

## **Die Top 10 Forschungsergebnisse aus 2013 beim multiplen Myelom Aus Myeloma Beacon vom 26.1.2014**

Von S. Vincent Rajkumar, M.D., übersetzt von Sabine Schock

Das Jahr 2013 war ein hervorragendes Jahr für die Myelomforschung.

Es gab viele wichtige Entdeckungen, die die Diagnose, Überwachung, Prognose und Behandlung der Krankheit beeinflussen werden. Einige neue Ergebnisse geben uns ein besseres Verständnis über die Biologie des Myeloms und den Mechanismus der Medikamenten-resistenz, während andere neue Informationen sofortige Auswirkungen auf die Behandlung von Patienten haben werden.

Insgesamt stellen diese Entdeckungen einen großen Schritt in Richtung Heilung des multiplen Myeloms dar.

Ich präsentiere hier meine Liste der 10 überzeugendsten wissenschaftlichen Ergebnisse und Entdeckungen des Jahres 2013 im Bereich des multiplen Myeloms.

Ich habe versucht, die spezifischen Gründe hervorzuheben, warum jedes Forschungsergebnis einen Platz in dieser Liste verdient. Einige, besonders die ersten fünf, haben Auswirkungen, die sich weit über die eigentliche Entdeckung erstrecken, und ich habe diese Perspektive ebenso ausgeführt.

### **10. Klinische, genomische und bildgebende Prediktoren für einen Progress von der asymptomatischen monoklonalen Gammopathie zum multiplen Myelom (SWOG S0120)**

Dhodapkar und Kollegen: Blood, 21. Oktober 2013, vol. 123, Nr. 1, 78-85.

Diese Studie, die von der Southwest Oncology Group (SWOG) durchgeführt wurde, untersuchte 331 Patienten mit monoklonaler Gammopathie unbekannter Signifikanz (MGUS) oder mit schwelendem (asymptomatischem) multiplen Myelom (SMM). Beide sind Erkrankungen, die zum multiplen Myelom fortschreiten können.

Wir wissen seit vielen Jahren, dass es mehrere verschiedene Myelom-Subtypen gibt, die sich in Bezug auf chromosomale Abnormitäten unterscheiden. Die Hauptentdeckung dieser Studie bestand darin, dass die meisten genetischen Myelom-Subtypen bereits im schwelenden Stadium vorhanden sind. Darüber hinaus war es möglich, mit Hilfe einer Genexpressionsprofilmethode zur Klassifizierung der Subtypen das Progressionsrisiko zum multiplen Myelom vorherzusagen.

Da wir nach Möglichkeiten suchen, schon in dem frühen Stadium des schwelenden Myeloms einzugreifen, sind die Ergebnisse dieser Studie zeitgerecht und wertvoll.

### **9. Die detaillierte Charakterisierung von zirkulierenden Myelomzellen zeigt ein einzigartiges phenotypisches, zytogenetisches, funktionelles und zyklisches Verteilungsprofil**

Paiva und Kollegen: Blood, 21. November 2013, vol. 122, Nr. 22, 3591-3598.

Die spanische Myelomgruppe ist für ihre innovativen Techniken bei der multi-color Flusszytometrie bekannt, mit der Myelomzellen analysiert und im Profil dargestellt werden können. In dieser Studie wandten sie diese Technik an, um zu herauszufinden, ob sich zirkulierende Myelomzellen im Blut von Myelomzellen im Knochenmark unterscheiden.

Sie konnten zeigen, dass zirkulierende Myelomzellen eine einzigartige Untergruppe der Knochenmarks-Myelomzellen sind und dass diese Myelomzellen kurioserweise nachts, wenn der Patient schläft, das Knochenmarks verlassen und sich ins zirkulierende Blut bewegen. Die Veröffentlichung beschreibt die spezifischen Eigenschaften dieser Zellen.

Diese Ergebnisse werden uns helfen zu verstehen, wie sich das Myelom im Laufe der Zeit von einer Krankheit, die sich auf die Knochen und das Knochenmark beschränkt, zu einer Erkrankung entwickelt, die auf andere Gewebe und Organe übergreift und sich schließlich bei einigen Patienten sogar zu einer Leukämie entwickeln kann. Die Ergebnisse liefern uns auch die notwendigen Informationen zur Entdeckung dieser abnormen Zellen im Blut, während wir die Ausrottung der minimalen restlichen Krankheit (MRD) anstreben.

#### **8. SAR650984, ein CD38 monoklonaler Antikörper bei Patienten mit ausgewähltem CD38 + Blutkrebskrankungen - Daten einer Phase 1 Dosisescalationsstudie**

Martin III und Kollegen: Blood, 21. Oktober 2013, vol. 122, Nr. 21, Abstrakt 284 (siehe verwandte Nachrichten von Myeloma Beacon und Vortrag von Dr. Joseph Mikhael; auf Englisch).

SAR650984 ist ein Antikörper, der ein Protein namens CD38 auf Myelomzellen ins Visier nimmt. Daten einer multizentrischen Phase 1-Studie mit dieser Substanz bei Blutkrebskrankungen wurden auf der Jahresversammlung der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie im Dezember 2013 vorgestellt.

Von den 39 behandelten Patienten hatten 34 ein multiples Myelom. Von 24 Patienten mit Myelom, die mit einer Dosis von 1 mg/kg oder höher behandelt wurden, sprachen 25 Prozent auf die Behandlung an; bei einer Dosis von 10 mg/kg oder höher sprachen 31 Prozent an.

Das ist eine bemerkenswerte Entdeckung, weil nur eine kleine Zahl von Substanzen ohne die Zugabe anderer Substanzen wie Steroide oder Velcade (Bortezomib) oder Revlimid (Lenalidomid) Wirksamkeit beim multiplen Myelom gezeigt hat. In dieser Beziehung schließt sich SAR650984 Daratumumab, einem anderen CD38 Antikörper, an, der ebenfalls Einzelstoff-Wirksamkeit gezeigt hat.

Andere neue Substanzen, die Einzelstoff-Wirksamkeit beim Myelom gezeigt haben, sind Filanesib (ARRY-520, ein Kinesinspindelproteinhemmstoff), cyclinabhängige Kinasehemmstoffe (zum Beispiel, Dinaciclib), Indatuximab Ravtansin (BT062, ein Antikörper, der CD138 ins Visier nimmt) und Afuresertib (GSK2110183, ein oraler Akt-Hemmstoff).

#### **7. Beweise für eine Rolle von CD44 und Zelladhäsion in der Resistenzvermittlung gegen Lenalidomid beim multiplen Myelom: therapeutische Implikationen**

Bjorklund und Kollegen: Leukämie, 13. Juni 2013, doi: 10.1038/leu.2013.174

Eine der großen Frustrationen beim multiplen Myelom ist, dass die Behandlungsresistenz gerade dann auftritt, wenn die Dinge gut laufen. Das ist eine der grössten Hürden zur Heilung der Erkrankung. Zur Heilung des Myeloms müssen wir verstehen, wie die Myelomzellen einen Weg um einige unserer wirksamsten Medikamente finden.

In dieser Studie identifizierten Myelomexperten vom MD Anderson Cancer Center das Protein CD44 als Mediator für die Resistenzentwicklung gegen Revlimid beim multiplen Myelom. Widerstandsfähige Myelomzellen hatten erhöhte CD44-Werte auf ihrer Oberfläche, die es ihnen ermöglichten, sich an das Knochenmarkstroma zu binden und damit nicht von Revlimid abgetötet zu werden, ein Prozess, der als zelladhäsionsvermittelte Medikamentenresistenz (CAM-DR) bezeichnet wird.

Diese Studie liefert nicht nur einen Mechanismus für die Resistenz gegen Revlimid, sondern weist auch darauf hin, dass wir dieses Problem lösen können, indem wir Medikamente verwenden, die CD44 ins Visier nehmen.

#### **6. Xbp1s-negative B-Tumorzellen und Pre-Plasmablasten vermitteln therapeutische Proteasomenhemmstoffresistenz beim multiplen Myelom**

Leung-Hagesteijn und Kollegen: Cancer Cell, 9. September 2013, Band 24, Ausgabe 3, 289-304.

Wie beim Einsatz von Revlimid ist die Resistenz auch bei der Behandlung mit Velcade ein großes Problem.

In dieser multizentrischen Studie identifizierten Forscher eine Untergruppe von primitiven Zellen beim Myelom, die im Stande sind, der Tötung durch Proteasomenhemmstoffe wie Velcade zu entgehen. Diese schlossen Xbp1s-negative Pre-Plasmablasten und frühe CD20 + B-Vorläuferzellen ein, die trotz therapeutischer Dosen von Velcade zu überleben scheinen. Die Forscher fanden heraus, dass für die Reifung von Vorgängerzellen in reife Myelomzellen, die monoklonales Protein absondern, Xbp1 erforderlich war und, dass dessen Fehlen zur Resistenz gegen Proteasomenhemmung beitrug.

Diese Studie und eine frühere über Revlimid-Resistenz sind wichtig für unser Verständnis, wie und warum sich Resistenzen auf unsere Myelomtherapien entwickeln, und sie ermöglichen es uns, Barrieren für die potentielle Myelomheilung zu identifizieren und zu überwinden.

#### **5. Ein multiparameter, flusszytometrischer, immunphenotypischer Algorithmus für die Identifizierung neu diagnostizierter, symptomatischer Myelompatienten mit einer MGUS-ähnlichen Signatur und langfristiger Krankheitskontrolle**

Paiva und Kollegen. Leukemia, 27. Oktober 2013, 2056-2061 (siehe verwandte Nachrichten von Myeloma Beacon).

Ich habe bereits früher über die Beschränkungen der kompletten Remission als ein Behandlungsziel beim Myelom geschrieben (siehe meine Beaconkolumne zu dem Thema).

Zum Beispiel kann das monoklonale (M) Protein, das im Blut von Myelompatienten entdeckt

wird, sowohl aus dem eigentlichen Myelom-Klon als auch aus dem Vorgänger MGUS-Klon kommen. So können einige Patienten mit verbleibendem M-Protein nach der Behandlung tatsächlich übrig gebliebene MGUS-Zellen haben. Sie haben technisch keine komplette Remission erreicht, haben aber doch ein äußerst langes Überleben.

In dieser Studie untersuchte die spanische Myelomgruppe 698 Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom. Sie verwendeten eine hoch entwickelte vielfarbige Flusszytometrie und fanden, dass 8 Prozent der Patienten bei Diagnose ein MGUS-ähnliches Profil hatten. Diese Patienten hatten ein ausgezeichnetes Überleben; ungefähr 65 Prozent lebten noch nach 10 Jahren, länger als andere Myelompatienten. Darüber hinaus war das Überleben ähnlich, egal ob sie eine komplette Remission erreicht hatten oder nicht.

Die Studie identifiziert eine Untergruppe von Myelompatienten, die unabhängig davon, ob sie eine komplette Remission erreichen oder nicht, ausgezeichnete Ergebnisse haben. Diese Studie stärkt meiner Meinung nach das Argument, dass die eigentliche Absicht der Myelomtherapie in dem Versuch bestehen sollte, restliche *klonale*, bösartige Zellen auszurotten. Der Versuch, restliche klonale *pre maligne* (MGUS) Zellen zu entfernen, könnte nicht nur unnötig sein, sondern setzt Patienten auch dem Risiko unnötiger Toxizität aus.

4. Geteilt zwischen:

**Progression beim schwelendem Myelom wird unabhängig von den chromosomalen Abnormitäten del(17p), t(4;14), 1q Gewinn, Hyperdiploidie und der Tumorlast bestimmt**

Neben und Kollegen: J Clin Oncol, 31. Dezember 2013, vol. 31, Ausgabe 34, 4325-4332 (siehe verwandte Nachrichten von Myeloma Beacon); und

**Einfluss von primären molekularen cytogenetischen Abnormitäten und Progressionsrisiko beim schwelenden multiplen Myelom**

Rajkumar und Kollegen: Leukemia, August 2013, vol. 27, Ausgabe 8, 1738-1744 (siehe verwandte Nachrichten von Myeloma Beacon).

Zwei Studien liegen auf dem 4. Platz. Sie haben auffallend ähnliche Ergebnisse: Das Progressionsrisiko beim schwelenden multiplen Myelom ist abhängig vom zu Grunde liegenden zytogenetischen Subtyp der Krankheit sehr verschieden. Das höchste Progressionsrisiko wurde beim schwelendem multiplen Myelom entweder mit t(4;14) oder del(17p) Abnormitäten gesehen; das schwelende multiple Myelom mit Trisomien hingegen war mit einem mittlerem Risiko verbunden.

Oberflächlich betrachtet sind die Studien wichtig, weil sie einen spezifischen prognostischen Wert aufgrund von chromosomalen Anomalien liefern. Auf einem höheren Niveau stellen sie jedoch zusätzliche, unterstützende Daten zur Verfügung, dass das, was wir als Myelom bezeichnen, nicht eine Krankheit, sondern eine Ansammlung von zytogenetisch unterschiedlichen Entitäten ist. Wir wussten bereits, dass die klinische Präsentation, das Ansprechen auf die Therapie und das Ergebnis von dem zu Grunde liegenden zytogenetischen Typ abhängig ist, und wir wissen jetzt, dass das Progressionsrisiko von der Premalignität zur Malignität auch verschieden ist.

### **3. Novartis Prüfpräparat LBH589 verlängert die Krankheitsprogression in der Phase 3 Myelom-Studie signifikant**

Novartis Veröffentlichung, 6. Dezember 2013.

Die Phase 3 PANORAMA-1 (PANobinostat, ORAL beim multiplen Myelom) Studie verglich Panobinostat (LBH589) in Kombination mit Velcade und Dexamethason mit Velcade und Dexamethason allein bei Patienten mit rezidiviertem oder rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom. Die Studie fand, dass die Zugabe von Panobinostat das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Velcade und Dexamethason allein deutlich verlängerte. Obwohl spezifische Daten noch nicht verfügbar sind, sind die Ergebnisse wichtig, da sie eine neue Klasse der Anti-Myelomtherapie identifizieren.

Ich bin ziemlich skeptisch gewesen, dass Substanzen ohne bzw. minimaler Einzelsubstanz-Wirksamkeit bei der Behandlung des Myeloms wichtig sein können. Wenn die Ergebnisse so stimmen, wird diese Studie meine Annahme widerlegen. Es zeigt, dass es Substanzen ohne bedeutende Einzelsubstanz-Wirksamkeit geben kann, deren Einsatz dennoch einen klinischen Nutzen hat, wenn sie mit anderen aktiven Substanzen kombiniert werden. In diesem Sinne sind das tatsächlich bemerkenswerte Nachrichten.

### **2. Lenalidomid plus Dexamethason für das risikoreiche, schwelende multiple Myelom**

Mateos und Kollegen: NEJM, 1. August 2013; vol. 369, Ausgabe 5, 438-447 (siehe verwandte Nachrichten von Myeloma Beacon).

Die Behandlung des schwelenden multiplen Myeloms ist bisher nicht empfohlen, weil diese Patienten asymptomatisch sind und man befürchtete, dass eine Therapie mehr Schaden als Nutzen anrichten würde. Frühere randomisierte Studien konnten keinen Überlebensvorteil zeigen.

Jedoch ist es jetzt an der Zeit, dieses Paradigma nochmals zu prüfen. Erstens haben wir bessere Medikamente; zweitens sind wir im Stande, Patienten mit schwelendem multiplen Myelom zu erkennen, die ein höheres Progressionsrisiko haben.

Diese zwei Strategien hat die spanische Myelomgruppe verwendet und 119 Patienten mit risikoreichem, schwelendem multiplen Myelom untersucht. Die Patienten wurden der Behandlung mit Revlimid plus niedrig dosiertem Dexamethason gegenüber Beobachtung zufällig zugeteilt. Sie fanden heraus, dass die Zeit bis zum Progress zum Myelom bei mit Revlimid-Dexamethason behandelten Patienten deutlich länger war. Noch wichtiger war, dass das Gesamtüberleben mit Revlimid-Dexamethason auch deutlich länger war.

Diese Studie zeigt, dass die frühe Behandlung von Patienten mit risikoreichem, schwelendem Myelom ein wirksames Eingreifen sein kann, das das Gesamtüberleben verlängern kann. Es ist eine bedeutende Entdeckung, weil zum ersten Mal nachgewiesen werden konnte, dass frühes Eingreifen das Überleben beim Myelom verlängern kann und es das vorhandene Paradigma ändert. Es gibt trotzdem noch Vorbehalte, wie zum Beispiel die Identifizierung derjenigen Patienten, die eine Behandlung benötigen, und wir ermuntern deswegen die meisten Patienten mit risikoreichem, schwelendem multiplen Myelom, sich in klinische Studien wie die ECOG E3A06 Studie mit Revlimid gegenüber Beobachtung einzuschreiben.

## 1. Erste Ergebnisse der Phase 3 FIRST-(Frontline-Untersuchung von Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Standardthalidomid) Studie (MM-020/IFM 07 01) bei neu diagnostizierten Myelompatienten, die für eine Stammzelltransplantation ungeeignet sind

Facon und Kollegen: Blood, 21. Oktober 2013, vol. 122, Nr. 21, Abstrakt 2 (siehe verwandte Nachrichten von Myeloma Beacon und die Bewertung von ASH-2013 Ergebnissen von Morie Gertz auf dieser Website unter Neues Dezember 2013).

Melphalan (Alkeran) ist eine Hauptsäule in der Behandlung von älteren Patienten mit multiplem Myelom, die nicht Kandidaten für eine Stammzelltransplantation sind. Obwohl es einer der aktivsten Substanzen bei dieser Erkrankung ist, hat Melphalan auch Nachteile, besonders aufgrund seiner negativen Wirkung auf Stammzellen und des erhöhten Risikos für die Patienten, ein myelodysplastisches Syndrom oder eine sekundäre Leukämie zu entwickeln.

Wie man zeigen konnte, ist Revlimid plus niedrig dosiertes Dexamethason (Rd) eine gut vertragene Therapieoption und wird als Zweiertherapie oder in der Kombination mit anderen Medikamenten wie VRd (mit Velcade) oder KRd (mit Kyprolis / Carfilzomib) verwendet.

In dieser Studie, einer der größten randomisierten Studien über das Myelom, wurden 1.623 Patienten zu MPT (Melphalan, Prednison und Thalidomid) für 18 Monate, Revlimid-Dexamethason für 18 Monate oder Revlimid-Dexamethason bis zum Progress randomisiert. Die Ergebnisse der Studie wurden in der Plenarsitzung der Jahresversammlung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie im Dezember 2013 präsentiert.

Die Studie zeigte, dass das Gesamtüberleben mit Rd bis zum Progress im Vergleich zu MPT deutlich länger war; es gab bis jetzt keinen deutlichen Unterschied im Überleben zwischen den beiden Rd-Armen. Das Risiko von Zweitmalignomen stieg nicht an. Außer dem überzeugenden Ergebnis, dass eine gut vertragene Zweiertherapie das Überleben bei älteren Patienten mit Myelom verlängern kann, zeigt die Studie, dass wenn es eine wirksame Therapie gibt, eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beim Myelom erreicht werden kann. Es unterstützt auch zahlreiche, laufende Studien, die Rd als Rückgrat in anderen Kombinationen in der Erstlinientherapie verwenden und damit dieses Ergebnis mindestens teilweise vorausgesehen haben.



Wie mit jeder in dieser Form zusammengestellten Liste wird es Artikel geben, die ich laut Meinung anderer hätte statt der von mir ausgewählten. in die Liste aufnehmen sollen. Und ich bin überzeugt, dass es Meinungsverschiedenheiten bei der Rangordnung der Top 10 geben kann. Trotz dieser Überlegungen finde ich, dass das eine lohnende Aufstellung ist, da sie Hoffnung für alle von uns, die in diesem Bereich tätig sind, bringt und Patienten, die wir behandeln, über den Fortschritt, der von einem wirklich globalen Team von Forschern gemacht wird, informiert.

Dr. S. Vincent Rajkumar ist Professor der Medizin und Vorsitzender der Myeloma Amyloidosis Dysproteinemia Group an der Mayo Klinik in Rochester, Minnesota. Seine Forschung konzentriert sich auf klinische, epidemiologische und Laborforschung für das Myelom und verwandte Erkrankungen.

Englisches Original: [Top 10 Discoveries of 2013 in Multiple Myeloma](#)  
© 2014 [Light Knowledge Resources](#)

Anmerkung AMM-Online: Zu einer Reihe in diesem Beitrag genannten Verweisen auf andere Myeloma-Beacon Artikel liegen auf unserer Homepage Übersetzungen vor.