

## **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.)**

Vom 26. Februar bis 1. März 2009 fand in Washington D.C. der 12. Internationale Myelom- Workshop statt. 1400 Ärzte und Experten trafen sich um Neuigkeiten zur Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms zu diskutieren. Bei der Diagnostik werden immer mehr genetische Veränderungen und deren Folgen beschrieben. Einige dieser genetischen Muster haben bereits einen Einfluss auf die Therapie. Bei der Therapie werden zwei grundsätzlich gegensätzliche Vorgehensweisen diskutiert und in Studien geprüft. Einige Arbeitsgruppen prüfen die Kombination von „alten Substanzen“ mit den neuen Myelom- Medikamenten Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib. Durch diese Medikamentenkombinations- Therapie wird eine Zurückdrängung der Myelomerkrankung um 50- 80% erreicht. Diese Behandlungen können oft ambulant erfolgen. Ein zweiter Weg ist die Eskalation der Therapie. Durch neue und alte Substanzen plus Hochdosistherapie und Transplantation von Blutstammzellen wird bei bis zu 80% der Patienten eine komplette Remission der Myelomerkrankung erzielt. Es besteht Hoffnung, dass diese kompletten Remissionen für einen Teil der Patienten zur Heilung führen.

In den folgenden Berichten wird auf die wichtigsten Diagnostik- und Therapieergebnisse eingegangen. Ein Teil der Diagnostik und Therapie kann nur in Studien erfolgen. Über die APMM ist eine Liste der Studien in Deutschland abrufbar (<http://www.myelom- studien.de/>).

## **Neue therapeutische Substanzen**

Dr. med. Marc Raab

Die vorgestellten Daten bezüglich neuer Substanzen, die nun erstmals in klinischen Studien mit Myelom-Patienten eingesetzt werden, bestätigten die erfreulichen Berichte vom amerikanischen Haematologenkongress im letzten Dezember.

So wurden erste vorläufige Ergebnisse zu neuen Proteasomen-Inhibitoren vorgestellt. NPI-0052 zeigte bei erster Anwendung eine sehr gute biologische Wirksamkeit und scheint, im Gegensatz zu Bortezomib (bereits zur Therapie des Multiplen Myeloms zugelassener Proteasomen-Inhibitor), keine Nervenschädigungen zu induzieren. Daten zum Ansprechen der Erkrankung bei Myelom-Patienten liegen noch nicht vor. Ein weiterer Proteasomen-Inhibitor der 2. Generation, Carfilzomib, wurde bereits in mehreren Studien geprüft und zeigte erfreuliche Ansprechraten bei Patienten mit mehrfacher Vorbehandlung, insbesondere auch bei Patienten, die auf Bortezomib nicht mehr ansprachen.

Die meisten neuen Medikamente werden jedoch in Kombination mit den bekannten Substanzen Bortezomib, Lenalidomid oder Dexamethason getestet. So zeigte der in Tablettenform erhältliche HDAC-Inhibitor Vorinostat (HDAC: Histon-Deacetylase; im Zellkern vorliegende Proteine, welche über die Deacetylierung der Histon-Seitenketten eine Konformationsänderung von DNA-Abschnitten bewirken, was eine Transkription dieser DNA-Abschnitte verhindert) eine viel versprechende Aktivität in zwei Studien in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason, beziehungsweise mit Bortezomib. Das auf einem ähnlichen Wirkmechanismus basierende Ponabinostat konnte ebenfalls seine Wirksamkeit in Kombination mit diesen bekannten Substanzen unter Beweis stellen. Zu beiden HDAC-Inhibitoren, Vorinostat und Ponabinostat, wurden nun große, internationale Studien begonnen, unter Beteiligung deutscher Myelom-Zentren.

Weitere innovative Therapeutika, die derzeit auf ihre Wirksamkeit bei Myelom-Patienten in Kombination mit Bortezomib oder Lenalidomid geprüft werden, sind der AKT-Inhibitor Perifosine (AKT: Gene, die Enzyme kodieren, welche eine Phosphatgruppe auf andere Proteine übertragen = Proteinkinasen), mit sehr guten Ergebnissen in ersten, kleinen Studien auch bei Bortezomib-resistenter Erkrankung, der HSP90-Inhibitor Tanespimycin (HSP90: heat shock protein 90) in aktueller Evaluierung in großen, internationalen Studien, die neue immunmodulatorische Substanz Pomalidomide, der mTOR-Inhibitor CCI-779 (mTOR: mammalian target of rapamycin) in Kombination mit Bortezomib und der Antikörper HuLuc-63, der ein Oberflächenmolekül auf Myelom-Zellen angreift und hierdurch das körpereigene Immunsystem gegen diese bösartigen Zellen richtet und diese zerstört. Weiterhin wird intensiv nach der besten Kombination von „alten“ Substanzen (wie Dexamethason, Prednison, Cyclophosphamid, Melphalan) und „neueren“ Medikamenten (insbesondere Lenalidomid und Bortezomib, aber auch Thalidomid) gesucht. Hier ist besonders die hohe Ansprechrate der Kombination Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason bei gleichzeitig relativ guter Verträglichkeit zu erwähnen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass kontinuierlich weitere Substanzen in die Therapie des Multiplen Myeloms Einzug halten und hierdurch das Ziel näher rückt, dass das Multiple Myelom zumindest eine chronische, wenn nicht sogar eine heilbare Erkrankung wird.

### **Aktuelle Phase-III-Studien**

PD Dr. med. Kai Neben

Nach längerer Nachbeobachtungszeit liegen nun weitere Ergebnisse der VISTA-Studie vor, die Bortezomib (Velcade®) plus Melphalan-Prednison (VMP) mit MP (MP: Melphalan/Prednison) vergleicht. Es zeigte sich, dass VMP auch nach längerem Follow-up bezüglich des progressionsfreien

Überlebens und des Gesamtüberleben der MP-Therapie signifikant überlegen ist. Dieses Ergebnis ist umso bemerkenswerter wenn man berücksichtigt, dass 43% aller Patienten mit MP-Therapie im Progress der Erkrankung mit Bortezomib behandelt wurden. Von Interesse ist vor allem die deutlich längere therapiefreie Zeit nach einer erfolgreichen VMP-Behandlung.

Die spanische Arbeitsgruppe, die wesentlich zum Erfolg der VISTA-Studie beigetragen hatte, vergleicht nun VMP mit CTD (Cyclophosphamid, Thalidomid und Dexamethason). Mit beiden Therapien wurden ähnlich gute Ergebnisse erzielt, allerdings zeigten sich deutliche Unterschiede im Nebenwirkungsprofil. So wurden unter CTD erwartungsgemäß mehr Polyneuropathien beobachtet, während eine Behandlung mit VMP zu höherer hämatologischer Toxizität führte. Der Frage, ob durch eine Erweiterung des VMP-Protokolls mit Thalidomid (VMPT) die Ergebnisse von VMP verbessert werden können, wird momentan in Italien untersucht. Die vorläufigen Ergebnisse zeigten aber keinen weiteren Nutzen durch die Zugabe von Thalidomid. Unter der Kombination mit Thalidomid traten häufiger Kardiotoxizität und Müdigkeit auf. Nachdem initial auch häufiger Neurotoxizitäten festgestellt wurden, haben die Autoren die Gabe von Bortezomib von 2mal/Woche auf 1mal/Woche reduziert. Dadurch konnte die Toleranz der Therapie ohne Wirkungsverlust verbessert werden.

Weitere Studien untersuchen Therapieschemata mit Lenalidomid. Hier soll vor allem die Studie von Rajkumar et al. erwähnt werden, die die Kombination von Lenalidomid einmal mit hoch dosiertem Dexamethason und einmal mit niedrig dosiertem Dexamethason vergleicht. Die Kombinationstherapie mit niedrig dosiertem Dexamethason zeigt ein besseres Ergebnis in Bezug auf das Gesamtüberleben. Dies liegt wahrscheinlich vor allem an der geringeren Toxizität dieser Kombination. In einer retrospektiven Analyse wurden Patienten, die Lenalidomid- Dexamethason über durchschnittlich 8 Zyklen eingenommen hatten, mit solchen verglichen, die nach 4 Zyklen einer Transplantation unterzogen wurden. Interessanterweise waren die

Überlebensraten in beiden Gruppen gleich. Die Nachbeobachtung dieser Patienten ist jedoch noch kurz.

Zwei weitere, kleine Studien untersuchten Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (MPR). Zwar konnten dadurch hohe Remissionsraten erreicht werden, gleichzeitig wies dieses Therapieschema aber auch – wie erwartet – eine hohe hämatologische Toxizität auf. Daher musste bei 42% der Patienten eine zusätzliche Therapie mit einem Wachstumsfaktor für die weißen Blutzellen (G-CSF; z.B. Neupogen®, Neulasta® oder Granocyte®) durchgeführt werden.

## **Transplantation**

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt

Die Hochdosistherapie mit Melphalan gefolgt von der Transplantation autologer (patienteneigener), peripherer Blutstammzellen wurde in Washington als Therapie der Wahl für Patienten bis zum 65./70. Lebensjahr dargestellt. (Die Hochdosistherapie dient der Vorbereitung der Transplantation, ihr folgt immer eine Transplantation.)

Das Erreichen einer Tumormassenreduktion von mehr als 90% oder eine komplette Remission (keine Krankheitszeichen mit Standardverfahren im Blut, Urin und Knochenmark) nach Hochdosistherapie korreliert mit einer sehr guten Prognose. Deshalb werden Patienten mit einer über 90%igen Tumormassenreduktion in den meisten

Transplantationsvorgehensweisen nur einmal transplantiert. Ist die Tumormassenreduktion ungenügend, so wird eine „Tandem-Transplantation“

(= 2malige Hochdosistherapie mit jeweils nachfolgender Transplantation) empfohlen. Neue Substanzen sind in diese Hochdosistherapie- Protokolle eingeführt. Die Therapie mit Bortezomib, Thalidomid oder Lenalidomid vor Hochdosistherapie führt zu einer Verbesserung des Remissionsstatus vor und nach Hochdosistherapie.

Das bessere Therapieansprechen korreliert mit einer Verlängerung der Zeit bis zu einem Rückfall der Erkrankung, wie die französische IMF-

Gruppe und die italienische GIMEMA-Studiengruppe zeigen konnten. Durch die Studien dieser beiden Gruppen wurde belegt, dass die neuen Substanzen den Zeitraum bis zum Rezidiv nach Hochdosistherapie und Transplantation verlängern. Damit tragen sie auch bei Patienten, die eine Hochdosistherapie/Transplantation erhalten, zur Prognoseverbesserung bei. Für Patienten mit einem ungenügenden Ansprechen nach Hochdosistherapie werden die neuen Substanzen auch zur Erhaltungstherapie oder Konsolidierung empfohlen. Die Erhaltungstherapie mit Thalidomid nach Hochdosistherapie führt bei Patienten mit ungenügendem Ansprechen zu einer Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens.

Inwieweit die Kombination von neuen Substanzen mit der Hochdosistherapie zu einer molekularbiologischen Remission und zu einer Langzeitremission (> 10 Jahre) führt, ist noch nicht bekannt. Hierzu laufen Studien, welche eine sequenzielle Kombination von neuen Medikamenten und Hochdosistherapie prüfen.

Die GMMG-HOVON-Studiengruppe präsentierte Daten zur Therapie mit Bortezomib vor und nach Hochdosistherapie. Es zeigte sich, dass das Ansprechen vor und nach Hochdosistherapie durch die Einbeziehung von Bortezomib hochsignifikant verbessert wird.

Zur allogenen Transplantation (Stammzellen von Geschwistern und von Fremdspendern) wurden widersprüchliche Ergebnisse präsentiert und diskutiert. Die Ergebnisse aus dem großen amerikanischen Transplantationszentrum in Seattle waren unbefriedigend. Ergebnisse von der europäischen Knochenmarktransplantations-Gruppe zeigten eine Verbesserung des Überlebens durch die allogene Transplantation. Diese Ergebnisse sind noch sehr vorläufig und es muss die Toxizität der allogenen Transplantation berücksichtigt werden. Zusammenfassend folgt aus den Präsentationen zur allogenen Transplantation, dass diese Therapieform in Studien weiter zu prüfen ist. Eine Therapie mit einer solchen intensiven Behandlung im fortgeschrittenen Stadium (z. B. mehr als zwei Rezidive) scheint weniger Erfolg zu versprechen.

## **Bildgebung / Standarddiagnostik**

Dr. med. Jens Hillengaß

Die Standarduntersuchung zur bildgebenden Darstellung der Knochen bei Patienten mit Multiplem Myelom ist bereits seit vielen Jahren der so genannte Röntgenskelettstatus, bei dem Schädel, Brustkorb, Wirbelsäule, Becken sowie die Ober- und Unterarme mittels konventioneller Röntgenstrahlung untersucht werden. Auf diesem Verfahren beruht die Einschätzung des Knochenbefalls. Die Stadieneinteilung nach Durie und Salmon basiert auf diesem Röntgenskelettstatus. Außerdem wird aufbauend auf diesen Befunden die Entscheidung getroffen, ob eine systemische (Chemo-)Therapie aufgrund von Knochenzerstörung eingeleitet werden soll. Allerdings konnte keine Bedeutung von Osteolysen im Röntgen für die Prognose des Krankheitsverlaufes nachgewiesen werden. Da dieses Verfahren aber relativ preiswert und flächendeckend verfügbar ist, wird es in den aktuellen Richtlinien zur Diagnostik des Multiplen Myeloms weiterhin als Standarduntersuchung angegeben.

Die Anwendung der Computertomographie (CT) wird lediglich für die CT-gesteuerte Punktion von fraglichen Plasmazelltumoren bzw. bei Wirbelkörperbrüchen zur Unterscheidung zwischen Multiplem Myelom und „gutartiger Osteoporose“ empfohlen.

In den letzten Jahren nahm die Bedeutung der Kernspintomographie (auch Magnetresonanztomographie = MRT genannt) und der Positronenemissionstomographie (PET) beim Multiplen Myelom zu. Das bisher am häufigsten verwendete MRT-Verfahren ist dabei die Untersuchung der Wirbelsäule. Prof. Barlogie, der Leiter eines großen Myelom-Zentrums in Arkansas (USA), stellte in Washington Daten vor, die belegen, dass der Nachweis von umschriebenen Veränderungen, so genannten „fokalen Läsionen“, die in der MRT der Wirbelsäule oder in der Ganzkörper-Positronenemissionstomographie nachgewiesen wurden eine prognostische Bedeutung für den Verlauf der symptomatischen Erkrankung haben. Unsere eigene Arbeitsgruppe

konnte diese prognostische Bedeutung in der MRT des gesamten Körpers (Ganzkörper- MRT) auch bei Patienten, deren Erkrankung noch keine systemische Therapie erfordert, bestätigen. Nach den aktuellen Vorgaben des Expertengremiums soll allerdings zunächst weiterhin lediglich die Wirbelsäulen- MRT bei folgenden Patientengruppen angewendet werden: Plasmozytom (nur einzelner Plasmazelltumor); Osteoporose mit Verdacht auf Multiples Myelom; frühe nicht therapiepflichtige Stadien des Multiplen Myeloms („Smoldering- Myelom“); Verdacht auf Weichteiltumoren; zur Darstellung eventueller Schädigungen des Rückenmarks und nicht- sekretorisch aktive Myelomerkrankungen. Die Kombination aus CT und PET kann bei aggressiv verlaufenden Erkrankungen mit Weichteilherden weitere Informationen liefern.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass international der Röntgenskelettstatus weiterhin als Standardverfahren gilt, die Kernspintomographie aber immer mehr an Bedeutung gewinnt.

## **Molekulare Diagnostik**

Dipl.- phys. Dirk Hose

Der Einsatz molekularer Diagnostik (Genexpressionsanalysen (GEP), micro- RNA-Profiling, 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).

## **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.