestationen. Darüber hinaus sollte eine diffusionsgewichtete Ganzkörper-Magnet-resonanztomographie (MRT), alternativ MRT der gesamten Wirbelsäule und Becken, durchgeführt werden, um das Vorliegen fokaler Läsionen auszuschließen.

Sofern die Diagnosekriterien eines SMM erfüllt sind, sollte **nach 3 Monaten der Ausschluss der CRAB-Kriterien** wiederholt werden. Gleichzeitig empfiehlt sich die erneute Bestimmung der Paraproteine in Serum und Sammel-urin zur Erfassung einer möglichen serologischen Progressdynamik. Eine Wiederholung der bildgebenden Diagnostik ist nur im Falle einer entsprechenden Klinik, beispielsweise bei neu aufgetretenen Knochenschmerzen, indiziert.

Wichtig: Sofern neben einer signifikanten Paraproteinämie oder -urie (definiert als monoklonales Serumprotein (IgG oder IgA) > 3 g/dL oder ein monoklonales Urinprotein > 500 mg/24 h) und/oder dem Nachweis von klonalen Knochenmarkplasmazellen zwischen 10% und 60% entweder bei Erstdiagnose oder im Verlauf mind. eines der klassischen CRAB-Merkmale erfüllt ist oder eines der SLiM-Kriterien vorliegt, darf nicht mehr von einem SMM gesprochen werden; in diesem Fall muss die Diagnose eines therapiebedürftigen MM gestellt werden.

Seit 2020 erfolgt die **Risikostratifizierung des SMM** nach der 2/20/20-Regel: M-Protein > 2 g/dL, Plasmazellanteil im Knochenmark von > 20% und eine Ratio aus involvierter und nicht-involvierter freier Leichtkette im Serum von > 20. In Zusammenschau lassen sich die folgenden 3 Risikogruppen unterteilen: Niedrigrisiko (kein Risikomarker), Intermediärrisiko (1 Marker) und Hochrisiko (2-3 Marker). Basierend auf der 2/20/20-Regel beträgt das 2-Jahres-Progressionsrisiko

6% für Niedrigrisiko-Patienten, 18% für Intermediär- und 44% für Hochrisiko-Patienten. Für Patienten mit Niedrigrisiko-SMM ist eine 1x jährliche Verlaufskontrolle der o.g. Parameter im Serum und Sammelurin ausreichend. Bei intermediärem Risiko sollten 6-monatige, bei Hochrisiko-SMM engmaschigere 3-monatige Kontrollen erfolgen. Gleichzeitig sollte im Falle einer Hochrisikokonstellation bevorzugt eine Behandlung innerhalb klinischer Studien angestrebt werden. Ergänzend zu den o.g. Kriterien kann basierend auf den Befunden der Zytogenetik eine **erweiterte Risikostratifizierung** nach IMWG erfolgen, welche zusätzlich die t(4;14) oder t(14;16), einen Zugewinn an 1q und/oder die Monosomie 13 bzw. del13q berücksichtigt, sodass sich die folgende erweiterte Risikostratifizierung ergibt: Niedriges Risiko (keine Merkmale), niedrig-intermediäres Risiko (1 Merkmal), intermediäres Risiko (2 Merkmale) und hohes Risiko (3-4 Merkmale), mit jeweils einem Progressionsrisiko bezogen auf 2 Jahre von 6, 23, 46 bzw. 63% (3).

Die Beurteilung des Leichtkettenquotienten beruht bei dieser Einteilung wie auch in der Definition der SLiM-CRAB-Kriterien auf der Bestimmung der Leichtketten im Serum mit dem Freelite-Test. Aktuell stehen neben diesem noch zwei weitere Bestimmungsmethoden zur Verfügung, die national und international eingesetzt werden und deren Analysewerte sich v.a. in der absoluten Höhe der einzelnen Werte unterscheiden und somit auch zu anderen Quotienten führen. Bei Überprüfung der Therapieindikation sollten daher der Freelite-Test bevorzugt werden oder entsprechend an die verwendeten Testverfahren angepasste Quotienten und Absolutwerte berücksichtigt werden (4).

Therapie

Zugelassene Therapien für das SMM **bestehen** unabhängig von den zugrundeliegenden Risikogruppen zum aktuellen Zeitpunkt nicht. Frühere Versuche einer Intervention beim Vorliegen eines SMM mit Melphalan oder Thalidomid-haltigen Regimen oder der alleinigen Bisphosphonat-Therapie blieben erfolglos (5-10). Die umfangreichsten Daten zur Therapie des SMM liegen zur Behandlung mit Lenalidomid vor. Die Phase-III-Studie QuiRedex der spanischen PETHEMA-Studiengruppe prüfte randomisiert die frühzeitige Gabe von 9 Zyklen Lenalidomid (25 mg Tag 1-21, Wiederholung an Tag 28) in Kombination mit Dexamethason gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie (mit 10 mg an Tag 1-21, Wiederholung an Tag 28) gegenüber dem Therapiestandard „Watch-and-Wait“ bei Patienten mit Hochrisiko-SMM. Mateos et al. konnten nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 40 Monaten die **Überlegenheit einer Lenalidomid-basierten Therapie im Vergleich zu „Watch-and-Wait“** nachweisen, basierend auf einem signifikant späteren Progress der Grunderkrankung im Lenalidomid-Arm bei einer gleichzeitig guten Therapieverträglichkeit ohne Auftreten von höhergradigen Toxizitäten (11). Unterdessen gelang es der Studiengruppe auch in der Langzeit-Nachbeobachtung von median 75 Monaten, den im Vergleich signifikant späteren Progress in ein MM im Lenalidomid-Arm zu bestätigen (12). Zum Zeitpunkt der Auflage der QuiRedex-Studie wurde das Screening auf ossäre Läsionen allerdings noch mittels konventionellem Röntgen durchgeführt, sodass eine wesentliche Kritik an der Studie darin bestand, dass vermeintlich Patienten mit bereits aktiver Myelom-Erkrankung eingeschlossen wurden. Hierin liegt mit einer der Gründe, warum bis heute keine Zulassung von Lenalidomid für die Behandlung des SMM vorliegt. Bestätigt wurden die spanischen Kollegen in ihren Ergebnissen dabei auch durch die Ergebnisse der amerikanischen SWOG-Phase-III-Studie. Auch hier führte eine Lenalidomid-Monotherapie (ebenfalls 25 mg Tag 1-21, Wiederholung an Tag 28) im Vergleich zu einer reinen Beobachtung bei Patienten mit SMM zu einer deutlichen Verzögerung der Progression in ein MM (kumulative Inzidenz der Progression

nach 3 Jahren: 7,3% im Lenalidomid-Arm vs. 31,6% im Beobachtungsarm) (13).

Interaktive Kasuistik: Patient mit monoklonaler Gammopathie vom Typ IgG Kappa

Ein 66-jähriger Patient stellt sich aufgrund des Nachweises einer monoklonalen Gammopathie vom Typ IgG Kappa in der Serum-Immundefixation, welche im Rahmen einer Routineuntersuchung aufgefallen ist, vor. Laborchemisch fällt ein klonales Protein von 1,4 g/dL im Serum auf sowie eine Ratio aus involvierter und nicht-involvierter freier Leichtkette im Serum von 33. Zeitgleich lässt sich zytomorphologisch ein Plasmaanteil von 22% im Knochenmark nachweisen. Hinweise auf Endorganschäden im Sinne der SLiM-CRAB-Kriterien sind nicht nachweisbar.

Welche Diagnose stellen Sie und wie ist das weitere Vorgehen?

Beantworten Sie die TED-Fragen und verfolgen Sie den Verlauf unter www.med4u.org/19445

Innerhalb der Phase-II-Studie CENTAURUS erfolgte bei Patienten mit einem SMM mit intermediärem oder hohem Risiko die Erprobung einer Monotherapie mit dem monoklonalen, gegen CD38 gerichteten Antikörper Daratumumab. Landgren et al. konnten eine **ausreichende Wirksamkeit von Daratumumab** bei zeitgleich guter Verträglichkeit aufzeigen (14). Unterdessen wird aktuell mit der AQUILA-Studie (NCT03301220) nun auch erstmalig im Rahmen einer Phase-III-Studie die Überlegenheit von Daratumumab im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard „Watch-and-Wait“ überprüft (15).

Ebenfalls mit Spannung erwartet werden die Ergebnisse der aktuell noch offenen und rekrutierenden Phase-III-Studie ITHACA, in welcher zwischen **Lenalidomid und Dexamethason sowie Lenalidomid und Dexamethason in Kombination mit dem Anti-CD38-Antikörper Isatuximab**

randomisiert wird (NCT04270409).

Bustoros et al. haben die **Kombination aus Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason** im Rahmen einer Phase-II-Studie überprüft und konnten eine hohe Gesamtansprechrate von 89% (23 von 26 Patienten) nach mind. 3 Therapiezyklen aufzeigen (16). Zusätzlich wird im Rahmen der Phase-II-Studie E-PRISM die **Kombinationstherapie aus Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason** geprüft (NCT02279394).

Erstmalig wird mit der Phase-II-Studie GEM-CESAR der spanischen Studiengruppe PETHEMA bei Patienten mit **Hochrisiko-SMM ein intensiver und mutmaßlich kurativer Ansatz verfolgt**, bestehend aus einer Induktionstherapie mit 4 Zyklen Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd), gefolgt von einer primären Hochdosistherapie mit autologer Stammzellreinfusion, Konsolidierung mit 2 Zyklen KRd und Erhaltung mit Lenalidomid und Dexamethason. Mateos et al. konnten im Rahmen der ersten Zwischenanalysen Raten an Komplettremission von 76% und eine Negativität der minimalen Resterkrankung (MRD) in 63% der Fälle nach abgeschlossener Konsolidierung nachweisen (17). Einen ähnlich intensiven Therapieansatz verfolgt die Phase-II-Studie ASCENT: hier wird eine Therapie mit dem Quadruplet Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) in Kombination mit Daratumumab in Induktion und Konsolidierung gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Daratumumab und Lenalidomid beim Hochrisiko-SMM untersucht (18). Aufgrund ihres potenziell kurativen Ansatzes werden **sowohl die Ergebnisse** der GEM-CESAR- als auch der ASCENT-Studie mit Spannung erwartet.

Zusammengefasst steht mit der neu eingeführten 2/20/20-Risikostratifizierung der IMWG sowie der wachsenden Datenlage, die die **Vorteile einer frühen therapeutischen Intervention in der Hochrisikokonstellation** zeigt, ein grundlegender Wandel in der Betrachtungsweise und klinischen Führung von Patienten insbesondere mit Hochrisiko-SMM bevor. Hierbei ist basierend auf der aktuellen Studienlage davon auszugehen, dass Lenalidomid als Rückgrat zukünftiger Therapien des Hochrisiko-SMM Einzug halten wird.

Es besteht kein Interessenkonflikt.



Prof. Dr. med. Katja Weisel

Oberärztin

Stellv. Direktorin der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik

Universitäres Cancer Center Hamburg (UCCH)

Martinistraße 52

20246 Hamburg

Tel.: 040/7410-58787

E-Mail: k.weisel@uke.de



Dr. med. Susanne Ghandili

Assistenzärztin

II. Medizinische Klinik und Poliklinik Onkologie,
Hämatologie und Knochen-marktransplantation mit der Sektion Pneumologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg

E-Mail: s.ghandili@uke.de



Dr. med. Lisa Leypoldt

Assistenzärztin

II. Medizinische Klinik und Poliklinik Onkologie,
Hämatologie und Knochen-marktransplantation mit der Sektion Pneumologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg

E-Mail: l.leypoldt@uke.de

ABSTRACT

S. Ghandili, K. Weisel, L. Leypoldt, II. Medizinische Klinik und Poliklinik Onkologie, Hämatologie und Knochenmarktransplantation mit der Sektion Pneumologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Smoldering multiple myeloma (SMM) is an asymptomatic proliferative plasma cell disease which is associated with a significantly increased risk of transition to symptomatic multiple myeloma, in contrast to its precursor lesion monoclonal gammopathy of undetermined significance. Based on the recently introduced 2/20/20 rule, there is a subdivision into three progression risk groups, depending on the level of the M protein in the serum, the proportion of plasma cells in the bone

marrow and the ratio of involved/uninvolved serum free light chains. To date, there are no approved therapy options; however, in case of a high-risk constellation, we recommend treatment in clinical trials.

Keywords: *Smoldering multiple myeloma, diagnostic workup, risk stratification, 2/20/20 stratification*