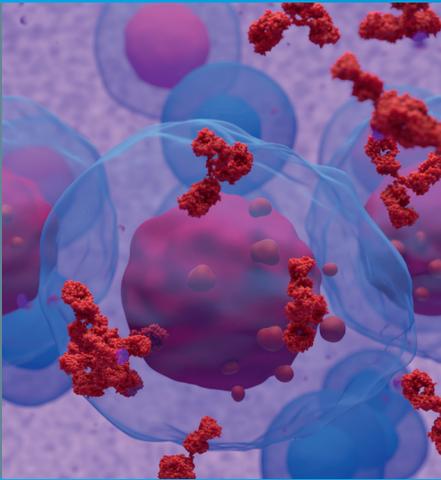


Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge

MANUAL



Multiples Myelom

6. Auflage 2023

C. Straka, H. Dietzfelbinger (Hg.)

Editorial Board:

F. Bassermann, M. Hentrich,

S. Theurich, C. Weyermann



Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten der
Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER

Multiples Myelom

MANUAL

Tumorzentrum München

an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

- Endokrine Tumoren
 - Ernährung in der Onkologie
 - Gastrointestinale Tumoren
 - Hirntumoren und spinale Tumoren
 - Knochentumoren und Weichteilsarkome
 - Kopf-Hals-Malignome
 - Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
 - Maligne Lymphome
 - Maligne Melanome
 - Maligne Ovarialtumoren
 - Malignome des Corpus uteri
 - Mammakarzinome
 - Multiples Myelom
 - Psychoonkologie
 - Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
 - Tumoren der Lunge und des Mediastinums
 - Urogenitale Tumoren
 - Vulvakarzinom
 - Zervixkarzinom
-

MANUAL

Multiples Myelom

Bandherausgeber:

Prof. Dr. med. Christian Straka
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. med. Hermann Dietzfelbinger
Hämato-onkologische Schwerpunktpraxis
Seestraße 43, 82211 Herrsching

Editorial Board:

Prof. Dr. med. F. Bassermann, Prof. Dr. med. M. Hentrich,
Prof. Dr. med. S. Theurich, Dr. med. C. Weyermann

6. überarbeitete Auflage 2023

Herausgeber:

Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoflerstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 4400-522 38
Telefax (089) 4400-547 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



Zuckschwerdt Verlag
München

Im Internet sind auf der Seite

<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>

folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

- Endokrine Tumoren
- Ernährung in der Onkologie
- Gastrointestinale Tumoren
- Hirntumoren und spinale Tumoren
- Knochentumoren und Weichteilsarkome
- Kopf-Hals-Malignome
- Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Maligne Melanome
- Maligne Ovarialtumoren
- Malignome des Corpus uteri
- Mammakarzinome
- Multiples Myelom
- Psychoonkologie
- Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
- Tumoren der Lunge und des Mediastinums
- Urogenitale Tumoren
- Vulvakarzinom
- Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:

<http://www.krebsinfo.de>

Impressum

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliografische Daten sind unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-86371-##&-)

© 2023 W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München

Alle Rechte vorbehalten. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Umschlagabbildung: abnormal plasma cells in multiple myeloma; © Nemes Laszlo – shutterstock.com

Wichtiger Hinweis:

Autoren und Verlag haben große Sorgfalt darauf verwandt, dass dieses Buch dem Wissensstand bei seiner Fertigstellung entspricht. Für diagnostische oder therapeutische Empfehlungen sowie Angaben zu Dosierungen und Applikationsformen kann dennoch keine Gewähr übernommen werden. Die Nutzer dieses Buches haben Indikationen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnah-

men sowie zur Wahl des Vorgehens für jeden Einzelfall selbst abzuwägen. Sie sind zu sorgfältiger Prüfung von Herstellerinformationen (z. B. Beipackzettel) und zur Konsultation von Spezialisten angehalten. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr. Autoren und Verlag bitten alle Nutzer, ihnen auffallende Ungenauigkeiten mitzuteilen. Eine Haftung der Autoren, des Verlages oder ihrer Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Sollte diese Publikation Links auf Websites Dritter enthalten, übernehmen wir für deren Inhalte keine Haftung, da wir uns diese nicht zu eigen machen, sondern lediglich auf deren Stand zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung verweisen.

Warenzeichen werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
liebe Leserinnen und Leser,

die Corona-Pandemie ist auch an der Projektgruppe Multiples Myelom nicht spurlos vorübergegangen. Einschränkungen der Projektarbeit, Verwerfungen im Alltag an den Kliniken und in den Praxen und persönliche Schicksalsschläge haben uns alle geprägt. Auch die weiteren Aussichten auf die sich weiter verschärfenden Personalengpässe an den Kliniken geben wenig Anlass für eine optimistische Sicht auf die Zukunft. Umso schöner ist es, dass im Mai 2023 zwei Projektgruppen des Tumorzentrums München ihre Neuauflagen des Tumormanuals vorstellen. Es ist erlaubt, dies als ein positives Signal zu werten.

Die rasanten Entwicklungen in der Therapie des Multiplen Myeloms sind beispiellos und stellen uns behandelnden Ärzten ein nie dagewesenes Instrumentarium zur erfolgreichen Behandlung der Erkrankung zur Verfügung. Die Anti-CD38-Antikörper haben bereits einen herausragenden Platz eingenommen. Neue Therapieformen wie die CAR-T-Zellen und die bispezifischen Antikörper sind mittlerweile nicht mehr nur Versprechungen, sondern sind in der Therapiewirklichkeit angekommen. Diese neuen Entwicklungen bauen auf das mit den Proteasom-Inhibitoren und immunmodulatorischen Substanzen Erreichte auf. Kombinationstherapien mit drei oder vier Substanzen sind der Standard. Die autologe Blutstammzelltransplantation hat sich bislang behaupten können. Mit den vielen unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten wird neben der Erfahrung im Umgang damit auch der Informationsaustausch darüber immer wichtiger. Die besten Therapiealgorithmen für unsere Patienten wollen gefunden und definiert werden.

Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Autoren, die mit viel Engagement die einzelnen Kapitel geschrieben haben. Die Mitglieder des Editorial Boards haben dem Gesamtwerk den letzten Schliff gegeben. Den Mitarbeitern des Zuckschwerdt Verlags gebührt großer Dank für eine unkomplizierte, schnelle und zielführende Zusammenarbeit und Umsetzung.

Wir hoffen, dass diese Neuauflage des Manuals im klinischen Alltag eine wertvolle Hilfe darstellt, einen Platz auf Ihrem Schreibtisch findet und zum Wohle unserer Patienten beiträgt.

München, im Mai 2023

Christian Straka

Inhalt

Geschichte des Multiplen Myeloms

<i>H. Dietzfelbinger, C. Straka</i>	1
Historischer Fallbericht: Thomas McBean (1850)	2
Bence-Jones-Protein und Leichtkettenisotypen	4
Identifikation des monoklonalen Serumproteins	4
Therapie	5
Prognose	5

Epidemiologie

<i>C. Weyermann, M. Högner</i>	7
Inzidenz und Mortalität	7
Prädisposition	7
Risikofaktoren	8
Alter	8
Geschlecht	8
Ethnische Zugehörigkeit	9
Erhöhter Body-Mass-Index	9
Strahlenexposition	9
Umweltexposition	10
Körperliche Aktivität	10
Familiäre Disposition	10
Genetische Faktoren	10
Viren	11
Autoimmunerkrankungen	11

Klinisch relevante Grundzüge zur Pathogenese

<i>F. Bassermann, K. Nickel, S. Theurich</i>	15
Transformation zur malignen Plasmazelle	15
Genetische Veränderungen	15
Microenvironment und Bedeutung des Knochenmarks	17
Molekulare Therapie-Targets	19
Knochenkrankheit	21
Zusammenfassung	22

Formenkreis der Plasmazellneoplasien

<i>H.-P. Horny, K. Sotlar</i>	27
Rationale einer morphologischen Diagnostik in der Hämatopathologie bei monoklonaler Gammopathie bzw. Paraproteinämie	28
Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)	30
Multiples Myelom bzw. Plasmazellenmyelom	30
Plasmazellenmyelom mit assoziierter systemischer Mastozytose (SM-AHN)	31
Asymptomatisches (smoldering) Myelom	32
Nichtsekretorisches Myelom	32
Plasmazellenleukämie	32
Osteosklerotisches Myelom (POEMS-Syndrom)	33

Plasmozytome	33
Solitäres Plasmozytom des Knochens	33
Solitäre extramedulläre Plasmozytome	34
Erkrankungen durch Immunglobulinablagerungen	34
Primäre Amyloidose	34
Erkrankungen durch monoklonale Leicht- und Schwerekettenablagerungen	34
Immunglobulinschwerketten-Krankheiten und Makroglobulinämie	35
γ -Schwerketten-Krankheit	35
μ -Schwerketten-Krankheit	35
α -Schwerketten-Krankheit	35
Makroglobulinämie	35
Differenzialdiagnosen des Plasmazellenmyeloms	36
Kriterien für MGUS, smoldering Myelom und Multiples Myelom	
<i>M. Hentrich, I. Rassmann, P. Bojko, C. Straka</i>	39
Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)	39
Epidemiologie und Ätiologie	40
Klinik und Diagnostik	41
Risikostratifizierung und Verlauf	41
Smoldering multiple myeloma (SMM)	43
Risikostratifizierung und Verlauf	44
Therapie	46
Multiples Myelom (MM)	46
Stadieneinteilung und Prognose	
<i>A. Höllein, C. Straka, N. Fischer, F. Abedinpour, R. Lamerz, M. Wick, H. Dietzfelbinger,</i> <i>M. Hentrich</i>	51
Einteilung nach ISS (2005)	51
Zytogenetische Risikofaktoren	52
Einteilung nach R-ISS (2015)	53
Genexpressionsanalysen und Molekulargenetik	54
Zirkulierende Tumorzellen und Durchflusszytometrie	54
Alter und Komorbidität	55
Knochenmarkdiagnostik	
<i>M. Truger, H. Dietzfelbinger, M. Kremer, T. Haferlach</i>	59
Technik der Knochenmarkaspiration und -biopsie	59
Probenverteilung und Präanalytik	60
Zytomorphologie und Histopathologie	61
Multiparametrische Durchflusszytometrie und Immunhistochemie	63
Zytogenetik und Molekulargenetik	64
Ausblick	67
Klinisch-chemische Diagnostik	
<i>M. Wick, R. Lamerz, R. Bartl</i>	69
Monoklonale Immunglobuline	69
Grundlagen	69
Nachweismethoden	71
Proteinelektrophorese	71

Klinische Bedeutung	74
β_2 -Mikroglobulin (B2M)	76
Proteinurie und Nierenfunktion	76
Serumviskosität	77
Kryoglobuline	77
Anti-Myelin-Antikörper	78
Hyperkalzämie	78
Bildgebende Diagnostik	
<i>K. Treitl, A. Baur-Melnyk</i>	81
Ganzkörper-CT: Technik und bildgebende Befunde	81
Szintigrafie	83
MRT und Ganzkörper-MRT: Technik und bildgebende Befunde	83
Infiltrationsmuster in der MRT	84
MRT-Protokoll bzw. Sequenzwahl	85
Indikationen zur MRT	86
PET/CT	87
Knochendichtemessung	88
Diagnose und Staging	89
Monitoring mittels Bildgebung und Prognose	90
Zusammenfassung	91
Klinik	
<i>F. Abedinpour, H. Ostermann, N. Fischer</i>	95
Allgemeinsymptome	97
Skelettsystem	97
Hyperkalzämie	98
Niere	99
Hämatopoese	99
Hämoglobin/Erythrozyten	99
Leukozyten	99
Thrombozyten	100
Koagulopathie	100
Hämorrhagische Diathese	100
Thrombophile Diathese	100
Hyperviskositätssyndrom	101
Infektionen	101
Nervensystem	102
Haut	103
Primärtherapie mit autologer Transplantation	
<i>C. Straka, C. Weyermann, S. Theurich, F. Bassermann, M. Hubmann, M. Hentrich</i>	105
Indikation und Patientenselektion	105
Induktionstherapie	106
Stammzellmobilisierung und Stammzellsammlung	107
Hochdosischemotherapie	108
Konsolidierung	109
Erhaltungstherapie	110
Patientenselektion und Wahl der Regime für die HDT-ASCT am Tumorzentrum München: eine Konsensusempfehlung	111

Patienten bis 65 Jahre	111
Patienten 65–69 Jahre	111
Patienten 70–75 Jahre (je nach biologischem Alter im Einzelfall auch > 75 Jahre)	112
Kriterien für eine doppelte HDT-ASCT	113
Primärtherapie nicht-transplantabler Patienten	
<i>A. Höllein, N. Fischer, N. K. Lang, H. Dietzfelbinger, C.-M. Wendtner, F. Abedinpour, F. Bassermann</i>	117
Zugelassene Erstlinientherapien	117
Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason (VRd) – SWOG-S0777-Studie	119
Daratumumab – Lenalidomid/Dexamethason (Dara-Rd) – MAIA-Studie	120
Daratumumab – Bortezomib/Melphalan/Prednisolon (Dara-VMP) – ALCYONE-Studie ..	120
Vergleich der Ansprechraten der Kombinationstherapien	121
Vergleich der Wirksamkeit bei Hochrisikopatienten	121
Aufstellung des Nebenwirkungsspektrums in den Zulassungsstudien	121
Vergleich der Erstlinientherapien im Hinblick auf das Alter und Komorbidität	122
Therapieoptionen bei eingeschränkter Nierenfunktion	122
Intravenöse versus subkutane Applikation von Daratumumab	123
Bendamustin bei Patienten mit schwerer vorbestehender Polyneuropathie	124
Empfehlung für gebrechliche Patienten	124
Ausblick	124
Rezidivtherapie	
<i>C. Weyermann, N. K. Lang, T. Dechow, R. Reibke</i>	129
Autologe und allogene Stammzelltransplantation	129
Allogene HSCT	131
Konventionelle Optionen in der Therapie des rezidierten Multiplen Myeloms	131
Rezidivtherapie ab der Zweitlinie	131
Lenalidomidnaive/-sensible Patienten	132
Lenalidomidexponierte/-refraktäre Patienten	133
Bortezomib und Lenalidomid-refraktäre Patienten	135
Spezielle Aspekte der Sequenztherapie	137
Rezidivtherapie nach mehr als 3 Therapielinien	138
Chemotherapie	140
Hochdosis-Chemotherapie und autologe Transplantation	
<i>C. Straka, M. Hentrich, N. Fischer, C. Weyermann, F. Oduncu, H.-J. Kolb, B. Emmerich</i>	147
Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan ohne autologe Transplantation	147
Autologe Knochenmarktransplantation	147
Autologe Blutstammzelltransplantation	148
Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Transplantation versus konventionelle Chemotherapie ohne neue Substanzen	148
Hochdosis-Chemotherapie mit verschiedenen Kombinationsregimen	148
Reduktion der Melphalandosis für ältere und komorbide Patienten	149
Einfache versus doppelte HDT-ASCT	151
Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (HDT-ASCT) plus neue Substanzen versus konventionelle Chemotherapie mit neuen Substanzen ...	152
HDT-ASCT im Rezidiv	154
Hochdosistherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz	155

Allogene Stammzelltransplantation

<i>M. Verbeek, M. Hentrich, R. Reibke, J. Tischer, C. Straka, A. Hausmann, C. von Schilling, H.-J. Kolb</i>	159
Graft-versus-Myeloma-Effekt	159
Allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung (MAC)	160
Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter, nicht myeloablativer Konditionierung (allo-RIC-SZT)	161
Autologe gefolgt von allo-RIC-Transplantationen (auto/alloSZT)	161
Neuere Entwicklungen	162
Fremdspender- und Mismatch-Transplantation	163
Haploidente Transplantation	163
Zusammenfassung	164

T-Zell-involvierende Therapien beim rezidivierten Multiplen Myelom – CAR-T-Zelltherapie und bispezifische Antikörper

<i>S. Theurich, J. S. Hecker, M. Subklewe, F. Bassermann</i>	167
Einführung und Hintergrund: Chimäre Antigenrezeptor T-Zellen (CAR-T) und bispezifische T-Zell-aktivierende Antikörper (bsAK)	167
Chimäre Antigenrezeptor T-Zellen (CAR-T)	167
Bispezifische T-Zell-aktivierende Antikörper (BiTE)	169
BCMA als Tumorantigen und Biomarker beim Multiplen Myelom	169
CAR-T-Zelltherapie	170
BCMA CAR-T	171
BCMA CAR-T-Therapie nach BCMA-gerichteter Vorbehandlung	172
BCMA-BiTE	172
Aktuelle Entwicklungen und Strategien	172
Klinisches Management und Toxizitäten	174
CAR-HAEMATOTOX-Score	175
Die „myTcell“ App	175
Kontakte und Spezialambulanzen für Anfragen zur Behandlung mit CAR-T-Zellen	175

Neue Substanzklassen und Substanzen in der Therapie des Multiplen Myeloms

<i>N. K. Lang, F. Bassermann, R. Reibke, I. Bumered, C. Wendtner, H. Dietzfelbinger</i>	179
Immunmodulatorische Substanzen (IMiDs)	179
Wirkmechanismus vom IMiDs	179
Zulassungsstatus IMiDs	181
Nebenwirkungen von immunmodulatorischen Substanzen (IMiDs) und deren Management	181
Weitere Nebenwirkungen	183
Risikominimierungsprogramm und Sonderrezepte	184
Proteasom-Inhibitoren	184
Wirkmechanismus von Proteasom-Inhibitoren	184
Zulassungsstatus Proteasom-Inhibitoren	185
Nebenwirkungen von Proteasom-Inhibitoren und deren Management	186
Bortezomib	186
Carfilzomib	187
Monoklonale Antikörper	187
Elotuzumab	187
Anti-CD38-Antikörper Daratumumab und Isatuximab	189

HDAC-Inhibitoren	191
Panobinostat	191
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	192
Belantamab-Mafodotin	192
XPO1-Inhibitoren	195
Selinexor	195
Peptidwirkstoffkonjugat	196
Melflufen (Melfhalan flufenamid)	196
Neue, nicht zugelassene Substanzen	197
IMiDs	198
Monoklonale Antikörper	198
Immuncheckpoint-Inhibition	199
„Targeted“ Therapien	200
Immunzytokin Modakafusp alfa (TAK-573)	202
Strahlentherapie	
<i>M. E. Panzer, J. C. Peeken, S. E. Combs</i>	207
Multiples Myelom	207
Radiotherapeutische Technik	209
Dosis und Fraktionierung	210
Die Kombination von Strahlentherapie und Systemtherapie	211
Ganzkörperbestrahlung	212
Solitäres Plasmozytom	212
Indikation und Ergebnisse	212
Durchführung der Therapie	213
Zusammenfassung	214
Operative Therapie	
<i>H. R. Dürr, H. Rechl</i>	217
Extremitäten	217
Obere Extremität	218
Untere Extremität	219
Wirbelsäule	220
Operative Therapie des „solitären Plasmozytoms“	221
Prognose	222
Zusammenfassung	222
Remissionsbeurteilung	
<i>C. Straka, M. Hentrich</i>	225
Remissionskriterien der IMWG	225
Endpunkte klinischer Studien	229
Antiresorptive Therapie	
<i>C. Then, I. Bumereder, S. Otto, R. Schmidmaier, E. von Tresckow, R. Bartl, F. S. Oduncu</i>	233
Mechanismen und Formen der skeletal-related events (SRE)	233
Antiresorptiva: Präparate und Pharmakokinetik	234
Bisphosphonate	234
Denosumab	236

Wirkungen der Bisphosphonate	236
Hemmung der Knochenresorption	236
Antitumorwirkung	238
Denosumab	239
Nebenwirkungen	240
Medikamentenassoziierte Kieferosteonekrose	240
Hypokalzämie	241
Gastrointestinale Nebenwirkungen	242
Akutphasereaktion	242
Renale Nebenwirkungen	242
Kontraindikationen	243
Antiresorptiva in der Behandlungsstrategie	243
Praktische Ratschläge	245
Myelominduzierte Hyperkalzämie	245
Klinische Symptomatik	245
Therapie	246
Weitere Maßnahmen zur Therapie der Hyperkalzämie	246
Zusammenfassung der Empfehlungen beim Multiplen Myelom	247
Prophylaxe von Infektionen bei Patienten mit Multiplem Myelom	
<i>M. Sandherr, C. Rieger</i>	251
Antibakterielle Prophylaxe	251
Hintergrund	251
Risikodefinition	252
Antibakterielle Prophylaxe	252
Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe	254
Antivirale Prophylaxe gegen Herpes-Simplex-Virus Typ 1 + 2 (HSV-1, HSV-2), Varizella-Zoster-Virus (VZV) und das Hepatitis-B-Virus (HBV)	255
HSV-1, HSV-2, VZV	256
Hepatitis B	258
Impfung	259
Überprüfung des Impfstatus vor Therapieeinleitung	259
Grundsätzliche Empfehlungen zu Impfungen bei Patienten mit Multiplem Myelom ..	260
Spezielle Empfehlung zur Impfung gegen Herpes zoster (Totimpfstoff) nach autologer SZT	260
Immunglobuline	261
Renale Komplikationen	
<i>U. Schönemarck, M. Fischereder, R. Schmidmaier</i>	265
Diagnostik	266
Beurteilung der Nierenfunktion	266
Bestimmung der freien Leichtketten (FLC) in Serum und Urin	267
Nachweis einer Proteinurie	267
Nierenbiopsie	268
Renale Syndrome/Hauptmanifestationen	268
Cast-Nephropathie („Myelomniere“ durch intratubuläre Präzipitate von Leichtketten)	271
Renale Amyloidose (AL-Amyloidose)	272
Monoclonal Immunglobulin Deposition Disease (MIDD)	272

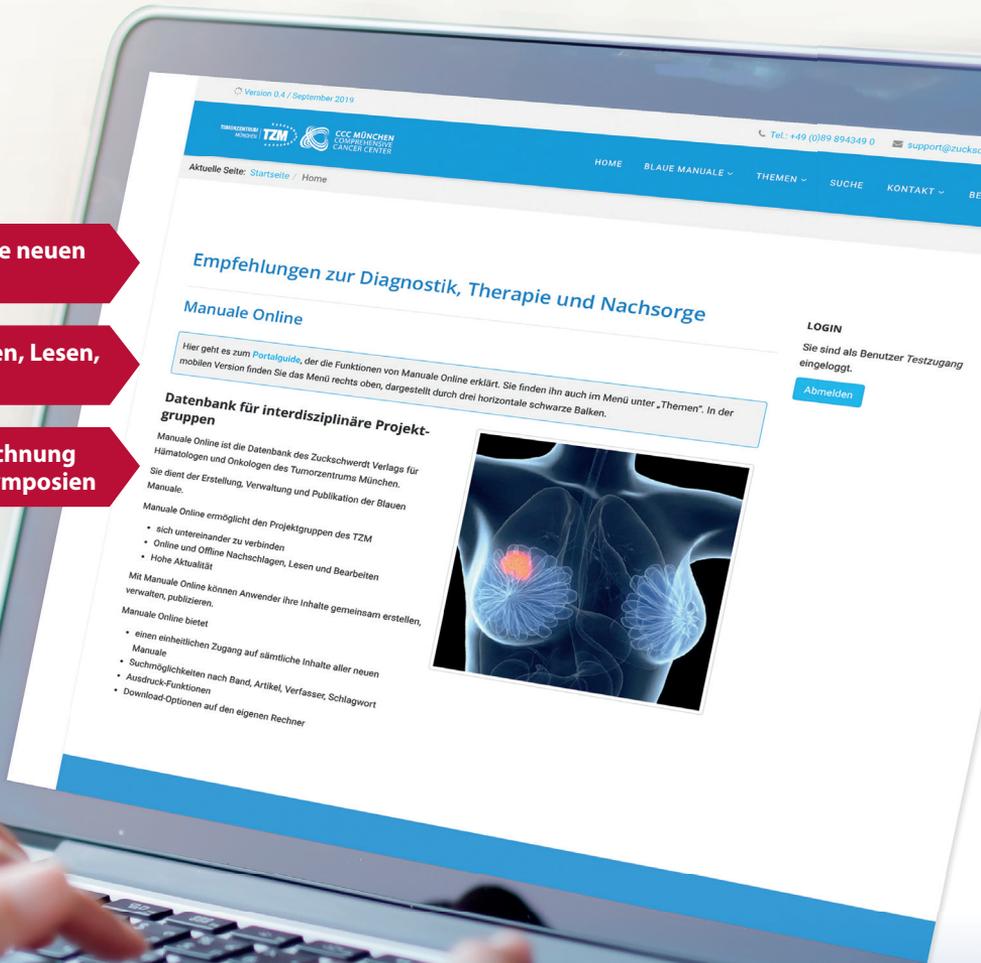
Therapie	273
Allgemeine, unspezifische Maßnahmen	273
Dosisanpassung von Medikamenten	273
Onkologische Therapie des MM mit Niereninsuffizienz	274
Nierenschädigung durch akute Medikamenten-Toxizität	277
Spezifische nephrologische Therapieformen	278
Zusammenfassung	281
Neurologische Komplikationen	
<i>C. Franke, H. Dietzfelbinger</i>	283
„Benigne Gammopathien“ (MGUS)	284
Multiples Myelom	286
Makroglobulinämie Waldenström	286
Kryoglobulinämie	287
Amyloidoseassoziierte Neuropathien	288
POEMS-Syndrom	288
Therapieassoziierte Polyneuropathie beim Multiplen Myelom	291
Therapie und Verlauf der paraproteinämischen Neuropathien	292
Zweitneoplasien	
<i>N. Graf, E. Hiller, C. Straka</i>	295
Entstehung von Zweitmalignomen	295
Zweitmalignome nach Chemotherapie	295
Neue Substanzen	297
Plasmazelleukämie	
<i>C. Weyermann, N. Fischer, C. Wendtner</i>	301
Diagnose	301
Klinik	302
Therapie	303
Extramedulläre Plasmozytome	
<i>I. Cicha, A. Holler, C. Alexiou</i>	309
Definition	309
Material und Methoden	310
Ergebnisse	310
Epidemiologie	310
Lokalisation	310
Klinik	312
Diagnose	312
Therapie und Prognose	314
Therapieempfehlung	315
AL-Amyloidosen bei monoklonaler Gammopathie	
<i>M. Hentrich, N. Fischer, F. Oduncu, R. P. Linke</i>	319
Definition von Amyloid	319
Diagnostische Verfahren	319
Klassifizierung	320
Alg- bzw. AL-Amyloidosen – Epidemiologie	320

AL-Amyloidose	321
Klinisches Bild	321
Klinische Diagnostik, Prognose und Stadieneinteilung	322
Therapie	323
Morbus Waldenström (Lymphoplasmazytisches Lymphom)	
<i>L. Fischer, H. Dietzfelbinger, A. Zöllner, X. Schiel, P. Bojko, M. Hubmann, M. Dreyling</i>	333
Einleitung	333
Klinik	334
Diagnostik	335
Allgemein	335
Pathologie/Immunphänotypisierung	336
Labor	336
Staging, Prognoseeinteilung und Verlaufsbeurteilung	338
Therapie	340
Erstlinientherapie	341
Erhaltungstherapie	348
Rezidivtherapie	348
Therapieprotokolle bei WM	350
Ausblick	351
Zusammenfassung	351
Abkürzungsverzeichnis	356
Sachregister	361
Autoren und Mitglieder der Projektgruppe	366
Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München	372

Zugriff auf alle neuen
Manuale

Einfach Suchen, Lesen,
Bearbeiten

Video-Aufzeichnung
der letzten Symposien



▶ Zugang über die TZM-Website:
[www.tumorzentrum-muenchen.de/
aerzte/manuale](http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/manuale)
direkt: www.blaue-manuale.de

Geschichte des Multiplen Myeloms

H. Dietzfelbinger, C. Straka

Schlagwörter

Geschichte • historischer Fallbericht • Plasmazelle • Waldenström • Knochenmark-Aspiration • Bence-Jones-Protein • Serumelektrophorese

Das Multiple Myelom (MM) ist keine Erscheinung der Neuzeit. Neueste Untersuchungen weisen darauf hin, dass bereits vor Jahrtausenden Menschen von dieser Erkrankung heimgesucht wurden: Die Arbeitsgruppe von Zink aus dem Pathologischen Institut der LMU München untersuchte im Rahmen der Paläopathologie 415 ägyptische Mumien (1500–500 v. Chr.). Bei vier von diesen zeigten sich maligne Skelettveränderungen, bei zwei Mumien multiple, myelomverdächtige Osteolysen an Wirbelsäule, Becken und Schädel (Zink et al. 1999). In einer weiteren Publikation aus der gleichen Arbeitsgruppe wurden bei 905 ägyptischen Mumien aus der Zeit von 3200–500 v. Chr. ebenfalls einige wenige Fälle mit Osteolysen gefunden, die einem Plasmozytom zugeordnet werden können (Nerlich et al. 2006).

ägyptische Mumien

Die neuere Geschichte von Diagnose und Therapie des Multiplen Myeloms setzte Mitte des 19. Jahrhunderts ein (Abbildung 1). 1844 wurde der erste Fall von Solly beschrieben: Die 39 Jahre alte Sarah Newbury entwickelte Fatigue und Knochenschmerzen sowie zahlreiche Frakturen (Abbildung 2). Bei der Autopsie 4 Jahre nach den Erstsymptomen war das Knochenmark durch eine rote Substanz ersetzt,

Fallbericht Solly 1844

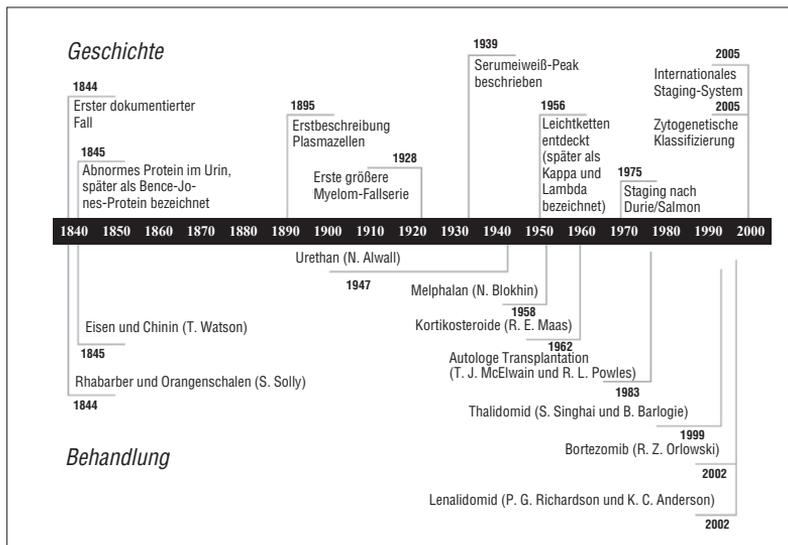


Abbildung 1 Geschichte des Multiplen Myeloms von 1840 bis 2000, (mod. n. Kyle/Rajkumar 2008)



Abbildung 2 Sarah Newbury, die erste dokumentierte Patientin mit einem Multiplem Myelom. (A) Knochendestruktion im Sternum (B) Patientin mit Frakturen in beiden Femora und im rechten Humerus (C) Knochendestruktion im Femur (Kyle/Rajkumar 2008)

Autopsie deren Zellen sehr denen ähnelten, die 2 Jahre vorher bei der Autopsie von Thomas Alexander McBean gesehen worden waren (siehe unten). Solly nahm an, dass die Krankheit einem entzündlichen Prozess entspreche und dass dieser mit einer „morbid action“ der Blutgefäße beginne, in der die „earthy matter of the bone is absorbed and thrown out by the kidneys in the urine“.

Historischer Fallbericht: Thomas McBean (1850)

London 1845

Der erste gut dokumentierte Fall eines Multiplem Myeloms wurde von dem Harley-Street-Facharzt W. Macintyre als „mollities et fragilitas ossium disease“ diagnostiziert. Er beschrieb die Krankheitsgeschichte des englischen Gemischtwarenhändlers Thomas A. McBean in London, der sich 1845 im Alter von 45 Jahren in seiner Arztpraxis vorgestellt hatte. McBean beklagte, dass etwas mit seinem Urin nicht stimme – er verspürte häufig Harndrang, und sein „Leibkleid wurde durch den Urin ganz steif“. Außerdem litt der Patient an ungewöhnlicher Schwäche und Ausgezehrtheit. Während eines Spaziergangs habe er dann das Gefühl gehabt, dass „etwas im Brustkorb knackte oder nachgab“. McBean stürzte und konnte sich „wegen starker Schmerzen für einige Minuten nicht mehr erheben“. Doktor Macintyre behandelte den Patienten mit einer Bandage des Brustkorbes („strengthening plasters“) und verordnete körperliche Schonung. Einen Monat später hatte der Patient erneut starke Schmerzen, woraufhin man wiederholte Aderlässe, Blutegelbehandlungen und Schröpfkegel einsetzte, was jedoch keine dauerhafte Linderung brachte, sodass sich McBean bei einem anderen Arzt, Dr. Watson, vorstellte. Dieser begann eine Behandlung mit Eisen und Chinin, was zu einer erstaunlichen Besserung führte, die ein halbes Jahr anhielt. Im Oktober 1845 erlitt der Patient jedoch starke Schmerzen an der Wirbelsäule und am Ischias, die sich auch durch den Einsatz von warmen Bädern, Kampferpuder und -salbe nicht besserten.

Eisen und Chinin

Dr. Macintyre diagnostizierte außerdem Ödeme am Körper von McBean und untersuchte daher den Urin des Patienten. Dieser war dunkel und flockte bei Erhitzung aus („abound in animal matter“). Fast gleichzeitig schickte Dr. Watson mit der Frage „What is it?“ eine Urinprobe an den Arzt und Chemiker Bence Jones, welcher Proteine im Urin von McBean – und anderer Patienten mit ähnlichen Be-

schwerden – feststellte und diese charakterisierte (Bence Jones 1848). Der Zustand von McBean verschlechterte sich im Verlaufe des Jahres 1845 rapide. Er hatte starke Schmerzen und konnte das Bett nicht mehr verlassen. Am 1. Januar 1846 verstarb McBean schließlich. In seiner Todesurkunde wurde als Todesursache „*Atrophie durch Albuminurie*“ festgehalten (Kyle/Rajkumar 2008, Macintyre 1850). Die Obduktion, bei der die Doktoren Macintyre, Watson und Jones anwesend waren, zeigte Knochen, die „*leicht mit dem Messer zu schneiden waren und einfach brachen*“. Die Rippen zerbröckelten förmlich und enthielten eine blutrote, gelatineartige und ölige Masse. Auch die gesamte Wirbelsäule war von ähnlicher Beschaffenheit. Becken-, Oberarm- und Oberschenkelknochen „*widerstanden jedoch jedem Versuch, sie mit der Hand zu brechen*“. Herz, Lunge und Leber wurden als weitgehend unauffällig beschrieben (Kyle/Rajkumar 2008, Macintyre 1850).

John Dalrymple, Chirurg und Mitglied der mikroskopischen Fachgesellschaft, untersuchte zwei Lendenwirbel und eine Rippe von McBean. Er stellte Löcher im Knochen des Patienten fest, welche mit einer roten, gelartigen Masse gefüllt waren. Diese untersuchte er unter dem Mikroskop und fand große, gleichförmig aussehende, runde bis ovale Zellen, teilweise mit mehreren Nuclei. Die nach Zeichnungen von Dalrymple angefertigten Holzschnitte zeigen die noch heute gültigen Kriterien für Myelomzellen (Abbildung 3)

(Kyle/Rajkumar 2008, Dalrymple 1984, Macintyre 1850; dt. Fallbeschreibung zit. n. wikipedia.org).

Um die pathologischen Befunde multipler Plasmazellherde im Skelett (Knochenauftreibungen mit Infiltration in die umgebenden Gewebe) zu charakterisieren, führte der Chirurg *J. von Rustizky* 1873 die Bezeichnung „*Multiples Myelom*“ ein. Im deutschsprachigen Raum publizierte in Prag und Wien *O. Kahler* erstmals im Jahr 1889 detailliert die Krankheitsgeschichte eines Patienten mit Multiplem Myelom. Für ihn stellten die Bence-Jones-Proteinurie und das Auftreten von Knochentumoren eine klinische Einheit dar. Elf Jahre später konnte *Wright* als Erster mithilfe von Röntgenbildern Osteolysen nachweisen. *Weber et al.* berichteten 1903, dass durch Röntgenaufnahmen Osteolysen bei Patienten mit Multiplem Myelom bereits vor dem Auftreten einer pathologischen Fraktur darstellbar sind.

Der Begriff „*Plasmazelle*“ wurde 1875 von *Waldeyer* eingeführt. Wahrscheinlich beschrieb er aber eher Mastzellen als Plasmazellen. Der Neuroanatom *Ramony Camal* beschrieb als Erster die Plasmazelle genau. 1895 publizierte *Marschalko* die beste

Bence-Jones-Proteine

Löcher im Knochen

„Multiples Myelom“

Osteolysen im Röntgen

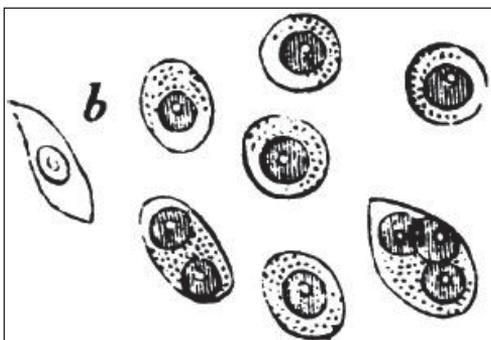


Abbildung 3 Historischer Holzschnitt der histologischen Befunde beim Multiplen Myelom (Dalrymple 1984)

Beschreibung der Plasmazelle mit „*dunklem Chromatin, exzentrischem Nukleus, perinukleärem hellem Hof und sphärischem bzw. irregulärem Zytoplasma*“.

Plasmazelle

Wright ging davon aus, dass die Tumorzellen des Multiplen Myeloms aus Plasmazellen oder aus ihren unmittelbaren Abkömmlingen bestehen. Den Ausdruck „Plasmocytom“ verwendete erstmals der Charité-Pathologe K. Apitz: „*Die Plasmazellen sind physiologische Eiweißbildner und äußern diese Fähigkeit auch in ihren Neubildungen, den Plasmocytomen. Bei den Trägern solcher Geschwülste werden Eiweiß-Stoffe angetroffen, die untereinander eng verwandt sind und zweckmäßig als Paraproteine bezeichnet werden*“ (Apitz 1940).

pathologische Frakturen

Niereninsuffizienz

1928 berichteten *Geschickter* und *Copeland* über 412 MM-Fälle in der Literatur von 1848 bis 1928. Sie hoben die pathologischen Frakturen, die Bence-Jones-Proteinurie, die Anämie und die chronische Niereninsuffizienz hervor, erkannten jedoch noch nicht die Veränderungen der BKS oder der Blutproteine. 1929 führte *Arinkin* die Knochenmark-Aspiration ein, eine bedeutende Erweiterung der Diagnostik des MM.

Bence-Jones-Protein und Leichtkettenisotypen

Bence-Jones-Proteine

1880 wurde der Begriff „Bence-Jones-Eiweiß“ erstmals von *Fleischer* erwähnt. 1922 beschrieben *Bayne-Jones* und *Wilson* zwei Gruppen von Bence-Jones-Proteinen. Ihre technischen Assistenten *Korngold* und *Lipari* identifizierten 1956 mithilfe des Ouchterlony-Tests unterschiedliche Klassen des Bence-Jones-Proteins. Sie zeigten, dass Antisera gegen Bence-Jones-Protein auch mit dem Myelomprotein im Blut reagierten. Als Tribut an *Korngold* und *Lipari* wurden die beiden Klassen von Bence-Jones-Protein als „Kappa“ und „Lambda“ bezeichnet. 1962 wiesen *Edelman* und *Gally* nach, dass die Leichtketten aus monoklonalem IgG im Serum und das Bence-Jones-Protein aus dem Urin des gleichen Patienten eine identische Aminosäurezusammensetzung sowie viele andere übereinstimmende Eigenschaften haben. Die Leichtketten hatten die gleichen Hitzeeigenschaften wie das Bence-Jones-Protein. Somit wurde erst 115 Jahre nach der Arbeit von Henry Bence Jones das Geheimnis vom Ursprung dieses einzigartigen Proteins gelüftet (Kyle/Rajkumar 2008).

Identifikation des monoklonalen Serumproteins

Serumelektrophorese

1928 wurde von *Perlzweig* die Hyperproteinämie beim Multiplen Myelom gezeigt. *Tiselius* bewies 1930 in seiner Doktorarbeit die Homogenität bestimmter Serumglobuline mit der „moving boundary“ Elektrophorese. Sieben Jahre später unterschied er bei den Serumglobulinen zwischen den drei Komponenten Alpha, Beta und Gamma.

Mit der Serumelektrophorese konnten *Longsworth* et al. im Jahre 1939 die für das Multiple Myelom charakteristische schmalbasige, „kirchturmspitzartige“ Zacke (church spire peak) nachweisen. 1951 wurde in der Elektrophorese Filterpapier verwendet, auf dem die schwach erkennbaren Zonen gefärbt werden konnten. Es folgten Zelluloseazetat-Filter und Agarose-Gel- bzw. Kapillarelektrophorese.

1953 konnten durch die immunoelektrophoretischen Untersuchungen von *Grabar* und *Williams* die verschiedenen Paraproteine genau unterschieden werden. Elf Jahre später beschrieb *Wilson* die Immunfixation.

1961 unterschied *Jan Waldenström* zwischen monoklonalen und polyklonalen Gammopathien. Aus den Beziehungen der Gammopathien zu den Krankheitsbildern ergaben sich die MGUS, aus denen sich das Multiple Myelom, die Makroglobulinämie, die Leichtketten(AL)-Amyloidose oder eine verwandte Erkrankung entwickeln können. *Waldenström* ordnete die monoklonale Gammopathie einem neoplastischen und die polyklonalen Gammopathien entzündlichen oder reaktiven Prozessen zu (Kyle/Rajkumar 2008).

*monoklonale
Gammopathie*

Seit mehr als 20 Jahren ist die Messung der freien Leichtketten im Serum möglich, womit vor allem bei Patienten mit oligosekretorischem Myelom oder AL-Amyloidose eine Beurteilung des Therapieansprechens möglich wird (Kyle/Rajkumar 2008).

AL-Amyloidose

Therapie

Vor 1960 stellte das Multiple Myelom noch eine rätselhafte Krankheit dar, für die es keine systemische Therapie gab. Urethan, das in anekdotischen Beschreibungen aktiv zu sein schien, erwies sich in einer randomisierten Studie als dem Placebo unterlegen.

Die Entwicklung der Therapie des Multiplen Myeloms spielte sich in mehreren Phasen ab (Munshi 2008):

1. In den 1960er-Jahren war Melphalan (M) das erste Medikament, das aktiv gegen das Multiple Myelom wirkte. Die Kombination mit Prednison (MP) wurde zur Standardtherapie. Eine komplette Remission (CR) war selten. Letztendlich rezidierten alle Patienten.
2. In den 1980er-Jahren bestand der entscheidende Fortschritt in der Einführung der Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan mit autologer Stammzelltransplantation, die sich in randomisierten Studien gegenüber der konventionellen Chemotherapie als überlegen erwies.
3. In den 2000er-Jahren begann die Ära der sogenannten Neuen Substanzen. Immunmodulatoren und Proteasomen-Inhibitoren, später auch Anti-CD38-Antikörper wurden eingeführt. Die Therapiemöglichkeiten erweiterten sich enorm und die Therapieergebnisse wurden immer besser.
4. In den 2020er-Jahren folgten als weitere innovative Errungenschaften die CAR-T-Zelltherapie und die bispezifischen Antikörper. Diese Ansätze werden derzeit breit in klinischen Studien getestet und zeigen hohe Ansprechraten auch bei fortgeschrittenen Myelomen in späten Therapiephasen.

Melphalan/Prednison

*Stammzell-
transplantation*

Neue Substanzen

*CAR-T-Zellen und
bispezifische Antikörper*

Prognose

Vor dem Jahre 1962, als noch keine Myelomtherapie zur Verfügung stand, lag das mediane Überleben der Myelompatienten bei 6 Monaten. Mit dem MP-Protokoll wurde es auf 3 Jahre verlängert. Heute liegt es bei 8 Jahren und darüber. Immer bessere Behandlungsergebnisse veranlassen manche Autoren schon, von der „Schwelle zur Kuration“ dieser Krankheit zu sprechen.

Prognose

Literatur

- Apitz K (1940) Die Paraproteinosen (Über die Störung des Eiweiß-Stoffwechsels bei Plasmocytom). *Virchows Arch* 306: 631–699
- Bence Jones H (1848) On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Philos Trans R Soc Lond* 138: 55–62
- Dalrymple J (1846) On the microscopical character of mollities ossium. *Dublin Q J Med Sci* 2: 85–95
- Kyle RA, Rajkumar SV (2008) Multiple myeloma. *Blood* 111: 2962–2972
- Macintyre W (1850) Case of mollities and fragilitas ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter. *Med Chir Trans London* 33: 211–232
- Munshi NC (2008) Plasma cell disorders: an historical perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 297
- Nerlich AG, Rohrbach H, Bachmeier B et al (2006) Malignant tumors in two ancient populations: an approach to historical tumor epidemiology. *Oncol Rep* 16: 197–202
- Zink A, Rohrbach H, Szeimies U et al (1999) Malignant tumors in an ancient Egyptian population. *Anticancer Res* 19: 4273–4277. http://de.wikipedia.org/wiki/Multiples_Myelom (letzter Zugriff 05.08.16)

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Epidemiologie

C. Weyermann, M. Högner

Schlagwörter

Steigende Inzidenz des Multiplen Myeloms • Rückgang der Mortalität •
Prädisposition MGUS • Verschiedene Risikofaktoren

Inzidenz und Mortalität

Nach Inzidenzzahlen aus den USA (SEER-Programm) macht das Multiple Myelom (MM) ca. 1–2 % aller malignen und ca. 17 % der hämatologischen Erkrankungen aus (Siegel et al. 2022). Entsprechend der aktuellen Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)-Statistik wurden im Jahr 2020 weltweit 176 404 Neuerkrankungen dokumentiert, davon waren 98 613 Männer und 77 791 Frauen. Dies entspricht einer mittleren jährlichen altersadjustierten Inzidenzrate von 1,8/100 000 insgesamt bzw. 2,2/100 000 bei Männern und 1,5/100 000 bei Frauen. Die altersadjustierten Inzidenzraten sind in Australien und Neuseeland (4,9/100 000) am höchsten, gefolgt von Nordamerika (4,7/100 000). Innerhalb Europas sind die Inzidenzen höher im Norden (3,8/100 000) und im Westen (3,6/100 000) als im Süden (3/100 000) bzw. Osten und Mitteleuropa (2/100 000). Seit 1990 wird ein Anstieg der weltweiten Inzidenz um 126 % berichtet (Cowan et al. 2018). Dies wird auf eine alternde Bevölkerung und das Bevölkerungswachstum zurückgeführt. In hochentwickelten Ländern spielen möglicherweise häufigere Arztkontakte und Routinediagnostik sowie eine gesteigerte Aufmerksamkeit für die Erkrankung ebenfalls eine Rolle. Die Mortalität weltweit betrug im Jahr 2020 gemäß der GLOBOCAN-Statistik 117 077, entsprechend einer altersadjustierten Mortalitätsrate von 1,1/100 000, darunter 65 197 Männer und 51 880 Frauen. Während die Inzidenz stieg, zeigte sich die Mortalität im Verlauf der letzten Jahrzehnte fallend, was Ausdruck der deutlichen Verbesserung der Therapiemöglichkeiten ist. Dementsprechend wurde ein 2,27-facher Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate von 23,7 % im Jahr 1976 auf 53,9 % im Jahr 2016 berichtet (Howlander et al. 2019). Das Überleben ist außerdem abhängig vom Stadium der Erkrankung bei Diagnosestellung. Mit der zweiten Revision des Internationalen Staging systems (R2-ISS) wurden nach einem medianen Follow-up von 75 Monaten das mediane OS und mediane PFS für R2-ISS-I mit nicht erreicht bzw. 68 Monaten, für R2-ISS-II mit 109,2 und 45,5 Monaten, für R2-ISS-III mit 68,5 und 30,2, für R2-ISS-IV mit 37,9 und 19,9 Monaten angegeben (D'Agostino et al. 2022).

Inzidenzen

Mortalität

Prädisposition

Die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) gilt als prädisponierender Risikofaktor für das MM. Sie hat eine jährliche Inzidenz von 1,4–1,9 % mit einer altersabhängig maximalen Inzidenz von 4–5 % (> 80 Jahre) und einem

monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

Progressionsrisiko

1,2- bis 2,0-fach höheren Risiko beim Mann als bei der Frau und einem 2–3-fach höheren Risiko bei Afrikanern und Afroamerikanern im Vergleich zu weißen Amerikanern (Herrinton 1996, Landgren et al. 2006, Landgren et al. 2007, Landgren et al. 2010). Nach Untersuchungen der Mayo-Klinik (Kyle et al. 2003) beträgt das Progressionsrisiko von der MGUS zum MM oder ähnlichen Erkrankungen ca. 1 % pro Jahr. Im Vergleich zu den Zahlen des SEER ist bei Vorliegen eines MGUS das Risiko für ein MM ca. 25-fach, für einen M. Waldenström 46-fach und für eine primäre Amyloidose 8,4-fach erhöht. Als hauptsächliche Risikofaktoren für den Progress in ein Multiples Myelom wurden ein abnormales Verhältnis der freien Leichtketten, ein Nicht-IgG-MGUS und ein hohes Serum-M-Protein ($\geq 1,5$ g/dl) identifiziert. Das Risiko, dass das MGUS innerhalb von 20 Jahren in ein MM übergeht, beträgt bei Vorhandensein von drei Risikofaktoren 58 %, bei zweien 37 %, bei einem 21 % und bei keinem 5 % (Kyle/Rajkumar 2007). Bezüglich IgM-MGUS lag das relative Progressionsrisiko für eine IgM-bezogene Erkrankung (Lymphom, M. Waldenström, primäre Amyloidose, CLL) 16-fach höher als in der weißen Bevölkerung von Iowa (USA) nach SEER. Die kumulative Progressionsinzidenz betrug 10 % nach 5 Jahren, 18 % nach 10 Jahren und 24 % nach 15 Jahren (Kyle et al. 2018, Rajkumar et al. 2005, Rajkumar et al. 2010). Als weitere Risikofaktoren für den Progress in ein Multiples Myelom wurden ein Knochenmark-Plasmazellinfiltrationsgrad von > 5 % und die verminderte Konzentration von zwei nicht-involvierten Immunglobulinen identifiziert (Kyle et al. 2018). Entsprechend einer spanischen Studie sind ein hoher Anteil von Plasmazellen mit aberrantem Immunphänotyp und eine DNA-Aneuploidie Risikofaktoren für den Übergang in ein Multiples Myelom. Demnach liegt das PFS nach 5 Jahren bei 46 %, 10 % bzw. 2 % bei Vorliegen von keinem, einem oder zwei Risikofaktoren (Pérez-Persona et al. 2007). Eine andere Studie definierte als zytogenetische Risikofaktoren das Vorliegen einer t(4;14)-Translokation oder einer 17p-Deletion (mediane Zeit bis zum Progress 4,7 Jahre vs. nicht erreicht) (Lakshman et al. 2018).

Risikofaktoren**Alter***Patienten über
65 Jahre*

Die mittlere jährliche altersspezifische Inzidenzrate für das MM steigt, unabhängig von ethnischer Zugehörigkeit oder Geschlecht, stark mit dem Alter an. Über 60 % der Diagnosen werden bei Patienten über 65 Jahren gestellt und weniger als 15 % bei Patienten unter 55 Jahren (Howlander et al. 2019). Die höchsten Werte finden sich in der 8. Lebensdekade (Ries et al. 1991). Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass die Akkumulation von genetischen Veränderungen, welche schließlich zum Multiplen Myelom führt, Jahrzehnte dauert und somit die Erkrankung erst im höheren Alter manifest wird, falls keine anderen Risikofaktoren bestehen (Jurczyszyn et al. 2019). Ebenso steigt die Prävalenz der MGUS mit zunehmendem Alter an und ist bei Personen über 80 Jahren ca. 4 x so hoch wie bei den 50–59-Jährigen (Kyle et al. 2006).

Geschlecht

Weltweit ist das Multiple Myelom bei Männern ca. 1,5-fach häufiger als bei Frauen (Bray et al. 2018). Ähnliche Zahlen gelten für die MGUS (Kyle et al. 2006).

Ethnische Zugehörigkeit

Das Multiple Myelom ist die häufigste hämatologische Erkrankung bei Afroamerikanern. Die Inzidenzzahlen in den USA zeigen eine mehr als doppelt so hohe Inzidenz bei Afroamerikanern (16,5/100 000 bei Männern und 12,0/100 000 bei Frauen) im Vergleich zu Kaukasierern (8,2/100 000 bzw. 5,0/100 000). Bei den unter 50-Jährigen zeigt sich der Unterschied noch ausgeprägter, d. h., dass Afroamerikaner früher erkranken als Kaukasier. Während sich das Überleben im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 1973–2005 für Kaukasier signifikant verbesserte, zeigte sich bei Afroamerikanern eine geringere, nicht signifikante Verbesserung (Waxman et al. 2010).

häufigste hämatologische Erkrankung bei Afroamerikanern

Andere ethnische Gruppen (native Hawaiianer, weibliche Hispano-Amerikaner, amerikanische Indigene aus New Mexico, Inuit) weisen gegenüber weißen US-Bürgern höhere MM-Raten auf, chinesische oder japanische Bevölkerungsgruppen dagegen eine niedrigere Rate (Marinac et al. 2020).

In mehreren Studien wurden auch für die MGUS unterschiedliche Inzidenzen in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit gezeigt. Ein 2-fach höhere Inzidenz wurde für Westafrikaner im Vergleich zu Einwohnern von Minnesota gezeigt (Landgren et al. 2006) sowie eine 2–3-fach höhere Rate an MGUS unter Afroamerikanern im United States Veterans Affairs hospital (Landgren et al. 2007). In einer großen populationsbasierten Studie amerikanischer Frauen wurde unter Afroamerikanerinnen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ein MGUS unabhängig vom sozioökonomischen Status gezeigt, was einen Einfluss genetischer Faktoren nahelegt (Landgren et al. 2010).

Erhöhter Body-Mass-Index

Nach bevölkerungsbasierten Fallkontrollstudien in Kanada (Pan et al. 2004) und den USA (Calle et al. 2003) wird dem Übergewicht (BMI > 25 kg/m²) ein multivariat gesichertes erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen allgemein einschließlich Multipler Myelome (OR = 2,06) sowie auch spezifisch für die MGUS (Landgren et al. 2010) und das Multiple Myelom (Blair et al. 2005, Wallin/Larson 2011) zugeschrieben.

Strahlenexposition

Multiple Myelome wurden signifikant vermehrt nach einer langen Latenzperiode bei Atombomben-Überlebenden beschrieben, wobei die Atombomben-Überlebenden von Hiroshima ein fast 60 % höheres MM-Mortalitätsrisiko als Nichtexponierte aufwiesen. Ein Drittel der japanischen Myelom-Toten zwischen 1950 und 1985 wurde auf die Atomstrahlung von 1945 zurückgeführt (Shimizu et al. 1990). Dagegen konnte in späteren Studien kein erhöhtes Risiko für ein Multiples Myelom bei Atombomben-Überlebenden belegt werden (Preston et al. 1994, Nersiishi et al. 1993). In einer multivariaten Analyse zeigte sich wiederum ein erhöhtes Risiko für ein MGUS nur bei der Subgruppe der unter 20-jährigen Atombomben-Überlebenden (Tsukasaki et al. 2007).

Atomstrahlung

Eine gepoolte Kohortenstudie von 119 195 US-Nukleararbeitern mit Exposition gegenüber externer ionisierender Strahlung (mittlere Dosis 20 mSv) zeigte im

Vergleich mit der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für alle lymphatischen und hämatopoetischen Malignome und insbesondere für Multiple Myelome (Schubauer-Berigan et al. 2015).

Umweltexposition

Pestizid-Exposition

Ein signifikant erhöhtes MM-Risiko wurde für Landarbeiter (Schweine-, Schaf-, Rinderzucht, Milchproduktion, Tierfarmen und Obstplantagen) beschrieben (Pearce et al. 1986). Weitere Untersuchungen belegen eine Beziehung zwischen Landwirtschafts-Pestiziden einschließlich Herbiziden und Insektiziden und einem circa zweieinhalbfach erhöhten Myelomrisiko (Morris et al. 1986, Frost et al. 2011, Tual et al. 2019). Ebenso wurde eine Pestizid-Exposition mit einem erhöhten Risiko für eine MGUS in Verbindung gebracht (Landgren et al. 2009, Hofmann et al. 2021). Für US-Veteranen, welche im Vietnam-Krieg dem Herbizid Agent Orange exponiert waren, wurde außerdem ein 2,4-fach erhöhtes Risiko für ein MGUS beschrieben (Landgren et al. 2015).

Körperliche Aktivität

Eine Untersuchung der Erholungszeit im Sitzen in Beziehung zur ortsspezifischen Krebsinzidenz in einer großen US-Kohorte zeigte für Frauen ein erhöhtes Risiko für Multiple Myelome; bei Männern gab es keine entsprechende Risikozunahme. Entsprechend geht die Leitlinienempfehlung an Frauen, die Sitzzeit nach Möglichkeit zu reduzieren (Patel et al. 2015).

Familiäre Disposition

familiäre Häufungen

Familiäre Häufungen von Multiplen Myelomen wurden beschrieben (Lynch et al. 2001, Lynch et al. 2005, Lynch et al. 2008, Camp et al. 2008, Jain et al. 2009, Landgren et al. 2009, Vachon et al. 2009, Brown et al. 1999, Maldonado et al. 1974, Deshpande et al. 1998, Grosbois et al. 1999, Sobol et al. 2002). Retrospektive Analysen zeigten für das Multiple Myelom bei Verwandten 1. Grades eine Odds ratio (OR) von 1,90 (95 % CI: 1,26–2,87) mit einer starken Assoziation bei Männern (OR=4,13, 95 % CI: 2,17–7,85) und Afroamerikanern (OR=5,52, 95 % CI: 1,87–16,27) (Schinasi et al. 2016). Verwandte von Patienten mit MGUS haben ebenfalls ein höheres relatives Risiko, ein MGUS (2,8-fach) oder Multiples Myelom zu entwickeln (2,9-fach) sowie eine Waldenström-Makroglobulinämie (4,0-fach) oder eine CLL (2,0-fach) (Landgren et al. 2009).

Genetische Faktoren

Risikogene

Die beschriebenen familiären Häufungen sowie die unterschiedlichen Inzidenzen in verschiedenen ethnischen Gruppen lassen einen Einfluss genetischer Faktoren auf das Erkrankungsrisiko vermuten. 6 genomweite Assoziationsstudien identifizierten DNA Sequenzvarianten an 24 unabhängigen Loci, welche mit einem erhöhten Myelomrisiko assoziiert sind. Die Risikogene sind involviert in Zellzyklus-

regulation, DNA-Replikation, Apoptose/Autophagie, Plasmazelldifferenzierung und Plasmazellfunktion (Pertesi et al. 2020). Allerdings sind weiterführende funktionelle Untersuchungen erforderlich.

Sequenzierungen familiärer Fälle identifizierten mehrere genetische Varianten, deren Relevanz jedoch noch in größeren Kollektiven untersucht werden sollte (Pertesi et al. 2020).

Viren

Bei einer HIV-Infektion besteht ein 4,5-fach erhöhtes Risiko für ein MM, ferner, wenn auch geringer, bei Hepatitis A/B/C/D, EBV-Infektion und Infektion mit dem Stealth-Virus (Durie et al. 2001).

[HIV-Infektion](#)

Autoimmunerkrankungen

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Autoimmunerkrankungen mit einem höheren Risiko für ein MGUS oder Multiples Myelom assoziiert sind (Sigurbergsson et al. 2022). Es wird vermutet, dass eine chronische Antigenstimulation zu einer gestörten B-Zell-Funktion und malignen Entartung beiträgt.

Erklärung zu Interessenkonflikten

C. Weyermann war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Referent für Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline. M. Högner gibt keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- Blair CK, Cerhan JR, Folsom AR et al (2005) Anthropometric characteristics and risk of multiple myeloma. *Epidemiology* 16: 691–94
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al (2018) A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A Cancer J Clin* 68, 394–424
- Brown LM, Linet MS, Greenberg RS et al (1999) Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the U.S. *Cancer* 85:2385
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al (2003) Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 348: 1625–38
- Camp NJ, Werner TL, Cannon-Albright LA (2008) Familial myeloma. *N Engl J Med* 359: 1734
- Cowan A., Allen C, Barac A et al (2018) Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol* 4, 1221–27
- D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ et al (2022) Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol* 40(29):3406–3418. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Dec 1;40(34):4032.
- Deshpande HA, Hu XP, Marino P et al (1998) Anticipation in familial plasma cell dyscrasias. *Br J Haematol* 103: 696.
- Durie BGM (2001) The epidemiology of multiple myeloma. *Semin Hematol* 38: 1–5
- Frost G, Brown T, Harding AH (2011) Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occup Med (Lond)* 61: 303–10
- Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available online: <https://gco.iarc.fr/today> (Abfrage am 28.02.2023)
- Grosbois B, Jegou P, Attal M et al (1999) Familial multiple myeloma: report of fifteen families. *Br J Haematol* 105: 768
- Herrinton LJ (1996) The epidemiology of monoclonal gammopathy of unknown significance: a review. *Curr Top Microbiol Immunol* 210: 389–95
- Hofmann JN, Beane Freeman LE, Murata K et al (2021) Lifetime pesticide use and monoclonal Gammopathy of undetermined significance in a prospective cohort of male farmers. *Environ Health Perspect* 129: 17003
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M et al (2019) SEER Cancer Statistics Review 1975–2016; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA
- Jain M, Ascensao J, Schechter GP (2009). Familial myeloma and monoclonal gammopathy: a report of eight African American families. *Am J Hematol* 84: 34
- Jurczyszyn A, Suska A (2019) Multiple Myeloma. *Encycl Biomed Gerontol* 2, 461–78
- Kazandjian D. (2016) Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol* 43(6): 676–81
- Kyle RA, Rajkumar SV (2003) Monoclonal gammopathies of undetermined significance: A review. *Immunol Rev* 194: 112–39
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al (2006) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 354:1362.
- Kyle RA, Rajkumar SV (2007) Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 20(4):637–64
- Kyle RA, Larson DR, Therneau TM et al (2018) Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* 378(3): 241–249
- Lakshman A, Paul S, Rajkumar SV et al (2018) Prognostic significance of interphase FISH in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 32(8): 1811–15
- Landgren O, Gridley G, Turesson I et al (2006) Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* 107: 904.
- Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW et al (2007) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin Proc* 82: 1468
- Landgren O, Kristinsson SY, Goldin LR et al (2009) Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in Sweden. *Blood* 114(4): 791–95
- Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA et al. (2009) Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the agricultural health study. *Blood* 113: 6386–91
- Landgren O, Rajkumar SV, Pfeiffer RM et al (2010) Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women. *Blood* 116: 1056.
- Landgren O, Shim YK, Michalek J et al. (2015) Agent Orange exposure and monoclonal Gammopathy of undetermined significance: an operation ranch hand veteran cohort study. *JAMA Oncol* 1: 1061–68
- Lindqvist EK, Goldin LR, Landgren O et al (2011) Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood* 118: 6284–91
- Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S et al (2001) Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst* 93: 1479
- Lynch HT, Watson P, Tarantolo S et al (2005) Phenotypic heterogeneity in multiple myeloma families. *J Clin Oncol* 23: 685
- Lynch HT, Ferrara K, Barlogio B et al (2008) Familial myeloma. *N Engl J Med* 359: 152
- Maldonado JE, Kyle RA (1974) Familial myeloma. Report of eight families and a study of serum proteins in their relatives. *Am J Med* 57: 875
- Marinac CR, Ghobrial IM, Birmann BM et al (2020) Dissecting racial disparities in multiple myeloma. *Blood Cancer J* 10: 19
- Morris PD, Koepsell TD, Daling JR et al (1986) Toxic substance exposure and multiple myeloma: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 76: 987–94
- Neriishi K, Yoshimoto Y, Carter RL et al (1993) Monoclonal gammopathy in atomic bomb survivors. *Radiation Research* 133: 351–59

- Padala SA, Barsouk A, Barsouk A et al (2021) Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel)* 9(1): 3
- Patel AV, Hildebrand JS, Campbell PT et al (2015) Leisure-time spent sitting and site-specific cancer incidence in a large U.S. cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 24: 1350–59
- Pearce NE, Smith AH, Howard JK et al (1986) Case-control study of multiple myeloma and farming. *Br J Cancer* 54: 493–500
- Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G et al (2007) New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 110(7): 2586–92
- Pertesi M., Went M., Hansson M. et al (2020) Genetic predisposition for multiple myeloma. *Leukemia* 34, 697–708
- Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M et al (1994) Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. *Radiation Research* 137(Suppl): S68–S97 [Erratum in: *Radiat Res* 1994;139: 129]
- Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al (2005) Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 106(3): 812–17
- Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK (2010) Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: Implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin Proc* 85(10): 945–48
- Ries LAG, Hankey BF, Miller BA et al (1991) *Cancer statistics review 1973–1988*. Washington, DC: U. S. Government Printing Office
- Schinasi LH, Brown EE, Camp NJ et al (2016) Multiple myeloma and family history of lymphohaematopoietic cancers: Results from the International Multiple Myeloma Consortium. *Br J Haematol* 175: 87–101
- Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Bertke SJ et al (2015) Cancer mortality through 2005 among a pooled cohort of U.S. nuclear workers exposed to external ionizing radiation. *Radiat Res* 183: 620–31
- SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html> (Abfrage am 28.02.2023)
- Shimizu Y, Kato H, Schull W (1990) Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950–1985: part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res* 121: 120–141
- Sigurbergstöðtir AÝ, Love TJ, Kristinsson SY (2022) Autoimmunity, Infections, and the Risk of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Front Immunol* 13: 876271
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE et al (2022) *Cancer statistics. CA Cancer J Clin* 72: 7
- Sobol H, Vey N, Sauvan R et al (2002) Re: familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst* 94: 461
- Tsukasaki K, Iwanaga M & Tomonaga M (2007) Late hematological effects in the atomic bomb survivors. *International Congress Series* 1299: 67–72
- Tual S, Busson A, Boulanger M et al (2019) Occupational exposure to pesticides and multiple myeloma in the AGRICAN cohort. *Cancer Causes Control* 30(11): 1243–50
- Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM et al (2009) Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 114: 785
- Wallin A, Larsson SC (2011) Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* 47: 1606–15
- Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS et al (2010) Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 116(25): 5501–06

Klinisch relevante Grundzüge zur Pathogenese

F. Bassermann, K. Nickel, S. Theurich

Schlagwörter

Genetische Veränderungen • somatische Hypermutation • Isotyp-Switch • Myelomstammzelle • Translokation t(4;14) • Translokation t(14;16) • Translokation (11; 14) • Translokationen • Trisomien • Ultra-high-risk-Gruppe • Double-hit Myelome • Knochenmark-Microenvironment • Neoangiogenese • Interleukin 6 • Plasmazellleukämie • Ubiquitin-Proteasom-System • Apoptose • Cereblon • Knochenkrankheit • RANKL • Osteoprotegerin

Im Folgenden soll ein Überblick über die Pathogenese des Multiplen Myeloms (MM) gegeben werden mit insbesondere auch für die Klinik relevanten Bezügen. Für nähere Informationen und Einzelheiten verweisen wir auf die Originalliteratur.

Transformation zur malignen Plasmazelle

Genetische Veränderungen

Beim MM handelt es sich um eine hämatologische Neoplasie aus der Gruppe der malignen Lymphome, die die Plasmazellen betrifft. Eine wesentliche Gemeinsamkeit der B-Zell-Lymphome sind Mutationen im 14. Chromosom, die insbesondere den IgH-Lokus (14q32) betreffen. Hierdurch werden Onkogene unter den Einfluss des IgH-Enhancers gebracht und so hochreguliert (Bergsagel et al. 2005; Manier et al. 2017). Einem MM geht immer eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) voraus, bei der es sich bereits um eine klonale Plasmazellerkrankung handelt (Landgren et al. 2009). Mit einer Transformationsrate von 1 % pro Jahr kann sich aus dieser MGUS bedingt durch weitere genetische Veränderungen und Einflüsse des Microenvironments des Knochenmarks ein symptomatisches MM entwickeln.

Im Rahmen der physiologischen B-Zell-Entwicklung kommt es im Keimzentrum zu einer B-Zell-Aktivierung, die in einer Selektion von B-Zellen mit einer höheren Affinität zu B-Zell-Rezeptoren und einer länger andauernden Immunität resultiert. Zunächst findet die sogenannte VDJ-Umlagerung der schweren Immunglobulinkette im Knochenmark statt mit dem Ziel, die notwendige Antigendiversität zu schaffen. Nach erfolgter IgH- und IgL-Rekombination wird das fertige Immunglobulin als IgM auf der Oberfläche der B-Zelle exprimiert. Die B-Zelle verlässt anschließend das Knochenmark, um sich in sekundären lymphatischen Organen anzusiedeln. Nach Antigenkontakt kommt es zum einen in den Keimzentren der Lymphknoten zur somatischen Hypermutation (SHM) der variablen Region, um hochaffine Subklone zu selektionieren, und zum anderen zu einer class-switch *recombination*

Mutationen im
14. Chromosom

(CSR), also einer Veränderung der Immunglobulinklasse von IgM zu IgA oder IgG (selten auch IgD oder IgE). Nach dem Isotyp-Switch migrieren die B-Zellen ins Knochenmark und differenzieren zu langlebigen Plasmazellen, die Antikörper produzieren und diese ins Serum abgeben.

Ursprungszelle

Myelomzellen eines individuellen Patienten haben alle den gleichen Isotyp-Switch durchlaufen, sodass die eigentliche Ursprungszelle am ehesten eine Post-Keimzentrums-B-Zelle sein muss. Hierfür spricht auch die Tatsache, dass stets alle blutbildenden Knochen betroffen sind, da sich die Post-Keimzentrums-B-Zelle analog der physiologischen Plasmazellmigration auf alle hämatopoetischen Knochen verteilt. Genauere genetische Analysen haben ergeben, dass sich Myelomzellen eines individuellen Patienten in der variablen Region des Immunglobulins nicht unterscheiden, d. h., dass die Ursprungszelle die somatische Hypermutation schon abgeschlossen haben muss. Die seltenen IgM-Myelome lassen sich durch eine Arretierung nach SHM und unmittelbar vor dem Isotyp-Switch erklären.

Inwieweit die aktuell verwendeten Zytostatika und Biologika auch auf die Ursprungszelle des MM wirken, ist unbekannt. Einige Forscher vertreten die These, dass die meisten Therapien nur auf die symptomverursachenden reifen Plasmazellen gerichtet sind, aber nicht die Myelomstammzelle (MMSC) abtöten, was zum Erreichen einer Heilung notwendig wäre. Dies könnte die klinische Diskrepanz zwischen den mittlerweile hohen Raten kompletter Remissionen und der Tatsache, dass die Krankheit weiterhin nicht heilbar ist, erklären.

In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass durch Purgung von B-Zellen im Gegensatz zum Purgung von Plasmazellen aus dem autologen Stammzell-Graft die Prognose von Myelompatienten verbessert werden kann (Mitterer et al. 1999), was auf die größere Rolle der Myelom-B-Zelle im Gegensatz zur Myelomplasmazelle bei der dauerhaften Krankheitskontrolle hinweist.

Die SHM sowie die *class-switch recombination* sind jeweils anfällig für genomische Fehler, z. B. in Form von Translokationen mit Genen anderer Chromosomen (Barwick et al. 2019). Hierbei kann durch die Translokationen mit dem Promotor der schweren Immunglobulinkette eine Überexpression anti-apoptotischer Proteine (z. B. Bcl-2) oder pro-proliferativer Proteine (z. B. Cyclin D1) ausgelöst werden. IgH Translokationen finden sich in etwa 40 % der Myelome und führen am häufigsten zur einer Dysregulation von Cyclin D (CCND). Häufig betroffene Chromosomen bzw. Genloci stellen 4p16 (FGFR3/NDS2MMSET), 11q13 (CCND1), 16q23 (MAF), 6p21 (CCND3) und 20q11 (MAFB) dar.

Die Translokation t(4;14) führt zu einer Dysregulation von *fibroblast growth factor receptor 3* (FGFR3) und *multiple myeloma SET domain* (NNSD2MMSET), wobei das Zielgen wahrscheinlich NNSD2/MMSET darstellt, da FGFR3 etwa in einem Drittel der Patienten mit t(4;14) nicht exprimiert wird (Chesi et al. 1997, Chesi et al. 1998, Sonneveld et al. 2016). Daraus resultieren eine gesteigerte Proliferation, Änderungen in der Zelladhäsion und eine hohe Tumorigenität (Pawlyn et al. 2017). Obwohl Patienten mit t(4;14) ein schlechteres PFS und OS aufweisen, verbessert Bortezomib bei diesen Patienten die Prognose deutlich.

IgH-Translokationen

IgH-MAF und IgH-MAFB Translokationen gehören zur Gruppe der MAF-Familie. Durch MAF wird die Expression von CCND2 hochreguliert, was zu einer beschleunigten Zellteilung und DNA-Synthese führt sowie zu einer gesteigerten Expression von Integrin B7, was wiederum zu einer gesteigerten Adhäsion an Knochenmarkstromazellen führt (Hurt et al. 2004). Zudem führt eine Überexpression von MAFB zu einem Schutz der Zelle vor medikamenteninduzierter Apoptose (Mislewicz-Krzeminska et al. 2016).

Translokationen, die den Immunglobulin lambda Lokus (IgL) betreffen, insb. IgL-MYC-Translokationen, bestehen bei etwa 10 % der Patienten und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Diese steht am ehesten mit einem schlechten Ansprechen auf IMiDs in Verbindung, die als Ziel IKZF1 haben, einen Transkriptionsfaktor, der an den IgL-Enhancer bindet (Barwick et al. 2019). Ungefähr 30 % der Myelome und 45 % der MGUS weisen weder IgH- noch IgL-Translokationen auf.

Immunglobulin
lambda Lokus (IgL)

Die zweite Möglichkeit einer frühen genetischen Veränderung stellt die Änderung der Chromosomenzahl aufgrund von Teilungsfehlern während der schnellen Keimzentrumsproliferation dar. Diese Gruppe von Myelomen zeigt eher selten die fünf o. g. myelomtypischen rekurrenden IgH-Translokationen.

Fast die Hälfte der Myelome ist hyperdiploid (v. a. durch Trisomien der Chromosomen 3, 5, 7, 9, 11, 15 und 19), was auf eine genetische Instabilität hinweist. Hyperhaploide Klone (24–34 Chromosomen) wurden als neue zytogenetische Subgruppe mit high-risk definiert. Diese waren mit einer Monosomie 17 oder del17p assoziiert sowie teilweise zusätzlich mit einer Amplifikation von 1q21 (Sawyer et al. 2017).

Hyperdiploidie

1q21 findet sich in etwa 40 % der neu diagnostizierten Myelome und stellt einen negativen prognostischen Marker dar. Es kommt häufig parallel zu anderen zytogenetischen Hochrisikoveränderungen vor. Die Häufigkeit und Kopienzahl von +1q scheint während der Evolution von MGUS über das MM hin zu einer refraktären Erkrankung zuzunehmen. Aufgrund der Größe des Chromosomenarms 1q kommen hier viele Gene als potenzielle Driver infrage, u. a. CKS1B (1q21), MCL-1, ADA1 und PDZK1, von denen die meisten im Verlauf zu einer Aktivierung des JAK/STAT3-Signalwegs führen (Sonneveld et al. 2016, Schmidt et al. 2021).

Eine weitere Ultra-high-risk-Gruppe stellen Double-hit-Myelome mit einer biallelischen Inaktivierung von TP53 dar, entweder durch eine homozygote Mutation (del17p) oder konkurrente Mutationen (Walker et al. 2019).

Neben diesen primären Mutationen gibt es auch sekundäre Mutationen, die erst später im Verlauf der Myelom-Entwicklung auftreten und sowohl bei Patienten mit IgH-Translokationen als auch Patienten mit Hyperdiploidie gleichermaßen vorkommen, z. B. NRAS- und KRAS-Mutationen, FGF3- und TP53-Mutationen, Veränderungen von MYC, Inaktivierung von CDKN2A und CDKN2C. So fehlen z. B. MYC-Translokationen bei der MGUS, finden sich jedoch bei 45 % der fortgeschrittenen Myelome (Kuehl et al. 2002).

Microenvironment und Bedeutung des Knochenmarks

Ob sich aus einer prämaligen MGUS ein symptomatisches MM entwickelt, hängt neben der o. g. genetischen Instabilität von vielen weiteren genetischen und epigenetischen Veränderungen ab. Durch die Vermehrung der klonalen Zellen sowie deren Differenzierung kommt es im Verlauf zu Endorganschäden, die den Übergang in ein MM definieren. Diese Vermehrung und Differenzierung hängt insbesondere vom Microenvironment des Knochenmarks ab sowie von pro-proliferativen und anti-apoptotischen Signalwegen (Bianchi et al. 2015).

Endorganschäden

Die Endorganschäden zeigen sich zum einen in der Verdrängung der gesunden Hämatopoese, was zu Anämie, Thrombopenie und Granulozytopenie führen kann. Zum anderen können durch die vermehrte Antikörperproduktion Schäden entstehen wie eine Nephropathie, eine Hyperviskosität oder eine Amyloido-

se durch Ablagerung fehlgefalteter Antikörper. Zudem zeigen Myelompatienten häufig eine Knochenkrankheit (s. u.). Diese Endorganschäden können durch eine gezielte Beeinflussung des Knochenmark-Microenvironments behandelt werden.

zelluläre
Komponenten

Das Microenvironment besteht aus zellulären Komponenten und löslichen Faktoren. Zu den zellulären Komponenten zählen die Myelomzellen selbst, Knochenmarkstromazellen, Mesenchymale Stammzellen, Endothelzellen und Immunzellen sowie Zellen der normalen Hämatopoese. Studien konnten zeigen, dass sich die Zusammensetzung der Komponenten bei Myelompatienten von denen gesunder Vergleichsgruppen unterscheidet (Bianchi et al. 2015).

lösliche Faktoren

Die löslichen Faktoren des Knochenmarks umfassen im Wesentlichen IL-6, VEGF, IGF-1, TNF α , SDF-1 α , CD40, TGF β , bFGF, MIP-1 α , SCF, HGF, IL-1 β , IL-3, IL-10, IL-15, IL-21, Angiopoetin-1, MMP-2 und MMP-9 (Podar et al. 2009). Durch IL-6 werden insbesondere pro-proliferative und anti-apoptotische Signalwege in den Myelomzellen aktiviert, wobei die IL-6 Produktion wiederum durch das von Myelomzellen produzierte TNF β stimuliert wird (Hideshima et al. 2007). TNF α dagegen ist ein wichtiger Stimulus zur Hochregulation von Adhäsionsmolekülen wie LFA-1 oder VLA-4 auf Myelomzellen bzw. ICAM-1 und VCAM-1 auf Stromazellen. Die dadurch bedingte stärkere Adhäsion von Myelomzellen an Knochenmarkstromazellen führt zur gesteigerten Sekretion von IL-6 und VEGF durch die Myelomzellen. VEGF stimuliert wiederum die IL-6-Sekretion durch Stromazellen, sodass sich ein positiver Feedback-loop ergibt. Zum anderen wird auch die Neoangiogenese stimuliert. Die Bildung neuer Blutgefäße ist für die Proliferation und Metastasierung der meisten Malignome essenziell und wurde als negativer prognostischer Faktor bei mehreren hämatologischen Malignomen einschließlich des MM beschrieben (Rajkumar et al. 2002).

Plasmazellleukämie
(PZL)

In späteren Stadien wie bei einer Plasmazellleukämie (PZL) oder extramedullären Manifestationen haben sich die Myelomzellen genetisch bereits so stark verändert, dass sie nicht mehr auf die Unterstützung durch das Knochenmark-Microenvironment angewiesen sind. Eine PZL hat keine spezifischen genetischen Aberrationen im Vergleich zu einem MM, jedoch ändert sich die relative Häufigkeit des Vorkommens der verschiedenen Aberrationen. Im *whole genome sequencing* fand sich bei PZL ein sehr heterogenes und im Vergleich zum MM deutlich komplexeres Mutationsmuster (Gundesen et al. 2019). Auch bei der PZL sind Veränderungen, die das Chromosom 14 betreffen, häufig. t(11;14) kommt hier eine besondere klinische Bedeutung zu, da es eine Sensibilität für den Bcl-2 Inhibitor Venetoclax vorhersagt, während t(4;14) und t(14;16) mit einer Hochrisikoerkrankung assoziiert sind. Auch TP53- und DIS3-Mutationen sind in der PZL häufiger als im MM, während NRAS-, KRAS- und BRAF-Mutationen in der PZL seltener gefunden werden. TP53-Mutationen sind hierbei negativ mit KRAS-Mutationen assoziiert. MYC-Rearrangements sind ebenfalls in der PZL normalerweise hochreguliert.

Daten aus RNA und Proteom-Studien zeigen eine fortschreitende Dysregulation von *long non-coding RNA* (lncRNA) beim Progress der Plasmazell Dyskrasie vom MGUS zur PZL. Dies legt nahe, dass *long non-coding RNAs* eine regulatorische Rolle zufällt (Ronchetti et al. 2016).

Über diese Zell-Zell-/Zell-Matrix-Interaktionen und das charakteristische Zytokin Milieu im Knochenmark sowie die genetischen und epigenetischen Veränderungen findet eine Aktivierung charakteristischer Signalwege in Myelomzellen statt.

Molekulare Therapie-Targets

Der essenzielle zellintrinsic Pathomechanismus in der Entstehung eines MM liegt in der Dysregulation onkogener Signalwege (Morgan et al. 2012). Hierbei sind ursächliche Mutationen von Onkogenen signifikant häufiger als Mutationen der Tumorsuppressorgene. Patienten mit einer höheren Anzahl von Treibermutationen sind hierbei mit einem schlechteren Verlauf assoziiert (Walker et al. 2018). Die wichtigsten Signalwege, die durch Adhäsion und Zytokine aktiviert werden, sind der Ras/Raf/MEK/MAPK-Signalweg, der PI3K/Akt-Signalweg, der JAK/STAT3-Signalweg, der NFκB-Signalweg und der Wnt-Signalweg. Daneben sind Proteinkinase C (PKC) und Hitzeschockproteine (HSP) wichtige Signalmoleküle in der Myelomzelle (Podar et al. 2009).

Wichtige Adhäsionsmoleküle und damit potenzielle therapeutische Zielstrukturen (Schmidmaier et al. 2008) sind Syndecan-1 (CD138), HCAM (CD44), VLA-4 (CD49d/CD29), ICAM-1 (CD54), NCAM (CD56), LFA-3 (CD58), CD74, HM1.24, VLA-5 (CD49e/CD29), VLA-6, CS-1, HLA-A, β2-Mikroglobulin und CD51 (Podar et al. 2009). Der Ras/Raf/MEK/MAPK-Signalweg vermittelt Zellwachstum und Chemoresistenz. Aktiviert wird er u. a. durch Zelladhäsion, IL-6, IGF-1 und VEGF. Bei Ras-Mutationen ist dieser Signalweg konstitutiv aktiviert. KRAS und NRAS sind beim MM etwa gleich häufig mutiert, HRAS-Mutationen finden sich hier quasi nicht. Dies ist ein deutlicher Unterschied zu anderen Entitäten, in denen KRAS z. B. bei Lungenkarzinomen und Kolorektalkarzinomen den mit Abstand größten Teil der Mutationen ausmacht, oder akuten Leukämien, wo KRAS nur in etwa einem Viertel der Fälle mutiert ist (Walker et al. 2018).

Ras/Raf/MEK/MAPK-Signalweg

Der NFκB-Signalweg ist ein weiterer wichtiger Signalweg beim MM, der zumeist konstitutiv aktiviert ist aufgrund genetischer und epigenetischer Alterationen. Zu den Aktivatoren zählen u. a. TRAF2, TRAF3, CYLD, NFKB2 und NFKB1A. Dieser Signalweg kann indirekt über das Proteasom gehemmt werden, was in der Klinik eine wichtige therapeutische Zielstruktur darstellt. Eine Therapie mit klassischen Zytostatika kann hingegen zur weiteren NFκB Aktivierung und somit zur Chemoresistenz führen (Baumann et al. 2008). NFκB ist auch in Stromazellen ein wichtiges Signalmolekül. Es gibt zahlreiche Inhibitoren des NFκB Signalwegs, die in vitro sehr aktiv sind (Meinel et al. 2010). Aufgrund des ubiquitären Vorkommens des Transkriptionsfaktors ist jedoch die Entwicklung spezifischer Substanzen schwierig. Ein weiterer wichtiger Schritt in der Zellteilung stellt der G1/S Übergang dar, der u. a. von CCND1, RB1, CDKN2C und CDKN1B beeinflusst wird. Auch epigenetische Regulatoren spielen eine wichtige Rolle, z. B. KMT2B, TET2, DNMT3A, KDM6A, NCOR1, IDH1 und IDH2 (Walker et al. 2018).

NFκB-Signalweg

Der kanonische Wnt/β-Catenin- und der alternative Wnt/RhoA-Signalweg sind ebenfalls bei vielen Myelom-Patienten konstitutiv aktiviert. Dies führt zur Hypermethylierung und damit Inaktivierung von Wnt-antagonistischen Genen und schließlich zur gesteigerten Proliferation der Myelomzellen. Therapiestrategien den Wnt-Signalweg betreffend sind die Hemmung der Interaktion von β-Catenin mit CREB-binding protein (Lepourcelet et al. 2004) sowie Antikörper, die gegen Wnt gerichtet sind.

Wnt-Signalweg

Untersucht man primäre Myelomzellen von Patienten vor und nach Durchführung einer Chemotherapie durchflusszytometrisch, so zeigt sich, dass bei selektionierten, resistenten Zellen die Adhäsionsmoleküle wie VLA-4, VCAM, LFA-1 und ICAM-1 stärker exprimiert werden, wohingegen die Zellen mit niedrigerer Expressionsstärke unter der Chemotherapie abgestorben sind (Schmidmaier et al. 2006).

Alternativ zur intrazellulären Signalweginhibition wurden Möglichkeiten zur direkten Inhibition der Adhäsion erprobt. So kann z. B. durch LFA-1-Inhibitoren der FAK/PI3-K/Akt-Signalweg gehemmt und dadurch eine Apoptose induziert werden (Schmidmaier et al. 2007).

Signalwege des UPS

Weitere wichtige therapeutische Zielstrukturen stellen Komponenten des Ubiquitin-Proteasom-Systems (UPS) dar. Die hohen Ansprechraten des MM auf eine unspezifische proteasomale Hemmung sowie die hohe genetische Instabilität sprechen dafür, dass bei dieser Erkrankung in hohem Maße aberrante Signalwege des UPS vorliegen.

Die Ubiquitylierung verläuft über eine Kaskade mehrerer Enzyme, wobei die Spezifität durch E3-Ubiquitin-Ligasen sowie deren Gegenspieler, die Deubiquitylasen (DUBs), vermittelt wird. Am Ende der Reaktion steht schließlich der irreversible Abbau des ubiquitylierten Proteins im S26-Proteasom. Funktionell spielt das UPS eine zentrale Rolle bei der Regulation des Zellzyklus und der zellulären Antwort auf DNA-Schäden (Bassermann et al. 2005, Bassermann et al. 2008, Bassermann et al. 2010, Shi et al. 2010). Dadurch ist es zentral an der Sicherstellung der genomischen Stabilität beteiligt. Umgekehrt führen Störungen zur Akkumulation von DNA-Schäden und Instabilität des Genoms, die typisch für das MM sind. Genomweite Screens weisen darauf hin, dass unterschiedliche Ubiquitin-Ligasen und Deubiquitylasen in spezifischen Subentitäten des Myeloms verändert sind (Carrasco et al. 2006). Die Ubiquitinligase UBR 5 wurde u. a. als Treibermutation identifiziert, die eine wichtige Rolle in der Modulation der Apoptose spielt (Walker et al. 2018).

Über Bortezomib wird das Ubiquitin-Proteasom-System unspezifisch inhibiert. Bortezomib weist hierbei eine relative Selektivität für Myelomzellen auf, hat jedoch ein breites Nebenwirkungsspektrum und im Verlauf entwickeln sich häufig Resistenzen (Mahindra et al. 2012).

E3-Ligasen oder Deubiquitylasen

Ein alternativer und verbesserter Ansatz stellt potenziell die Inhibition spezifischer E3-Ligasen oder Deubiquitylasen dar, welche Tumorsuppressoren destabilisieren bzw. Onkogene stabilisieren. Wichtige Zielstrukturen sind hier beispielsweise die E3-Ligasen SCF-FBXO9, SCF-FBXW7, SCF- β TrCP und MDM2, welche den mTORC1-Signalweg aktivieren und die Tumorsuppressoren Cyclin E, c-Myc, Wee1, I κ Ba und p53 destabilisieren (Shi et al. 2010, Fernandez et al. 2013). Seitens der Deubiquitylasen konnte erst kürzlich OTUD6B als zentraler Treiber der Proliferation von MM Zellen identifiziert werden. Durch zellzyklusabhängige Stabilisierung des RNA-bindenden Proteins LIN28B führt OTUD6B zu einer Aktivierung von MYC am G1/S Übergang des Zellzyklus, wodurch MM-Zellen in die aktive Proliferation getrieben werden. Auch der Nachweis einer hohen Expression von OTUD6B bei Patienten mit Übergang in ein symptomatisches Multiples Myelom spricht für einen potenziellen Einfluss von OTUD6B beim Übergang von einem MGUS in ein symptomatisches MM, insbesondere über eine Regulierung von MYC. Somit stellt OTUD6B eine vielversprechende therapeutische Zielstruktur beim MM und anderen Tumoren mit einer aktivierten OTUD6B-LIN28B-Achse dar (Paulmann et al. 2022). Ein weiterer interessanter Kandidat ist beispielsweise USP9X, welcher das Onkogen MCL-1 stabilisiert (Schwickart et al. 2010).

Cereblon (CRBN)

Immunmodulatorische Substanzen (IMiDs) sind essenzielle Bausteine der modernen Myelom-Therapie. Ein primäres Ziel von IMiDs stellt Cereblon (CRBN) dar, ein Substratrezeptor des CRL4-Ubiquitin-Ligase-Komplexes, der teratogene und Anti-Krebs-Effekte vermittelt (Ito et al. 2010). Zwei kooperierende Mechanismen zur molekularen Wirkungsweise sind hierzu bekannt. Einerseits wurde gezeigt, dass die Bindung von IMiDs den Abbau von CRBN Neo-Substraten wie den onkogenen

Transkriptionsfaktoren IKZF1 (Ikaros) und IKZF3 (Aiolos) ermöglicht (Kronke et al. 2014, Gandhi et al. 2014, Lu et al. 2014). Andererseits fungiert CRBN als wichtiges Co-Chaperon von HSP90, wodurch CRBN spezifisch die Qualitätskontrolle von Transmembranproteinen bestimmt (Eichner et al. 2016). IMiDs hemmen kompetitiv die Chaperon-Funktion von CRBN, wodurch wichtige, insbesondere metabolische Transmembrankomplexe wie CD147/MCT1 sowie CD98hc/LAT1, beides Abhängigkeiten im MM, nicht mehr strukturell ausgebildet werden und nachfolgend abgebaut werden (Eichner et al. 2016, Heider et al. 2021). Entsprechend konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer hohen Expression von MCT1 ein signifikant reduziertes PFS und OS bei Erhaltungstherapie mit Lenalidomid aufweisen (Stroh et al. 2022). MCT1-Expression kann somit einen prädiktiven Marker für das Ansprechen auf eine lenalidomidbasierte Erhaltungstherapie darstellen (Stroh et al. 2022).

Durch *whole genome sequencing* konnten verschiedene neue Treibermutationen identifiziert werden, von denen einige auch die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie bieten, wie z. B. IDH1 und IDH2 (Walker et al. 2018). Der am häufigsten von den neu gefundenen Mutationen betroffene Signalpfad war der MEK/ERK-Signalweg, u. a. auch Mutationen bei zwei Tumorsuppressorgenen (RASA2, NF1) (Walker et al. 2018). Zudem zeigte sich eine Korrelation zwischen bestimmten Mutationen und bestimmten Translokationen. Dies betrifft z. B. eine Assoziation zwischen t(4;14) und Mutationen in FGFR3, DIS3 und PRKD2, eine Assoziation von t(11;14) mit CCND1 und IRF4, t(14;16) mit MAF, BRAF, DIS3 und ATM sowie eine Assoziation einer Hyperdiploidität mit amp11q, FAM46C und MYC-Rearrangements. Dies könnte für ein Primäreignis sprechen, auf dessen Boden sich weitere nicht-zufällige Mutationen entwickeln, und könnte potenziell Evolutionsmechanismen klären, die in Zukunft gegebenenfalls bessere Behandlungsmethoden bieten (Walker et al. 2018).

MEK/ERK-Signalweg

Interessanterweise fanden sich auch auf Kodon-Ebene unterschiedliche Korrelationen zwischen Mutation und Translokation: So war bei der t(14;16)-Subgruppe die BRAF D594N-Variante vorherrschend, wohingegen sich in den anderen Subgruppen am häufigen BRAF V600E fand. Dies spielt insbesondere klinisch eine wichtige Rolle, da BRAF-Inhibitoren selektiv für BRAF V600E sind und somit nicht bei Patienten mit KRAS-, NRAS- oder BRAF-D594-Mutationen eingesetzt werden sollten (Walker et al. 2018).

Knochenkrankheit

Bei der Mehrheit der Patienten mit MM kommt es zu einer Knochenkrankheit mit Auftreten von Komplikationen wie z. B. pathologischen Frakturen oder Kompression des Rückenmarks. Zur Aufrechterhaltung einer normalen Knochenmasse ist ein Äquilibrium aus Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität notwendig. Bei Patienten mit MM ist die osteoblastische Aktivität herabgesetzt zugunsten einer Überaktivität der Osteoklasten, die sowohl die Krebszellproliferation sowie eine Resistenz gegenüber Apoptose fördern kann und zudem für lytische Läsionen und die endgültige Knochenkrankheit verantwortlich ist (Giuliani et al. 2007).

Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität

Molekulare Mechanismen des anti-osteoblastischen Effekts von Myelomzellen beinhalten eine Herabregulierung von Runx2 in MSCs und osteoblastischen Vorläuferzellen, eine erhöhte Produktion von WNT-Signalweg Inhibitoren inkl. *Dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1* (DKK1), eine Sekretion von anti-osteoblastischen

Faktoren wie IL3, IL7 TGF-beta und *hepatocyte growth factor* sowie eine konstitutive Aktivierung des Notch-Signalwegs (Tian et al. 2003, Ehrlich et al. 2005, Pinzone et al. 2009, Xu et al. 2012, Toscani et al. 2015).

Die erhöhte Osteoklastogenese beim MM wird durch eine Störung des Gleichgewichts zwischen dem pro-osteoklastogenetischem RANKL (*receptor activator of NFκB ligand*) und dem anti-osteoklastogenetischen RANK decoy receptor Osteoprotegerin (OPG) verursacht (Raje et al. 2011). Beim Myelom verschiebt sich durch eine Überproduktion von RANKL und eine Hemmung von OPG die OPG/RANKL-Ratio, was letztlich zu einem verstärkten Knochenabbau führt (Sezer et al. 2003).

RANKL wird hierbei von Osteoblasten und Knochenmarkstromazellen gebildet und stimuliert über eine Bindung an seinen spezifischen Rezeptor (RANK) die Entwicklung von Osteoklasten aus monozytischen Vorläuferzellen. OPG wird überwiegend von Stromazellen produziert und ist der natürlich vorkommende Inhibitor von RANKL. Die Produktion von RANKL und OPG wird durch Hormone wie Östrogen oder Vitamin D3 beeinflusst. Zudem sezernieren Osteoklasten IL-6 und Osteopontin, die die Proliferation bzw. die Angiogenese stimulieren (Roodman 2010). Im Gegenzug stimulieren Myelomzellen die Differenzierung und Aktivität der Osteoklasten durch Sezernierung von IL-3 und Sclerostin (Yaccoby et al. 2004, Silbermann et al. 2013, Bernstein et al. 2022).

Therapeutisch spielt bei der Knochenkrankheit neben der Krankheitskontrolle per se mit Reduktion der Myelomzellen und/oder Beeinflussung des Microenvironments durch spezifische Medikamente wie Bortezomib oder IMiDs vor allem die Hemmung der Osteoklasten durch Bisphosphonate eine Rolle. Proteasom-Inhibitoren bewirken ihren positiven Einfluss über die Stimulation der Runx2/Cbfa1-Aktivität, ein wichtiger Transkriptionsfaktor für die Knochenbildung (Zangari et al. 2005). IMiDs hingegen bewirken ihren positiven Einfluss über eine Reduktion der RANKL-Produktion, indem sie dessen Produktion blockieren und somit die Formierung von Osteoklasten verhindern (Zavrski et al. 2005, Bolzoni et al. 2013).

Denosumab ist ein RANKL-Inhibitor, der bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose zugelassen wurde und auch bei Myelompatienten eine gute Wirksamkeit zeigt. Insbesondere findet er bei Patientinnen mit der häufig begleitenden Niereninsuffizienz Anwendung (Fizazi et al. 2011, Lipton et al. 2012, Edwards et al. 2013).

RANKL und OPG

Zusammenfassung

Beim MM handelt es sich um eine hämatologische Neoplasie der B-Zellen, die sich durch eine Vermehrung monoklonaler Plasmazellen auszeichnet. Durch die Plasmazellvermehrung kommt es zu einer Verdrängung der restlichen Hämatopoese mit nachfolgender Anämie, Thrombopenie sowie Agranulozytose. Zudem sezernieren die Plasmazellen große Mengen klonaler Immunglobuline, die unter anderem zu einer Niereninsuffizienz führen können, und führen über die Aktivierung von Osteoklasten zu den typischen klinischen Symptomen wie Knochenläsionen und Hyperkalzämie.

Dem symptomatischen MM, das sich durch die o. g. Endorganschäden definiert, liegt immer eine MGUS zugrunde. Die zugrunde liegenden Mechanismen der malignen Transformation ereignen sich nach heutigem Kenntnisstand in einer Post-Keimzentrums-B-Zelle. Hier kommt es entweder zu einer Translokation am Genloкус für die schwere Immunglobulinkette (IgH-Translokation) oder zu einer genetischen Instabilität mit Vermehrung der Chromosomen (Hyperdiploidie). Diese

transformierte Zelle findet wie die physiologische langlebige Plasmazelle ihren Weg ins Knochenmark, wo sie beginnt, Antikörper zu produzieren. Damit ist eine klonale Plasmazellpopulation entstanden, die in der Regel klonales Immunglobulin bildet, dem klinischen Bild einer MGUS entsprechend.

Die Entwicklung einer MGUS ist die notwendige Vorstufe für ein MM, aber nicht aus jeder MGUS entwickelt sich ein MM. Die Transformationsrate von der MGUS zum Myelom liegt über Jahre und Jahrzehnte konstant um 1 % pro Jahr, sodass es sich hierbei aller Wahrscheinlichkeit nach um einen *second hit*, also ein zweites zufälliges Ereignis, handelt und nicht um einen kumulativen Schaden. Infrage für diesen ausschlaggebenden *second hit* kommen weitere genetische Mutationen, aber auch Veränderungen des Knochenmark-Microenvironments.

Nach dem *second hit* kommt es zu einem charakteristischen, pathologischen Zusammenspiel von Myelomzellen, Stromazellen, Extrazellulärmatrixproteinen und Wachstumsfaktoren, das eine Vermehrung der klonalen, zunehmend chemoresistenten Plasmazellen bedingt. Intrazellulär kommt es zur Aktivierung myelomtypischer Signalwege – zum einen durch Aktivierung von Onkogenen und zum anderen durch die Stimuli des Knochenmark-Microenvironments. Hierbei spielen mit hoher Wahrscheinlichkeit auch aberrante Ubiquitylierungsprozesse eine Rolle, welche funktionell zu einer hohen Expression von Onkogenen und niedriger Expression von Tumorsuppressoren führen. Basierend auf diesen Erkenntnissen werden neue Therapien entwickelt, die sich gegen extrazelluläre Wachstumsfaktoren bzw. ihre Rezeptoren, gegen membrangebundene Adhäsionsmoleküle und/oder gegen intrazelluläre Signaltransmitter richten.

Erklärung zu Interessenkonflikten

S. Theurich war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Referent für Janssen, Takeda, Pfizer, GSK, Kyowa Kirin, BMS. F. Bassermann und K. Nickel geben keine Interessenkonflikte an.