

## **Sektion Multiples Myelom**

Medizinische Klinik V

Universitätsklinikum Heidelberg und

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg

## **Berichte über den „XII International Myeloma Workshop“ (26.02.09 – 01.03.09, Washington D.C.)**

### **Zytogenetik**

PD Dr. med. Kai Neben

In Washington wurden auch neue Erkenntnisse zum Multiplen Myelom diskutiert, bei denen zytogenetische und molekularbiologische Ergebnisse im Vordergrund standen. Ein Kennzeichen der Myelomzellen ist eine genomische Instabilität. Durch den Einsatz der iFISH können mit Hilfe spezifischer DNA-Sonden typische chromosomale Veränderungen in Myelomzellen aus dem Knochenmark von Myelom-Patienten nachgewiesen werden. In 40-50% aller Fälle zeigen sich typische Translokationen, wodurch verschiedene Onkogene – z.B. *Cyclin D1*, *Cyclin D3*, *FGFR3*, *MMSET*, *MAF* oder *MAFB* – aktiviert werden. In den übrigen Fällen, die keine dieser Translokationen aufweisen, findet man überwiegend numerische Chromosomenveränderungen, d.h. einen Zugewinn oder Verlust von Chromosomen.

Chromosomale Veränderungen korrelieren mit dem Ansprechen auf bestimmte Therapien und der Prognose von Patienten mit Multiplen Myelom. Die Arbeitsgruppe von Prof. Fonseca aus der Mayo-Clinic in Rochester hat kürzlich eine Einteilung erarbeitet, nach der sich Patienten mit einer „Hochrisiko-Erkrankung“ definieren lassen ([www.myeloma.org](http://www.myeloma.org)). Bei ca. 25% aller Patienten lässt sich eine Translokation t(14;16), t(4;14) oder eine Deletion del(17p13) nachweisen, was mit einem besonders aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert ist. Interessanterweise scheinen neue Substanzen wie z.B. Bortezomib in der Lage zu sein, die schlechtere Prognose dieser „Hochrisiko-Patienten“ aufzuheben, wie die aktuellen Daten der VISTA-Studie zeigen, in der die Wirksamkeit von Melphalan und Prednison in Kombination mit

Bortezomib randomisiert getestet wurde. Aus diesem Grund verwenden einzelne Kliniken eine Bortezomib-haltige Chemotherapie bei „Hochrisiko-Patienten“ als Primärtherapie, auch wenn die Substanz nach formalen Gesichtspunkten als Induktionstherapie vor Hochdosischemotherapie in Europa noch nicht zugelassen ist. Ein weiterer Grund für eine zytogenetische Analyse besteht darin, dass langfristig eine Entwicklung spezifischer Therapien erfolgen kann mit dem Ziel, den zugrunde liegenden genetischen Defekt spezifisch zu behandeln und somit eine weitgehende Individualisierung der Behandlungen zu ermöglichen.

## **Molekulare Diagnostik**

Dipl.-phys. Dirk Hose

**Der Einsatz molekularer Diagnostik** (Genexpressionsanalysen (GEP), micro-RNA-Profilung, array-basierte comparative genomic hybridisation (array-CGH) **war in den letzten Jahren vor allem wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.** Diese Verfahren, insbesondere die Genexpressionsanalyse, gewinnen jedoch zunehmend an Bedeutung bezüglich einer Risikostratifikation und einer möglichen klinischen Anwendung im Sinne einer risikoadaptierten und bis zu einem gewissen Grad patientenspezifischen Therapie. Beispiele für validierte prognostische Modelle sind die Verwendung eines Genexpressions-basierten Proliferationsindex oder eines Hochrisiko-Scores auf der Basis von Genexpressionsdaten. Beispiel für eine risikoadaptierte und personalisierte Therapie ist die Erfassung der Expression der Aurora-Kinasen (mitotischen Regulatoren, d.h. an der Zellteilung beteiligter Gene) mittels GEP. Aurora-Kinase A ist bei 12–60% der Myelompatienten exprimiert. Eine Aurora-kinase-Expression ist mit Proliferation von Myelomzellen assoziiert und korreliert mit ungünstiger Prognose. Gleichzeitig stehen Aurora-kinase-Inhibitoren in der klinischen Testung. Genexpressionsanalyse und iFISH Diagnostik können somit – zumindest innerhalb klinischer Studien – zur Standarddiagnostik gerechnet werden (iFISH = Interphasen Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung).