

Kongressbericht vom ASH 2010 aus Orlando

Autoren: Dr. med. Stefan Schmitt, Dr. med. Jens Hillengass,
Beide Universitätsklinikum Heidelberg, med. Klinik V

Obwohl das Multiple Myelom mit 10% aller hämatologischen und 1% aller Krebserkrankungen keine sehr häufige Entität ist, zeigt die große Zahl an Vorträgen und Postern, die beim ASH 2010 zu diesem Thema angeboten wurden, das beträchtliche Interesse der Fachwelt. Im Folgenden sind die Informationen zusammengefasst, die beim aktuellen ASH-Meeting als besonders interessant zum Thema Multiples Myelom und monoklonale Plasmazellerkrankungen erachtet wurden.

Diagnostik

Abstract 4081 Riva E. et al.

Die Bedeutung von Interleukin 6 (IL 6) für die Pathophysiologie des Multiplen Myeloms ist bereits seit vielen Jahren bekannt. IL6 wird sowohl von den Myelomzellen selbst, als auch von Zellen des sogenannten Microenvironment, also dem, die Myelomzellen umgebenden Knochenmarksgewebe, produziert und stimuliert das Wachstum der malignen Zellen. Tocilizumab ist ein humanisierter Antikörper gegen den IL6-Rezeptor, der derzeit in Therapiestudien bei Patienten mit Multiplem Myelom getestet wird. Ziel der Studie, die dem vorliegenden Abstract zugrunde liegt, war es, den genannten Antikörper als Technetium-basiertes Konjugat herzustellen. Diese Konjugation gelang und im Mausmodell konnte die Integrität des Antikörpers nachgewiesen werden. Weitere Arbeiten sollen nun ein nuklearmedizinisches, bildgebendes Verfahren entwickeln, mit dem Läsionen, die durch das Multiple Myelom verursacht werden spezifisch nachgewiesen werden können.

Abstract 369 Zamagni E. et al.

Unter den bildgebenden Techniken, die in Studien bei Patienten mit Multiplem Myelom angewandt werden, ist die Fluor-deoxyglukose-Positronenemissionstomographie kombiniert mit einer Computertomographie (FDG-PET/CT) ein noch relativ wenig erprobtes Verfahren. Die Arbeitsgruppe des Myelomzentrums in Little Rock konnte bereits eine prognostische Bedeutung fokaler Läsionen, die mit diesem Verfahren nachgewiesen werden, für Patienten mit behandlungspflichtigem Multiplem Myelom belegen. In einer aktuellen Arbeit wurde der Nutzen der PET/CT zum Follow-up von 146 Myelompatienten untersucht, die im Rahmen klinischer Studien mit Hochdosischemotherapie und nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation behandelt wurden. Als Parameter wurden die Anzahl und Größe fokaler Läsionen sowie ihre FDG-Aufnahme (standardized uptake value = SUV) vor und im Verlauf nach Therapie ermittelt. Bei Beginn der Studie zeigten 22% der Patienten keine Veränderungen im PET/CT, 27 zeigten 3 oder weniger und 51% mehr als 3 fokale Läsionen. Patienten, bei denen mehr als 3 fokale Läsionen im initialen PET/CT nachgewiesen wurden, hatten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben ($p = 0.004$). Zum Zeitpunkt 3 Monate nach autologer Blutstammzelltransplantation zeigten 65% der Patienten Negativität in der PET/CT, 35% zeigten unveränderte oder reduzierte Aktivität. Unter den Patienten mit negativem PET/CT nach Therapie hatte ein signifikant höherer Anteil eine VGPR oder besser erreicht. Darüber hinaus zeigte sich sowohl für das progressionsfreie als auch für das Gesamtüberleben ein signifikanter Vorteil für die PET/CT-negativen Patienten.

Abstract 4057 De Quadros N. et al.

Entsprechend des Konsensus der International Myeloma Working Group ist der konventionelle Röntgen-Skelettstatus immer noch der Standard zur Untersuchung der Knochenbeteiligung beim Multiplen Myelom. Eine Arbeitsgruppe aus Detroit untersuchte nun bisher 19 Patienten mit einem konventionellen Skelettstatus und mit einem „digitale Tomosynthese“ (DT) genannten röntgenbasierten Verfahren, bei dem sehr dünne Schichtbilder des Knochens erstellt werden. Es zeigte sich, dass durch die DT bei 47.3% der Patienten mehr Knochenläsionen nachgewiesen werden konnten als durch den konventionellen Röntgen-Skelettstatus. Bei 3 von 19 Patienten führte diese Untersuchung zu einen „upstaging“.

Abstract 303 Shaughnessy J et el.

Die Arbeitsgruppe um John Shaughnessy und Bart Barlogie untersucht schon seit vielen Jahren den Nutzen der Genexpressionsanalyse (GEP) zur prognostischen Einschätzung von Patienten mit Multiplem Myelom. Durch die gut dokumentierten Patienten der sogenannten Total-Therapy-Studien

(TT) bestehen große Datensätze, die basierend auf einer homogenen Behandlung mit guter statistischer Qualität ausgewertet werden können. So wurde bereits ein 70 Gene umfassendes Modell zur Risikostratifikation erstellt, dessen Bedeutung nun im Vergleich zwischen den Patienten der TT2- und TT3-Patientengruppe untersucht wurde. Der essentielle Unterschied zwischen beiden Studien war die Hinzunahme des Proteasomeninhibitors Bortezomib zur Therapie. Der GEP 70-Score wurde bei Patienten in TT3 initial und im Verlauf insbesondere nach Gabe von Bortezomib ermittelt. Es ergab sich ein erweiterter GEP 80-Score, der mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet war. Ein großer Teil dieser überexprimierten Gene war Proteasomen-assoziiert. Insbesondere das Gen PSMD4, welches ein kopienzahl-abhängiges Gen auf 1q21 ist, zeigte sich dabei als klinisch relevant. Eine Untersuchung an Patienten, die Thalidomid oder Lenalidomid erhielten, belegte, dass der Effekt des GEP 80-Scores spezifisch für die Behandlung mit Bortezomib war. Eine Kombination des GEP 70 und des GEP 80-Scores ergab, dass GEP 70-Hochrisiko/ GEP 80-Niedrigrisiko-Patienten signifikant von TT3 im Vergleich zu TT2 profitierten. Einschränkend wurde festgestellt, dass diese Verbesserung beim Vorliegen von bis zu 3 Kopien von 1q21 zutraf, bei einer höheren Kopienzahl aber nicht. Zusammenfassend halten die Autoren fest, dass PSMD4 ein kopienzahl-abhängiges Gen auf 1q21 ist, welches ein starker prognostischer Biomarker für das Outcome unter einer Therapie mit Bortezomib ist. Ein Ziel für die Zukunft könnte sein, das Ansprechen auf Bortezomib vorherzusagen und möglicherweise die Bortezomib-Dosis entsprechend anzupassen.

Abstract 304 Broyl et al.

Eine Auswertung von Gen-Expressions- (GEP) und Short-nuclear-peptide-Daten (SNP) aus den Knochenmarkproben von 369 Patienten der HOVON 65 und der GMMG-HD4-Patienten hatte das Ziel genetische Marker zu identifizieren, die mit einem erhöhten Risiko von peripherer Polyneuropathie ausgelöst durch Vincristin oder Bortezomib einhergehen. Dabei wurde zwischen frühzeitig und spät einsetzender Polyneuropathie (PNP) unterschieden. Bei der frühen PNP konnten vor allem Gene, die mit Apoptose assoziiert sind und für die späte PNP Gene, die mit Entzündungs-Pathways und DNA-Reparatur-Mechanismen vergesellschaftet sind als überexprimiert nachgewiesen werden. Allerdings wurden auch erkrankungs-assoziierte Faktoren als statistisch relevant ermittelt.

Abstract 305 Neben K et al.

Dr. Neben aus unserer Arbeitsgruppe präsentierte Daten, die ebenfalls am Kollektiv der HOVON 65/ GMMG-HD4-Patienten erhoben wurden. Mittels Interphase In situ Hybridisierung (iFISH) wurden genetische Aberrationen in CD138-angereicherten Plasmazellen auf ihre generelle prognostische Bedeutung untersucht. Darüber hinaus wurde verglichen, inwieweit die Therapie im Rahmen der Studie einen Einfluss auf die prognostische Bedeutung der Veränderungen hat. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass die Deletion 17p13 und der Zugewinn 1q21 negative prognostische Faktoren sowohl für das progressionsfreie als auch für das Gesamtüberleben darstellen. Für Patienten mit einer Translokation t(4;14) wurde gezeigt, dass die negative prognostische Bedeutung für das progressionsfreie Überleben durch die Therapie mit Bortezomib nahezu vollständig aufgehoben werden konnte. Das Gesamtüberleben wurde ebenfalls verbessert, das Niveau von Patienten ohne Hochrisiko-Aberrationen konnte allerdings nicht erreicht werden.

Abstract 782 Wu P et al.

Mittels GEP wurden 261 Patienten mit Multiplem Myelom untersucht, um das Risiko für die Entwicklung einer Knochenschädigung trotz Therapie mit Bisphosphonaten zu ermitteln. Es konnte gezeigt werden, dass der Wnt-Signaling-Inhibitor DKK1 einer der bedeutendsten Mediatoren für die Entwicklung der Knochenerkrankung beim Multiplen Myelom ist. Es soll nun GEP-basierter Prädiktor erstellt werden, der das Risiko von Skelett-bezogenen Komplikationen bei Patienten trotz korrekter Bisphosphonat-Therapie vorhersagen kann.

Abstract 2957 Entin et al.

Diese Studie befasste sich ebenfalls mit der Knochenerkrankung bei Patienten mit Multiplem Myelom. Dieses Symptom wird bekanntermaßen insbesondere durch die Interaktion von Myelomzellen mit den Osteoklasten, Osteoblasten und mesenchymalen Vorläuferzellen im Knochenmark bedingt. Diese Interaktion ist allerdings nicht einseitig. So unterstützen Osteoklasten und mesenchymale Stammzellen im Gegenzug das Überleben von Myelomzellen. In einer Co-Kultur von Myelomzellen mit Osteoklasten bzw. mesenchymalen Stammzellen konnten Gene identifiziert werden, die eine prognostische Bedeutung für das Überleben von Patienten nach Rezidiv des Multiplen Myeloms aufweisen. Diese Gene sollen nun als Grundlage für die Entwicklung von

therapeutischen Targets dienen, die wiederum Ansatzpunkte für Therapieoptionen im Rezidiv der Erkrankung darstellen.

Abstract 2977 Hillengass J. et al.

Unsere eigene Arbeitsgruppe präsentierte Daten zur Korrelation des Therapieansprechens, ermittelt durch konventionelle serologische Parameter im Vergleich zum Rückgang eines mittels Ganzkörper-MRT nachgewiesenen Befalls des Knochenmarks. Die Korrelation war zwar signifikant, aber geringer als erwartet. Während ein diffuser Befall schneller zurückging als die serologischen Parameter, zeigte sich der fokale Befall als eher persistierend. Wir führen dies vor allem darauf zurück, dass die fokalen Herde zwar im MRT nach Therapie weiterhin nachweisbar sein können, aber bisher nicht sicher differenziert werden kann, ob die Veränderungen noch vitale Tumorzellen enthalten oder nicht. Ebenfalls am ehesten durch diesen Umstand zu erklären ist, dass das Erreichen einer MRT-basierten kompletten Remission nicht mit einem signifikant besseren Überleben einhergeht, wie es von einer anderen Arbeitsgruppe im Journal of Clinical Oncology publiziert wurde.

Abstract 2978 Hillengass J et al.

In einem weiteren Abstract konnten wir präsentieren, dass der quantitative Parameter Apparent diffusion coefficient (ADC), ermittelt durch diffusionsgewichtete Bildgebung, positiv mit der Zellularität und der Blutgefäßdichte im Knochenmark, ermittelt durch histologische Analyse von Knochenmark-Stanzbiopsien, korreliert. Dies widerspricht zunächst der zugrundeliegenden Hypothese. Diese geht davon aus, dass in Geweben mit hoher Zellularität aufgrund der relativen Vermehrung lipophiler Zellmembranen die Diffusion von Wassermolekülen stärker eingeschränkt ist als in Geweben mit weniger Zellen. Wir gehen allerdings davon aus, dass die ebenfalls erhöhte Durchblutung im Knochenmark den in der aktuellen Studie nachgewiesenen Effekt beeinflusst.