

## **Sektion Multiples Myelom**

Medizinische Klinik V

Universitätsklinikum Heidelberg und

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg

### **Berichte über den „2<sup>nd</sup> Heidelberg Myeloma Workshop“ (15.05.09 – 16.05.09, Heidelberg)**

Am 15. und 16. Mai 2009 fand in der Medizinischen Klinik V der „2<sup>nd</sup> Heidelberg Myeloma Workshop“ statt. Über 200 Workshopteilnehmer aus Kliniken, niedergelassenen Arztpraxen und der Industrie diskutierten zusammen mit hochrangigen und international angesehenen Experten aus Europa und Übersee den neuesten Stand in der Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms. Im Rahmen des vielfältigen Programms wurden die verschiedenen Möglichkeiten der Behandlung des Multiplen Myeloms einander kritisch gegenüber gestellt, aktuelle Aspekte der Diagnostik und Myelomtherapie (neue Substanzen) erörtert, Therapieempfehlungen gegeben und neue Gesichtspunkte bei Nierenbeteiligung und Bisphosphonat-Therapie angesprochen. Prof. Goldschmidt, Heidelberg, stellte die Aktivitäten der GMMG-Studiengruppe vor. Diskutiert wurden auch die neuesten Erkenntnisse vom „XII International Myeloma Workshop“ (26.2 bis 1.3.2009 in Washington).

In den folgenden Berichten werden die Inhalte der Vorträge zusammengefasst und auf die wichtigsten Diagnostik- und Therapieergebnisse wird eingegangen. In Kürze sind Aufzeichnungen der Vorträge zusammen mit PowerPoint Präsentationen auf der Homepage der Sektion Multiples Myelom unter <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Multiples-Myelom.109010.0.html> sowie unter [www.onkodin.de/](http://www.onkodin.de/) abrufbar.

## **Diagnostik des Multiplen Myeloms**

**Sitzung I: Imaging methods for diagnosing Multiple Myeloma – standard and new approaches (Stefan Delorme, Heidelberg; Markus Horger, Tübingen; Andrea Baur-Melnyk, München; Jens Hillengaß, Heidelberg; Ludwig Strauss, Heidelberg)**

(Jens Hillengaß)

Die erste Vortragsreihe wurde mit einer Zusammenfassung der aktuellen radiologischen Bildgebungs-Techniken beim Multiplen Myelom (MM) von Stefan Delorme eröffnet. Seit über 30 Jahren wird bei Patienten mit MM die Stadieneinteilung nach Durie und Salmon angewandt. Sie basiert sowohl auf Blut- und Urinwerten als auch auf den Befunden des konventionellen Röntgen-Skelettstatus. Seither wurden allerdings mehrere neue Klassifikationssysteme vorgeschlagen. Das am meisten anerkannte unter ihnen ist das sogenannte „International Staging System“ (ISS). Es hat eine hohe prognostische Bedeutung und basiert auf den Konzentrationen von Beta2-Mikroglobulin und Albumin im Serum. Bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronenemissionstomographie alleine (PET) oder in Kombination mit der CT (PET-CT) ermöglichen heute eine höhere Sensitivität bei der Darstellung der Knochen- und Knochenmarkbeteiligung durch das MM als die konventionelle Projektionsradiographie. Die Befunde, die sich aus diesen Verfahren ergeben, haben Einfluss auf Prognose und Therapieentscheidung bei Patienten mit MM. Daher wurde versucht, neue Stadieneinteilungen basierend auf diesen Methoden zu etablieren. Allerdings wies der Redner des ersten Vortrages mit der Aussage „Neue Techniken, neue Probleme“ darauf hin, dass mit der höheren Sensitivität der Methoden auch noch unbeantwortete Fragen aufgetreten sind. So ist bisher nicht klar, ob die Einleitung einer systemischen Therapie basierend auf den Befunden von CT, MRT oder PET nicht auch zu einer „Übertherapie“ bei Patienten, die nach der alten Klassifikation noch nicht therapiepflichtig wären, führen könnte. Diese Frage wurde von den weiteren Rednern aufgegriffen. So legte Marius Horger dar, dass die Ganzkörper-CT-Untersuchung, auch wenn sie als ein sogenanntes „low-dose“-Protokoll durchgeführt wird, vorteilhaft gegenüber dem konventionellen Röntgen-Skelettstatus ist. Es können durch dieses Verfahren nicht nur Aussagen über substanzielle Beeinträchtigungen der Integrität des mineralisierten Knochens gemacht werden,

sondern es ist auch eine Aussage über die Stabilität von befallenen oder bereits frakturierten Wirbelkörpern möglich. Eine weitere Information der CT-Befunde besteht im Nachweis von Plasmazellansammlungen, insbesondere in den langen Röhrenknochen, die aufgrund ihrer Verdrängung des physiologisch beim Erwachsenen dort vorliegenden Fettmarks, sichtbar werden.

Den Schwerpunkt auf die MRT legend, demonstrierte Andrea Baur-Melnyk, dass dieses Verfahren der CT in der Darstellung des Knochenmarks sogar noch überlegen ist. So können diffuse und fokale Befallsmuster durch das Multiple Myelom unterschieden werden. Während die CT bei der Stabilitätsbeurteilung des mineralisierten Knochens weiterhin sensitiver ist als die MRT, kann die letztere Myelommanifestationen auch in Regionen des Knochenmarks nachweisen, die noch im Erwachsenenalter hämatopoetisches Mark enthalten – wie zum Beispiel das Becken oder die Wirbelsäule. Die Rednerin schlug vor, als primäres diagnostisches Instrument bei Patienten mit MM eine Ganzkörper-MRT-Untersuchung durchzuführen. Bei einem fehlenden Nachweis eines Befalls sei dann die Anwendung keines anderen Verfahrens mehr notwendig. Sollten allerdings myelombedingte Läsionen nachweisbar sein, wird eine Ganzkörper-CT zur Beurteilung der Beeinträchtigung des mineralisierten Knochens empfohlen. Im nächsten Vortrag wurden Weiterentwicklungen der MRT von Jens Hillengaß vorgestellt. Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) und die dynamische kontrastverstärkte MRT sind funktionelle Verfahren, die basierend auf pathophysiologischen Veränderungen des Knochenmarks wie Zellularität und Mikrozirkulation nicht-invasiv semiquantitative Parameter zur Krankheitsaktivität liefern. Ebenso wie die funktionellen Parameter der PET werden diese derzeit mit klinischen Parametern der Krankheitsaktivität korreliert und auf ihre prognostische Signifikanz hin überprüft. Die PET bietet darüber hinaus durch ein sogenanntes „in silico-Modelling“ die Möglichkeit Tracer-Substanzen zu entwickeln, die weitere Informationen zur Biologie der Erkrankung liefern können, informierte Ludwig Strauss.

### **“Key note lecture”**

#### **Die Biologie des Multiplen Myeloms (Bernard Klein, Montpellier)**

(Dirk Hose)

Inhalt des Vortrages von Bernard Klein, Montpellier, Frankreich, war die Pathogenese (Entstehung) des Multiplen Myeloms. Die beiden wesentlichen

diskutierten Aspekte sind dabei die **Proliferation** (Vermehrung durch Zellteilung) von malignen (bösartigen) Plasmazellen (Myelomzellen) und die Beobachtung, dass Myelomzellen um zu überleben auf Kontakt und Botenstoffe von Zellen in ihrer Umgebung angewiesen sind. Diese Zellen und die von Ihnen produzierten Faktoren bezeichnet man zusammenfassend als „**Nische**“.

**Nische:** Das Multiple Myelom ist eine Krebserkrankung, der eine Ansammlung maligner (bösartiger) Plasmazellen, so genannter „Myelomzellen“, im Knochenmark (dem Ort, an dem die Blutbildung stattfindet) zu Grunde liegt. „Normale“ Plasmazellen differenzieren über zahlreiche Zwischenstufen aus hämatopoetischen (blutbildenden) Stammzellen; die meisten siedeln sich im Knochenmark an. Hierbei „nischen“ sich die Plasmazellen ein, d.h. sie treten in Kontakt mit anderen Zellen des Knochenmarkes. Diese „anderen Zellen“ produzieren Faktoren, die das Überleben der Plasmazellen im Knochenmark ermöglichen. Beispiele sind Osteoblasten (Knochen bildenden Zellen, z.B. Interleukin-6), Osteoklasten (Knochen abbauenden Zellen, z.B. APRIL), und Zellen des Immunsystems (der körpereigenen Abwehr, z.B. T-Lymphozyten, Interleukin-21). Wie notwendig diese Faktoren sind, zeigt sich z.B. bei dem Versuch, Plasmazellen, die (z.B. im Rahmen einer Knochenmarkpunktion) entnommen werden, in der Zellkulturflasche am Leben zu halten. Dies gelingt nur für wenige Tage; im Gegensatz dazu können Plasmazellen in Ihrer „Nische“ für mehr als 20 Jahre überleben. „Normale“ Plasmazellen im Knochenmark teilen bzw. vermehren sich nicht mehr (sie proliferieren nicht). Neue Plasmazellen werden das ganze Leben hindurch gebildet, die Anzahl möglicher Nischen ist jedoch begrenzt. „Neue“ Plasmazellen konkurrieren also mit „eingemischten“ um deren Nische. Auch Myelomzellen, also maligne Plasmazellen, sind in der Regel auf eine Nische angewiesen, um im Knochenmark zu überleben.

**Veränderung der Genexpression, chromosomale Aberrationen und Proliferation:** Myelomzellen weisen charakteristische Veränderungen der Erbsubstanz (chromosomale Aberrationen) auf, die häufig Gene beeinflussen, die in der Zellzyklusregulation (Regulation der Zellteilung und Vermehrung) eine Rolle spielen (z.B. D-Typ Zykline; allgemein: Veränderung der Genexpression, d.h. der Ausprägung von Eiweißen, welche das Verhalten der Zelle bestimmen). Myelomzellen können sich so (im Gegensatz zu normalen Plasmazellen) bis zu einem gewissen Grad langsam durch Teilung vermehren (proliferieren). Der

Prozentsatz an Plasmazellen, die proliferieren, ist bei neu diagnostizierten Patienten und solchen in anhaltender Remission in der Regel niedrig (1-4%), bei Patienten mit schnellem Rezidiv bzw. Krankheitsprogress hoch (14-80%). Proliferation ist mit ungünstiger Prognose assoziiert. Eine hohe Proliferationsrate ist mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet.

Klinische Relevanz ist dadurch gegeben, dass sowohl die Plasmazell-Nische als auch die Proliferation von Myelomzellen therapeutische Ansatzpunkte bieten.

## **Diagnostik des Multiplen Myeloms**

### **Sitzung II: Monitoring Multiple Myeloma (Arthur R. Bradwell, Birmingham; Andy C. Rawstron, Leeds; Paolo Corradini, Mailand; John D. Shaughnessy Jr., Little Rock)**

(Jens Hillengaß)

Arthur R. Bradwell erläuterte die Wertigkeit des Freien Leichtketten-Tests im Serum (sFLC) bei Patienten mit MM. Zunächst beschrieb er den Metabolismus der monoklonalen freien Leichtketten und wie sie in der Niere aus dem Serum entfernt werden. Obwohl bei einem Großteil der Patienten die Myelomzellen intakte Immunglobuline produzieren, ist auch das Verhältnis der sFLC im Serum bei 95% von ihnen auffällig. Es wurde nachgewiesen, dass die sFLC mit der Tumormasse gut korrelieren und dass ihre Konzentration sehr früh das Ansprechen auf eine Therapie anzeigen kann. Darüber hinaus detektieren sie eine minimale Resterkrankung, wenn die Konzentration des intakten monoklonalen Proteins im Serum bereits negativ ist. Da die Leichtketten nephrotoxisch sind, ist das Ziel diese zu reduzieren wichtig für die Vermeidung einer Nierenschädigung. Die Kombination aus sFLC und Immunfixation im Serum gilt als derzeit sensitivster Parameter für die Messung der Tumormasse. Die Messung der Leichtketten im Urin könnte daher in naher Zukunft zur Remissionsbeurteilung überflüssig werden.

Danach wurde von Andy C. Rawstron die Anwendung qualitativer und quantitativer durchflusszytometrischer Verfahren besprochen. Diese Methoden ermöglichen eine Differenzierung von malignen Plasmazellen und gesunden B-Zellen im Knochenmark nach Durchführung einer effektiven Therapie. Eine residuelle Krankheitsaktivität sowie die Tumormasse können näherungsweise abgeschätzt werden. Eine weitere Verbesserung der Sensitivität bei der Messung der minimalen Resterkrankung kann

gegebenenfalls durch die Anwendung der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) erreicht werden. Allerdings erfordern beide Methoden eine Standardisierung um sie zwischen verschiedenen Laboratorien vergleichbar zu machen.

Paolo Corradini betonte die Bedeutung des Erreichens einer kompletten Remission des MM durch eine effektive Therapie und erläuterte die Wichtigkeit der Entwicklung von Methoden, die diese zuverlässig messen können. Hierzu stellte er eine Weiterentwicklung der Durchflusszytometrie im Sinne einer Multi-Parameter-Darstellung vor. Dieses Verfahren wird derzeit in Studien verwendet, um zu untersuchen, ob eine anhaltende komplette Remission als echte „Heilung“ des Multiplen Myeloms angesehen werden kann.

Im letzten Vortrag der Session stellte John D. Shaughnessy Jr. Daten der Genexpressionsanalyse in der „Total-Therapy“-Patientengruppe vor. Seine Arbeitsgruppe entwickelte ein Modell auf Grundlage der Analyse von 70 Genen, welches eine hoch-signifikante Bedeutung für die prognostische Einschätzung von Patienten mit MM hat. In diesem Modell sind 51 Gene über- und 19 Gene unterexprimiert. Ein signifikanter Anteil dieser Gene ist auf der Chromosomenregion lokalisiert, die dem Zugewinn 1q21 entspricht. Dieselbe Arbeitsgruppe wies eine negative prognostische Bedeutung für den Nachweis fokaler Läsionen in der Wirbelsäulen-MRT von Patienten mit MM nach. Die Plasmazellen, die aus diesen Läsionen gewonnen wurden, zeigten eine gesteigerte Expression des Dickkopf1-Gens. Eine weitere Analyse der verschiedenen Behandlungsarme der Total-Therapy-Gruppe ergab, dass Patienten mit zytogenetischen Auffälligkeiten ihrer Plasmazellen, die mit einer Thalidomid-haltigen Therapie behandelt wurden, ein signifikant besseres Überleben zeigen als Patienten mit entsprechenden Veränderungen, die dieses Medikament nicht erhielten. Dieser Faktor war allerdings bei Anwendung des 70-Gen-Modells nicht mehr signifikant.