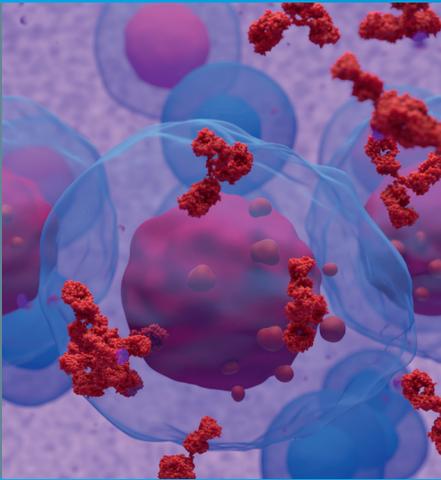


Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge

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
 - Knochtumoren 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 Melphalaldosis 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

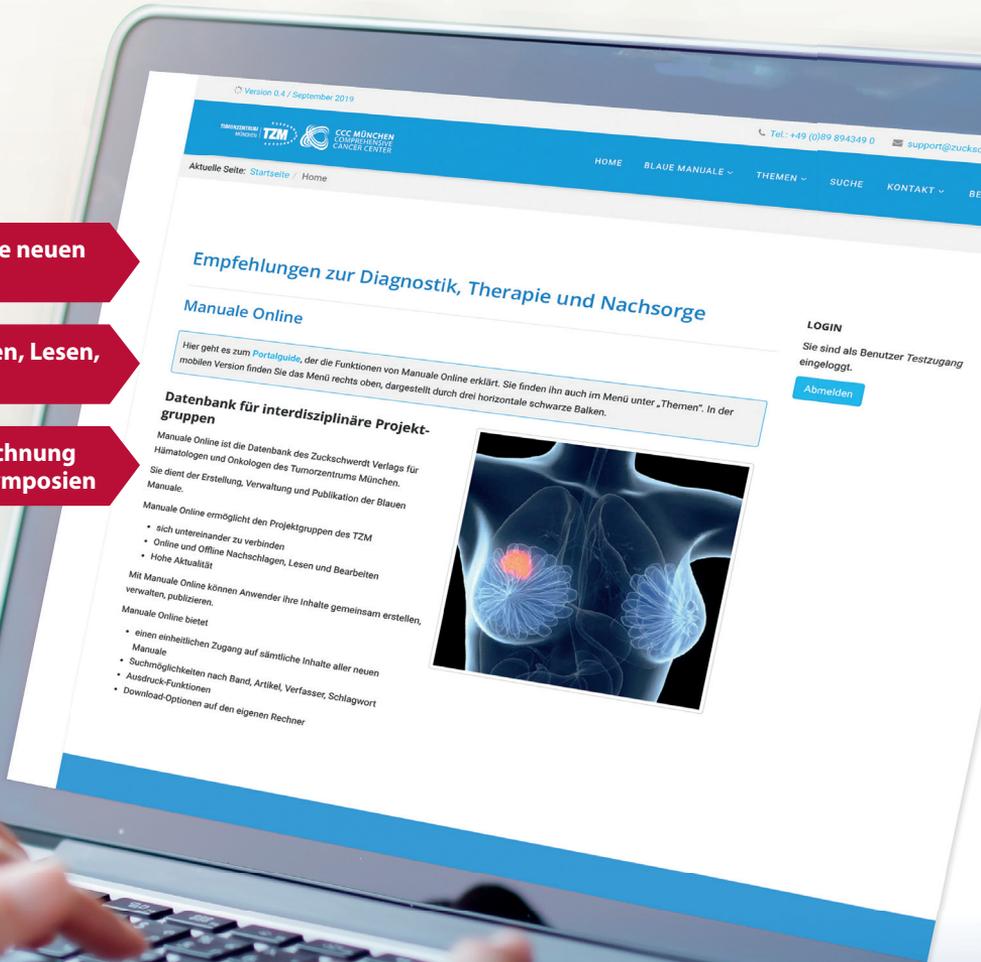
Therapie	273
Allgemeine, unspezifische Maßnahmen	273
Dosisanpassung von Medikamenten	273
Onkologische Therapie des MM mit Niereninsuffizienz	274
Nierenschädigung durch akute Medikamenten-Toxizität	277
Spezifische nephrologische Therapieformen	278
Zusammenfassung	281
Neurologische Komplikationen	
<i>C. 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

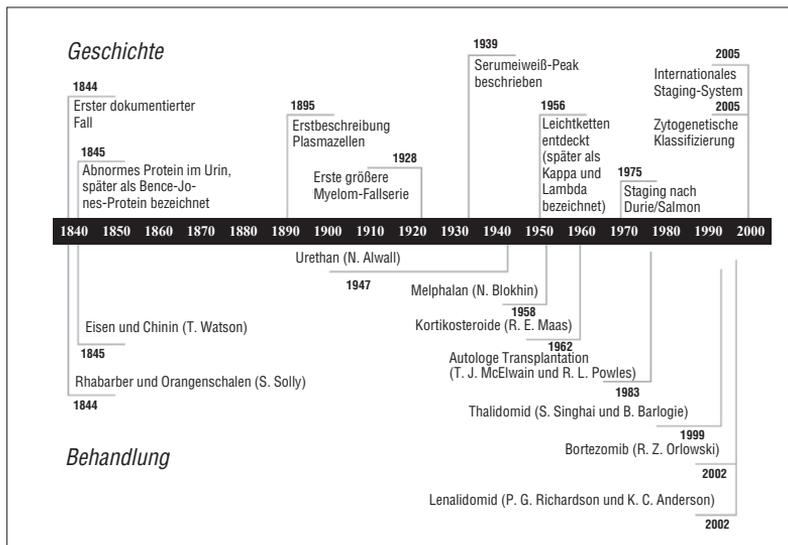


Abbildung 1 Geschichte des Multiplen Myeloms von 1840 bis 2000, (mod. n. Kyle/Rajkumar 2008)



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 Knochtumoren 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

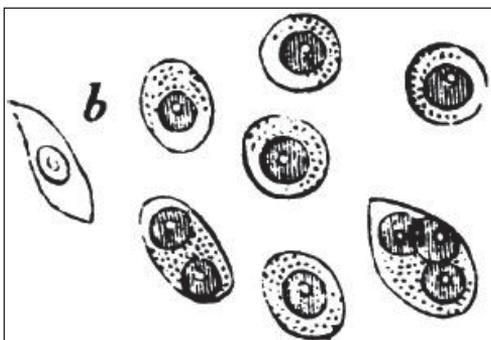


Abbildung 3 Historischer Holzschnitt der histologischen Befunde beim Multiplen Myelom (Dalrymple 1984)

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 Antiseren 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, „kirchturmspitzenartige“ 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.

Inzidenzen

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).

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 (Jurczynsyn 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 Kaukasiern (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