

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin II  
(Schwerpunkt: Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie  
Rheumatologie und Pulmologie)

**Klinischer und radiographischer Verlauf der  
Knochenerkrankung bei Patienten mit Multiplem Myelom  
unter immunmodulatorischer Therapie: Definition und  
Vorkommen von Sklerosen, dokumentiert mit Hilfe der  
Ganzkörper-Multidetektor-Computertomographie in  
Niedrigdosis-Technik**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Schmidt, Anja**

**2017**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. K. Weisel

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. U. Grosse

Tag der Disputation: 21.12.2016

***In Liebe meinen Eltern  
Roswitha und Thomas Schmidt  
gewidmet***

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Einleitung.....	9
1.1 Multiples Myelom.....	9
1.2 Definition und Symptomatik.....	9
1.2.1 Geschichtlicher Überblick .....	10
1.2.2 Formen des Multiplen Myeloms .....	11
1.2.3 Das Internationale Staging System.....	11
1.2.4 Epidemiologie .....	13
1.2.5 Pathogenese und Diagnostik.....	14
1.3 Knochenerkrankung („bone disease“) .....	18
1.4 Radiologische Methoden zur Diagnostik des Multiplen Myeloms.....	21
1.4.1 Übersicht und Durie/Salmon-PLUS-Staging .....	21
1.4.2 Konventionelles Röntgen .....	22
1.4.3 Computertomographie .....	23
1.4.4 Magnetresonanztomographie .....	24
1.4.5 Positronen-Emissions-Tomographie.....	25
1.5 Therapie des Multiplen Myeloms .....	25
1.5.1 Behandlung des MM im Wandel.....	25
1.5.2 Therapieprinzipien .....	27
1.5.3 Bisphosphonate .....	28
1.5.4 Responsedefinitionen des MM.....	29
1.5.5 IMiDs-Immunmodulatorische Derivate.....	30
1.6 Aktuelle Fragestellung .....	32
2. Material und Methoden.....	33

2.1	Patientenkollektiv.....	33
2.2	Laborwerte.....	34
2.3	Computertomographische Darstellung und Schwerpunkte .....	35
2.4	Kontrolluntersuchung nach Therapieende.....	37
2.5	Deskriptive Datenanalyse.....	37
3.	Ergebnisse.....	39
3.1	Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen vor Therapiebeginn..	40
3.2	Ergebnisse während und nach Lenalidomidtherapie.....	41
3.2.1	Radiologisch sichtbare sklerotische Veränderungen (S) .....	41
3.2.2	Beschreibung der Osteolysen (O).....	48
3.3	Verlauf der extramedullären Läsionen (EM).....	50
3.4	Evaluation der Markraumfiltrationen (M).....	51
3.5	Darstellung serologischer Werte während und nach Therapie.....	52
4.	Diskussion .....	55
4.1	Schlussfolgerung .....	59
5.	Zusammenfassung .....	60
6.	Verzeichnisse .....	62
6.1	Literaturverzeichnis .....	62
6.2	Abbildungsverzeichnis .....	69
6.3	Tabellenverzeichnis .....	70
7.	Erklärung zum Eigenanteil.....	71
8.	Danksagung .....	72

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
B50f	Rekonstruktionsalgorithmus im CT
B	Breite
CDK	Cyclin-dependent-kinase
cm/s	Zentimeter/Sekunde
CR	Complete response
CT	Computertomographie
D	Dichte
DKK1	Dickkopf-related protein 1
EM	Extramedullär
FDA	Food and Drug Administration
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissionstomographie
FLC	Free light chains
g/24 h	Gramm/24 Stunden
g/dl	Gramm/Deziliter
g/l	Gramm/Liter
Hb	Hämoglobin-Konzentration
HDT	Hochdosistherapie
HDT-ASCT	High-dose therapy with autologous stem-cell transplantation
HE	Hounsfield-Einheiten
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgH	Immunglobulin H
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
IMiD	Immunmodulatorische Derivate
IMWG	International Myeloma Working Group

ISS	Internationales Staging System
kV	Kilovolt
L	Länge
M	Medullär
mAs	Milliamperesekunden
MBD	Myeloma bone disease
MCSF	Macrophage-colony stimulatingfactor
MDCT	Multidetektor CT
mg/dl	Milligramm/Deziliter
mg/l	Milligramm/Liter
mg/m <sup>2</sup>	Milligramm/Quadratmeter
MGUS	Monoclonal gammopathy of undetermined clinical significance
MIP-1 $\alpha$	Macrophage inflammatory protein 1- $\alpha$
Mm	Millimeter
MM	Multiple Myelom
mmol/l	Millimol/Liter
MPT	Melphalan
mRNA	messenger RNA
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
nCR	near Complete Response, near CR
NK-Zell-Funktion	Natürliche Killerzell-Funktion
O	Osteolyse
ONJ	Osteonecrosis of the jaw
OPG	Osteoprotegerin
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
Pat.	Patient
PD	Progressive disease
PFS	progression-free survival
PR	Partial response
PU.1	Transkriptionsfaktor

RANK ..... Receptor Activator of NFκB  
RANKL ..... Receptor Activator of NF-κB Ligand  
RD ..... Lenalidomid und Dexamethason  
S ..... Sklerose/Resklerose  
sCR ..... Stringent complete response  
SD ..... Stable disease  
sFRP2 ..... Secreted Frizzled-Related Protein2  
SMM ..... Smouldering multiple myeloma  
SQL ..... Structured Query Language  
SZT ..... Stammzelltransplantation  
Tab. .... Tabelle  
TNF ..... Tumornekrosefaktor  
U/L ..... Unit/Liter  
VGPR ..... Very good partial response  
wb-ld-MDCT ..... whole-body low-dose-multidetector CT

# **1. Einleitung**

## **1.1 Multiples Myelom**

## **1.2 Definition und Symptomatik**

Das Multiple Myelom (MM) ist eine B-Zell-Neoplasie des Knochenmarks, gekennzeichnet durch Knochendestruktion, Nierenversagen, Anämie und Hyperkalziämie [43, 45]. 10-15% aller hämatologischen Erkrankungen sowie 20% der Todesfälle bei einer Krebserkrankung des Blutes oder Knochenmarkes sind auf das MM zurückzuführen [43]. Zu Beginn zeigt die Krankheit uncharakteristische oder nur wenige Symptome und ist daher oft schwer zu diagnostizieren. Die klassische Trias Knochenschmerzen, Anämie sowie Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (Sturzsenkung) spricht für das MM. Bei der Diagnosestellung klagen die Patienten am häufigsten über Schmerzen und Frakturen, gefolgt von Anämie und Frakturen, die manchmal auch einer orthopädischen oder chirurgischen Revision bedürfen.

60-90% der Erkrankten leiden unter Rücken- und Knochenschmerzen, deren Ursache die Knochendestruktion ist. Der maligne Plasmazellklon hemmt die Bildung neuen Knochens und aktiviert Osteoklasten durch die Produktion von Interleukin 6. Bei 70% der Betroffenen sind Müdigkeit und allgemeine Schwäche aufgrund der Anämie festzustellen. Zudem haben die Patienten ein 7- bis 15-mal höheres Infektionsrisiko, das mit fortschreitender Erkrankung steigt. Die Produktion funktionsfähiger Immunglobuline wird dabei unterdrückt.

Bis zu 20% haben eine Niereninsuffizienz durch, zum Beispiel, Bence-Jones-Proteinurie, Hyperkalziämie oder Dehydratation. Periphere Polyneuropathie (10%), Hyperviskositätssyndrom (2%), erhöhte Blutungsneigung (Thrombozytopenie), neurologische Ausfälle, wie beispielsweise Lähmungserscheinungen, sind hingegen seltenere Manifestationen [50].

### 1.2.1 Geschichtlicher Überblick

Der erste gut dokumentierte Myelom-Fall wurde 1844 von Samuel Solly berichtet [44]. Einige Jahre nach ihm entdeckte Henry Bence Jones ein abnormales Protein im Urin bei Myelomerkrankten, welches nach ihm benannt wurde.

Der Begriff „Multiples Myelom“ wurde 1873 von J. von Rustizky eingeführt, nachdem die damalige Autopsie eines 47 Jahre alten Mannes acht Tumore zeigte, die als „multiple Myelome“ bezeichnet wurden [40]. 1903 berichtete Weber, dass Osteolysen im Röntgen darstellbar sind [76]. Der Chemiker Gerald Edelman erkannte über ein Jahrhundert nach der ersten, guten Myelom-Dokumentation eine chemische Ähnlichkeit zwischen Bence-Jones-Proteinen im Urin und den Immunglobulin-Leichtketten im Serum. Er formulierte einen Zusammenhang zwischen pathologischer Immunglobulinproduktion und der MM-Erkrankung [45]. Mit Einführung der Immunelektrophorese im Jahr 1953 konnten monoklonale Proteine genau bestimmt werden. In den darauffolgenden Jahren verbesserten sich die Therapiemöglichkeiten. Die ersten Erfolge wurden mit Sacrolysin erzielt. 1962 zeigte sich zuerst Melphalan alleine als wirksames Medikament, ein paar Jahre später jedoch erwies sich die Kombinationstherapie aus Melphalan und Prednisolon als erfolgreichere Behandlungsmethode. Zusätzlich zur Chemotherapie wurde im Folgenden auch die Supportivtherapie mit Bisphosphonaten eingeführt

Berenson et al. konnten 1996 in einer Studie den Rückgang von Knochendestruktionen durch Einnahme von einem Bisphosphonat zeigen [8]. Nachdem über 30 Jahre die Melphalan-basierte Therapie beim MM Standard war, wurde 1999 Thalidomid als wirksames Medikament in der Therapie des refraktären Myeloms etabliert [27]. Neben Thalidomid zählen die 2004 und 2007 neu zugelassenen Medikamente Bortezomib und Lenalidomid zu den neuen Arzneimitteln, die die Myelomtherapie grundlegend geändert und signifikant therapeutische Möglichkeiten und Prognose der Patienten verbessert haben. Eine Studie aus dem Jahr 2007 zeigte, dass Rezidivpatienten, die mit diesen Medikamenten behandelt wurden, ein signifikant höheres mittleres

Gesamtüberleben hatten. Diese Medikamente tragen nun entscheidend zur Lebensverlängerung bei [27, 39].

### **1.2.2 Formen des Multiplen Myeloms**

Vom symptomatischen Multiplen Myelom sind die asymptomatischen Formen sowie die gutartige Vorstufe abzugrenzen. Zu ihnen zählen das smouldering multiple myeloma (SMM) und die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). Es handelt sich um Vorstufen maligner Erkrankungen, die durch monoklonale Plasmazellproliferationen im Knochenmark und das Fehlen von Endorganschäden (Osteolysen, Anämie oder Nierenversagen) gekennzeichnet sind [19, 57]. Bei der MGUS liegt der Wert des im Serum nachgewiesenen monoklonalen Proteins bei  $<3$  g/dL und der für die Plasmazellen bei  $<10\%$ . Vom SMM hingegen spricht man, wenn diese Werte höher sind. In beiden Fällen kann es zur Krankheitsprogression und damit zur Entwicklung des Multiplen Myeloms kommen. Beim SMM ist dieses Risiko mit ca. 10-20% der Fälle pro Jahr höher als bei der MGUS [57]. Beide Erkrankungen sollten regelmäßig überwacht werden, müssen aber nicht frühzeitig therapiert werden [41].

### **1.2.3 Das Internationale Staging System**

Man kann das Multiple Myelom in Stadien einteilen und erhält dadurch Informationen über den Fortschritt der Erkrankung. Seit 1975 diente die Einteilung nach Durie und Salmon lange Zeit als Standardklassifikation [Tab. 1] [27, 61]. Die hierbei gebräuchliche Einstufung nach Anzahl der osteolytischen Läsionen ist jedoch von der subjektiv-radiologischen Einschätzung des Betrachters abhängig. Man bemühte sich folglich um eine objektivere, von der Radiologie unabhängige Gliederung [42]. So ist seit 2005 das Internationale Staging System (ISS) in Gebrauch [27]. Es hat derzeit großen prognostischen Wert bei Patienten mit symptomatischer Myelomerkrankung [28]. Hier werden nur die  $\beta$ 2-Mikroglobulin- und Albuminwerte berücksichtigt. Wie auch bei Durie

und Salmon, gibt es beim ISS drei Stadien. Je weiter fortgeschritten das Krankheitsstadium, desto höher der  $\beta$ 2-Mikroglobulin- und desto niedriger der Albuminwert [Tab. 2] [61].

Stadium	Kriterien
Stadium I	Beta-2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin $\geq$ 35 g/l
Stadium II	Beta-2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin < 35 g/l oder Beta-2-Mikroglobulin 3,5 - < 5,5 mg/l
Stadium III	Beta-2-Mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/l

*Tabelle 1: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon [27].*

Stadium I	Stadium II	Stadium III
Normale Knochenstruktur oder solitäre Osteolyse	Weder Stadium I noch Stadium III	Fortgeschrittene Knochenläsionen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG &lt; 50 g/l bzw</li> <li>• IgA &lt; 30 g/l</li> <li>• Leichtketten im Urin &lt; 4 g/24 h</li> <li>• Hb &gt; 10 g/dl</li> <li>• Kalzium &lt; 2,6 mmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG 50-70 g/l bzw.</li> <li>• IgA 30-50 g/l</li> <li>• Leichtketten im Urin 4-12 g/24 h</li> <li>• Hb 8,5-10 g/dl</li> <li>• Kalzium &lt; 3 mmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG &gt; 70 g/l bzw.</li> <li>• IgA &gt; 50 g/l</li> <li>• Leichtketten im Urin &gt; 12 g/24 h</li> <li>• Hb &lt; 8,5 g/dl</li> <li>• Kalzium &gt; 3 mmol/l</li> </ul>
	<b>A:</b> Serumkreatinin < 2 mg/dl  <b>B:</b> Serumkreatinin ≥ 2 mg/dl	

Tabelle 2: Das Internationale Staging System (ISS) [28].

### 1.2.4 Epidemiologie

Das MM macht 1% aller Krebserkrankungen aus und tritt am häufigsten im hohen Lebensalter auf. So sind die Patienten in 99% der Fälle über 40 Jahre alt [1, 53]. Männer sind häufiger von der Krankheit betroffen als Frauen. Die jährliche Inzidenzrate beträgt 1,7 pro 100.000 Einwohner bei Männern und 1,2 bei Frauen [7]. Die Krebsstatistik der „American Cancer Society“ aus dem Jahr 2013 zeigte, dass sich die 5-Jahres-Überlebensrate aller Rassen in den USA von 1975 bis 2008 verbessert hat. Lag sie in den Jahren von 1975 bis 1977

noch bei 25%, befand sich der Wert von 2002 bis 2008 bei durchschnittlich 43%. Es ist auch ersichtlich, dass der afroamerikanische Anteil der Bevölkerung von der Erkrankung häufiger betroffen ist als der weiße [65]. Beim internationalen Vergleich sind Afroamerikaner am häufigsten erkrankt, gefolgt von Maoris, Hawaiianern, israelischen Juden, Nordeuropäern, US-Amerikanern und weißen Kanadiern [53]. Im Jahr 2013 lag die Anzahl der geschätzten Neuerkrankungen in den USA bei 22.350 bei beiden Geschlechtern [65].

### **1.2.5 Pathogenese und Diagnostik**

Das Multiple Myelom ist durch die Infiltration antikörperproduzierender Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet [30]. Es kommt zu Proliferationen maligner Plasmazellklone und zum Anstieg monoklonaler Immunglobuline im Serum oder Urin [43]. Dabei handelt es sich um Paraproteine der Antikörperklassen IgG, IgA, IgM, IgD und IgE. Wenn die sezernierten Proteine nur aus leichten Ketten vom Typ *kappa* ( $\kappa$ ) oder *lambda* ( $\lambda$ ) bestehen, spricht man vom Bence-Jones-Typ [27]. Mit rund 34% kommt IgG *kappa* am häufigsten vor, gefolgt von IgG *lambda*. IgM (*kappa und lambda*) wird hingegen eher selten diagnostiziert [Tab. 3] [61].

Paraprotein-Typen	Häufigkeit
IgG <i>kappa</i>	34%
IgG <i>lambda</i>	18%
IgA <i>kappa</i>	13%
IgA <i>lambda</i>	8%
IgD ( <i>kappa</i> und <i>lambda</i> )	ca.1%
IgM ( <i>kappa</i> und <i>lambda</i> )	ca.0,5%
<i>kappa</i> Leichtketten	9%
<i>lambda</i> Leichtketten	7%
Biklonale Myelome	2%
Asekretorisches Myelom	7%
IgG Kappa	34%

Tabelle 3: Häufigkeit der verschiedenen Paraprotein-Typen [61].

Für die Reifung von B-Zellen zu Immunglobulin produzierenden Plasmazellen wird Interleukin-6 (IL-6) benötigt. Die Tumorzellen exprimieren einen IL-6-Rezeptor-Komplex und reagieren damit auf die IL-6-Produktion in der Mikroumgebung des Tumors. Diese kommt durch den Haftkontakt zwischen Myelom- und Stromazellen zustande. Stromazellen produzieren daraufhin Interleukin-6 [4]. Neben der Reifung von B- zu Plasmazellen ist IL-6 ein Wachstumsfaktor für Myelomzellen. Das Zytokin verhindert den programmierten Zelltod der Zellen und fördert deren Proliferation [27]. Das MM kann neu auftreten oder sich aus einer asymptomatischen Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) entwickeln [30]. Für die Malignität sind auch molekulargenetische Veränderungen verantwortlich. Es kann zu Chromosomenanomalien kommen, sowohl beim MM, als auch bei der MGUS. Auf Basis dieser Veränderungen unterscheidet man zwei Gruppen: das hyperploide Myelom und das nicht-hyperploide Myelom.

In der Gruppe der nicht-hyperploiden Myelome kommt es häufiger zu IgH-Translokationen (Schwerkettentranslokationen) unter Mitbeteiligung der drei Haupt-IgH-Translokationen  $t(11;14)(q13;q3.2)$ ,  $t(4;14)(p16;q32)$  und  $t(14;16)(q32;q23)$ . Es handelt sich um sekundäre Translokationen, die auch bei extramedullären Myelomen und Plasmazell-Leukämien stattfinden. Bei der B-Zell-14q32-Translokation hingegen liegt eine primäre Veränderung vor. Der Übergang von der asymptotischen MGUS in das symptomatische MM ist durch eine Häufung dieser sekundären Verlagerungen geprägt [25, 27]. In den Plasmazellen der an MGUS erkrankten Patienten konnte man eine Hochregulation von Transkriptionsfaktoren finden, bei Myelompatienten wurden diese nicht entdeckt [55]. Die Gruppe der hyperploiden Myelome ist durch Trisomien und einen indolenteren Verlauf gekennzeichnet. In den wenigsten Untersuchungen finden sich hier primäre Translokationen. Wie bereits erwähnt, zeigt das MM eher uncharakteristische klinische Symptome, wie Schmerzen, Müdigkeit und Knochenbrüche, und wird deswegen meist zu spät diagnostiziert. Im Durchschnitt vergeht zwischen dem ersten Auftreten dieser Beschwerden und der Diagnosestellung ein halbes Jahr [5].

Neben den üblichen Untersuchungsstandards, wie der Anamnese und klinischen Untersuchungen, sollte auch eine ausführliche Labordiagnostik durchgeführt und das Knochenmark durch Entnahme von Probebiopsien untersucht werden [25, 42]. Die empfohlenen Laborerhebungen bei Verdacht auf ein MM beinhalten: Blutbild, Nierenretentionsparameter, Elektrolyte, Gesamteiweiß, Albumin, Serumelektrophorese,  $\beta$ 2-Mikroglobulin im Serum, Blutausstrich, quantitative Immunglobuline, Immunfixationselektrophorese im Serum, freie Leichtketten, Urinelektrophorese und Immunfixationselektrophorese im Spontanurin sowie Gesamteiweiß und Leichtkettenausscheidung im 24-h Sammelurin [66]. Zur Beurteilung des Knochenstatus bedient man sich der Projektionsradiographie, hauptsächlich jedoch der Ganzkörperknochen-Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie (MRT) [27]. Die Diagnose des Multiplen Myeloms kann gestellt werden, wenn folgende drei Kriterien vorliegen [24]:

1. 10% Plasmazellklone im Knochenmark und/oder das Vorliegen eines Plasmozytoms (durch Biopsie nachgewiesen)
2. Erhöhte Synthese monoklonaler Proteine im Serum oder Urin
3. Endorganschäden nach den CRAB-Kriterien:
  - [C] : Erhöhung des Serumcalciums
  - [R] : Niereninsuffizienz
  - [A] : Anämie
  - [B] : Osteolysen/Osteoporose [24]

Im November 2014 wurden die bestehenden CRAB-Kriterien von der „International myeloma working group“ (IMWG) um validierte Biomarker als Kriterium erweitert:

- FLC-Ratio  $\geq 100$
- Plasmazellen im Knochenmark  $\geq 60\%$
- $>1$  fokale Läsion (MRT)

Demnach genügt neben dem histologischen Befund einer oder mehrere der Biomarker als neues Diagnosekriterium des MM.

In den bisher geltenden CRAB-Kriterien schloss man asymptomatische Patienten aufgrund fehlender klinischer Manifestationen nicht ein. Durch die Erweiterung der Kriterien werden nun auch diejenigen Erkrankten als behandlungsbedürftig eingestuft, deren Krankheitsstadium innerhalb der ersten zwei Folgejahre mit hoher Wahrscheinlichkeit progredieren würde (Hochrisikogruppe). Durch eine frühzeitige Therapie können bei diesem Patientenkollektiv Endorganschäden verhindert werden. Zudem erhöht diese frühe medikamentöse Intervention die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten. Die IMWG empfiehlt die Erweiterung dieser Kriterien für den klinischen Alltag [49] [58].

### **1.3 Knochenerkrankung („bone disease“)**

Ein charakteristisches Merkmal der Knochenerkrankung bei Myelompatienten ist die osteolytische Knochendestruktion ohne Knochenneubildung. Klinische Symptome sind Knochenschmerz, Frakturen, Nervenkompressionssyndrom oder Hyperkalzämie. So haben Knochenkomplikationen, die durch das MM ausgelöst werden, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen [60]. 15% der Patienten zeigen bei Diagnosestellung eine pathologische Fraktur, und bei 60% tritt diese während des Krankheitsverlaufs auf [46]. Im Gegensatz zu anderen, im Knochen metastasierenden Krebsarten folgt beim MM auf die Knochenzerstörung keine reaktive Knochenneubildung.

Die Destruktion wird durch Osteoklasten vermittelt. Sowohl Myelomzellen als auch Knochenmarkstromazellen erhöhen die Osteoklastenbildung. Der knochenzerstörende Prozess setzt Faktoren frei, die das Wachstum und Überleben von Myelomzellen erhöhen. Folglich besteht eine symbiotische Beziehung zwischen Knochendestruktion und erhöhtem Wachstum der Myelomzellen [60]. Zudem hemmen die Tumorzellen die Differenzierung von Osteoblastenvorstufen, was zu einem fehlerhaften Knochenumbau durch die Abnahme von osteogenen Markern, wie alkalischer Phosphatase, Osteocalcin

und Kollagen Typ I, führt [16]. Beim gesunden Menschen arbeiten Osteoklasten- und Osteoblastenfunktion im physiologischen Gleichgewicht, es findet eine balancierte Knochenresorption [Abb. 1] statt [56].

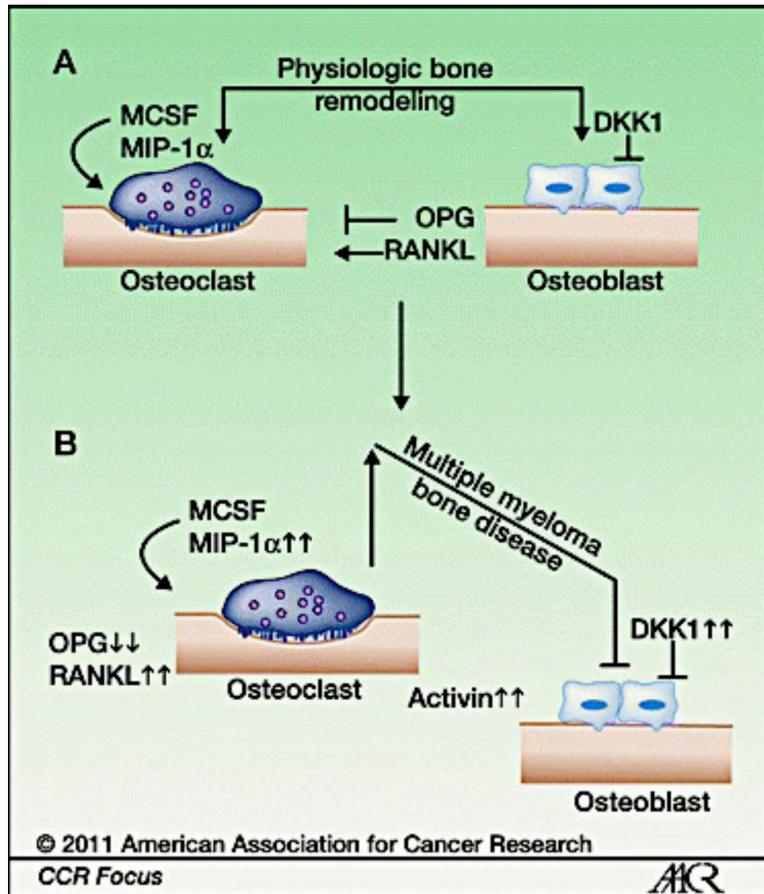


Abbildung 1: Knochenumbau unter physiologischen Bedingungen (A) und beim Myelompatienten (B).

Abbildung 1, Teil A: Die Osteoklasten und Osteoblasten arbeiten im Gleichgewicht unter Aufrechterhaltung einer Balance zwischen Knochenaufbau und -abbau.

Abbildung 1, Teil B: Hier ist die Osteoklasten-Osteoblastenachse im Ungleichgewicht. Durch vermehrte RANKL- und verminderte OPG-Produktion wird die Osteoklastogenese gefördert. Die Osteoblastogenese hingegen wird durch Proteine wie DKK-1 gehemmt. Dadurch werden Knochenresorptionen begünstigt und Neubildungen unterdrückt. Dies führt zu Osteolysen [56].

Eine Balanceverschiebung findet man häufig in der Mikroumgebung des Tumors. Hier ist die Zahl der Osteoklasten stärker aktiviert durch die Fehlregulation von drei Zytokinen der TNF-Familie: RANK, RANKL und OPG [Abb. 2] [63].

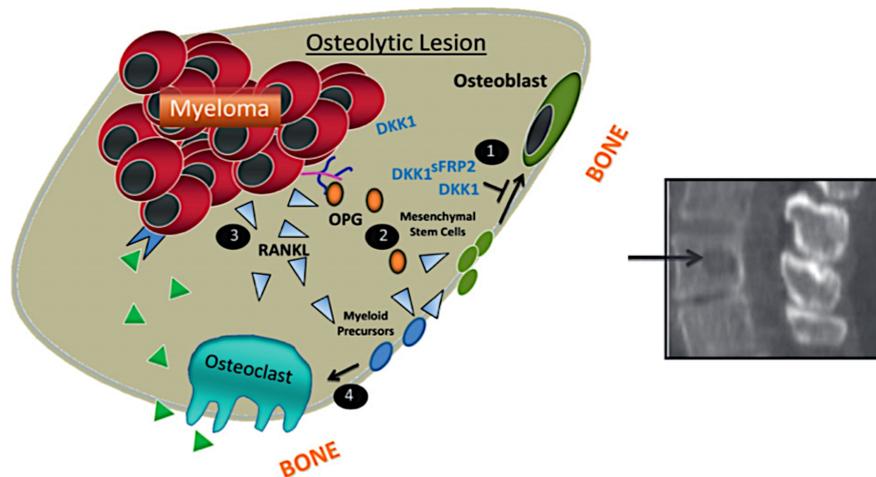


Abbildung 2: Das RANK/RANKL/OPG-System.

(Abbildung 2, Teil 1:) Die Myelomzellen sezernieren DKK-1 und FRP2, die den Wnt-Signalweg hemmen und somit auch die Osteoblastogenese. Der Wnt-Signalweg ist ein Signaltransduktionsweg, durch den die Zellen auf äußere Signale reagieren können. (Abbildung 2, Teil 2:) Die RANKL-Expression (blaue Dreiecke) auf der Oberfläche von Osteoblasten und Stromazellen wird erhöht, während die OPG-Expression (orangene Kreise) gehemmt wird. OPG bindet an Syndecan-1 an der Oberfläche von Myelomzellen und wird dadurch blockiert. (Abbildung 2, Teil 3:) Myelomzellen sezernieren hohe Konzentrationen an RANKL. (Abbildung 2, Teil 4:) Dies führt zu einer erhöhten Differenzierung myeloischer Vorläuferzellen zu Osteoklasten. Sobald diese reif sind, bauen sie Knochen ab und sezernieren Faktoren (grüne Dreiecke), die das Myelomwachstum fördern. Letztendlich führt dies zu radiologisch sichtbaren, osteolytischen Läsionen im Knochen [63].

## **1.4 Radiologische Methoden zur Diagnostik des Multiplen Myeloms**

### **1.4.1 Übersicht und Durie/Salmon-PLUS-Staging**

Zur radiologischen Darstellung des MM verwendete man jahrzehntelang ausschließlich die Radiographie. Ab 1975 erfolgte eine Stadieneinteilung des MM, wie oben beschrieben, nach dem Durie/Salmon Staging System. Hierbei wird der Röntgen-Skelettstatus beurteilt [6, 22, 77]. Die Einführung moderner bildgebender Verfahren wie der Computertomographie (CT), der Magnetresonanztomographie (MRT) sowie der FDG-Positronen-Emissionstomographie (FDG-PET) erforderte jedoch die Entwicklung eines neuen Staging-Systems [22]. So war der Nachfolger des gängigen Systems das Durie/Salmon PLUS Staging-System, das eine differenzierte Einteilung erlaubt. Es unterteilt ebenfalls in drei Stadien und ermöglicht, zwischen den Folgen der Tumorbelastung und anderen prognostischen Faktoren zu unterscheiden. Zudem erlaubt es eine bessere Einstufung im frühen Stadium der Erkrankung [Tab. 4] [22, 64].

Stadium	Durie/Salmon-PLUS-Klassifikation (Neue Bildgebung: MRT und/oder FDG-PET)
IA	maximal einzelner Myelomherd
IB	< 5 fokale Läsionen oder geringe diffuse Infiltration
IIA/B	5-20 fokale Läsionen oder moderate diffuse Infiltrationen
IIIA/B	> 20 fokale Läsionen oder schwerer diffuser Befall
A: Serumkreatinin < 2,0 mg/dl; keine extramedulläre Erkrankung B: Serumkreatinin ≥ 2,0 mg/dl; extramedullärer Befall	

*Tabelle 4: Durie/Salmon-PLUS-Klassifikation [24].*

Hillengas et al. empfehlen bei Verdacht auf MGUS und ein symptomatisches Myelom die MRT und die CT zur Diagnostik anzuwenden. Die PET hingegen kommt aufgrund der fehlenden Kostenübernahme durch die Kostenträger seltener zum Einsatz.

Im Folgenden wird näher auf die einzelnen Techniken zur Bildgebung eingegangen [31].

### 1.4.2 Konventionelles Röntgen

Lange Zeit war das konventionelle Röntgen (Projektionsradiographie) des appendikularen und axialen Skeletts sowie des Schädels das radiologisch

maßgebliche Verfahren zur Darstellung des Multiplen Myeloms [59]. So wurden Knochenveränderungen bisher hauptsächlich mit Hilfe der Radiographie dokumentiert. Die Sensitivität ist jedoch eine geringere im Vergleich zur Magnetresonanztomographie oder der Computertomographie [27]. Die Untersuchungen des Skeletts erfolgen beim konventionellen Röntgen nach dem „Pariser Schema“, bei dem die Größe der Osteolysen in die Beurteilung des Krankheitsstadiums eingeht [31]. Man weiß heute, dass Läsionen im appendikularen Skelett sowohl von der Radiographie als auch von der Computertomographie gut erfasst werden. Sind jedoch das axiale Skelett, der Brustkorb oder der Schädel betroffen, dann werden diese Läsionen besser in der CT dargestellt. Hier sind die Bilder überlagerungsfrei, im Gegensatz zu den planaren Darstellungen des konventionellen Röntgens [33]. Ein Nachteil der Standardcomputertomographie gegenüber dem konventionellen Röntgen ist die gering erhöhte Strahlenbelastung, die jedoch durch die angewandte „low-dose“-Technik nur noch das ca. 2-fache der konventionellen Radiographie beträgt. Bei der Radiographie ist die Zerstörung des Knochens erst ab einer Demineralisation von 40 - 60%, ein diffuser Befall der Wirbelkörper hingegen gar nicht erkennbar [31, 59]. Nach wie vor ist die konventionelle Röntgendiagnostik der Goldstandard zur Darstellung von Knochenveränderungen, allerdings wird sie zunehmend durch die Ganzkörper-Niedrigdosis-Computertomographie abgelöst.

### **1.4.3 Computertomographie**

Mit Hilfe der Computertomographie (CT) lassen sich Frakturen, osteolytische Läsionen und Weichteilraumforderungen leichter erkennen, wodurch eine bessere Einschätzung der Instabilität und des Frakturrisikos möglich ist [31]. Horger et al. zeigten in einer Studie aus dem Jahr 2005, dass die Multidetektor-Computertomographie in Niedrigdosis-Technik eine Alternative zur Beurteilung von lytischen Veränderungen und Frakturen im Vergleich zum konventionellen Röntgen ist [33]. Kleine Osteolysen werden mit Hilfe der Computertomographie besser dargestellt und man erreicht eine exaktere und schnellere

Rekonstruktion des zu untersuchenden Bereiches. Auch extramedulläre Läsionen sind deutlicher erkennbar [72]. Sowohl Sklerosen im Allgemeinen als auch durch medikamentöse Behandlungen induzierte Sklerosen können gut dargestellt werden [64]. Die CT liefert mittlerweile mehr Informationen über die Krankheitsaktivität als konventionelle Darstellungen [32]. Im Vergleich zur Radiographie sind die Patienten bei der CT einer 1,5- bis 3-mal höheren Strahlenbelastung ausgesetzt [72]. Das Myelomzentrum in Tübingen führte im Juni 2002 die Ganzkörper-Bildgebung in Niedrigdosis-Technik durch Multidetektor-Computertomographie (whole-body low-dose-multidetector CT, wb-ld-MDCT) ein und ersetzte dadurch die Radiographie zur Beurteilung der durch das Myelom verursachten Knochenerkrankung [64]. Bei der Niedrigdosis-Computertomographie ist die Strahlenbelastung in etwa so hoch wie beim Röntgen. Sie liegt bei 4 - 5 mSv [6].

#### **1.4.4 Magnetresonanztomographie**

Auch die Magnetresonanztomographie (MRT) hat Vorteile in der Diagnostik und kann, beispielsweise, das Knochenmark präzise abbilden [20]. Dies ermöglicht eine leichtere Unterscheidung zwischen gesundem und befallenem Knochenmark.

Das Achsenskelett, extramedulläre Läsionen, Einengungen des Spinalkanals oder auch Nervenkompressionen werden sehr exakt dargestellt. Zudem ermöglicht die MRT die Visualisierung von anderen, mit dem MM einhergehenden Erkrankungen wie der Amyloidose. Im Vergleich zum konventionellen Röntgen ist die Sensitivität auch hier eine höhere [72]. Ebenso wie die CT, kann auch die MRT mineralisierten Knochen gut wiedergeben. Die Beurteilung der Mineralisation und auch der Statik sollte jedoch stets im CT erfolgen.

Die Gabe eines Kontrastmittels erfolgt hauptsächlich zur Nachuntersuchung und aus differentialdiagnostischen Gründen, nicht zur Sicherung der Hauptdiagnose.

Da beim MRT-Gerät keine Röntgenstrahlen erzeugt werden, sind die Patienten

keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Sobald Läsionen ersichtlich sind, sollten jedoch Bildgebungsverfahren mit ionisierenden Strahlen, wie die CT, zum Einsatz kommen [27, 31].

#### **1.4.5 Positronen-Emissions-Tomographie**

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit Fluor-18 markierter Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) ist eine dreidimensionale, non-invasive Technik zur Bildgebung [10]. In der Regel wird die PET als Ganzkörper-PET/CT angewandt, da beim MM die Darstellung des Skeletts von Bedeutung ist. Zwei Faktoren sind entscheidend, um eine Infiltration im PET sehen zu können: die zelluläre Aufnahme rate und die Tumorzell dichte. Zudem wird im PET ein großer Myelombefall eher erkannt als ein kleiner.

In Bezug auf die Bildgebungseigenschaften der einzelnen Techniken haben Ganzkörper-MRT und PET in etwa die gleiche Sensitivität. Routinemäßig wird diese Technik jedoch zur Diagnostik des MM nicht angewandt, unter anderem wegen zu hoher Kosten und der fehlenden Verfügbarkeit an vielen Kliniken [31].

### **1.5 Therapie des Multiplen Myeloms**

#### **1.5.1 Behandlung des MM im Wandel**

Das MM ist heute noch eine unheilbare Krankheit, die eine langfristige Überwachung benötigt.

Allein im Jahr 2012 starben in den USA ca. 15% aller Betroffenen an der Erkrankung. 50 Jahre zuvor verlängerte bereits das Aufkommen neuer Medikamente, wie Melphalan und Prednison, sowie neuer Therapiemöglichkeiten (Hochdosistherapie gefolgt von Stammzelltransplantation) das mediane Überleben auf zwei bis fünf Jahre [54, 67].

Bergsagel et al. beobachteten 1965 bei einem Drittel ihrer Patienten unter Melphalan-Medikation einen Rückgang der Krankheitszeichen (Remission).

Ein paar Jahre nach Veröffentlichung dieser Ergebnisse erkannte man, dass hohe Glukokortikoidmengen eine Remission bei Patienten mit refraktärem und rezidivierendem MM veranlassten, und 1969 stellten Alexanian et al. fest, dass eine Kombinationstherapie aus Melphalan und Prednisolon bessere Remissionsergebnisse erzielte als Melphalan alleine [2, 9, 62]. Jedoch war eine komplette Remission damals nicht möglich. Ziel alleine war es nicht, zu heilen, sondern die Krankheit so gut wie möglich kontrollieren zu können und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Berenson et al. beschrieben etwas später die Wirksamkeit von Pamidronat, einem Wirkstoff aus der Gruppe der Bisphosphonate, der die skelettalen Komplikationen bei monatlicher Infusion bereits signifikant reduzierte [8]. 1999 wurden Thalidomid und das erste nicht-myeloablative mini-allogene Transplantat eingeführt, zusammen mit einigen neuen Medikamenten, die den biologischen Weg der Krankheit ins Visier nahmen [67].

Zunehmende Erkenntnisse zur Rolle des Knochenmarks in Zusammenhang mit Wachstum, Überleben und der Medikamentenresistenz der MM-Zellen sowie die Entwicklung neuer Wirkstoffe, die die Resistenz der Zellen bezwingen sollten, haben das Behandlungsvorgehen bei der Therapie des Myeloms in der darauffolgenden Zeit verändert. Insbesondere der Proteasominhibitor Bortezomib und die immunmodulatorischen Medikamente Thalidomid und Lenalidomid bildeten sowohl bei neu diagnostiziertem, rezidivierendem oder refraktärem MM als auch bei der Erhaltungstherapie in den letzten zehn Jahren ein Fundament für neue Behandlungsmethoden.

In Kombination mit anderen Wirkstoffen zeigen sie hervorragende Ergebnisse in Bezug auf Ansprechrate, komplette Remission, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Das mediane Überleben stieg daraufhin auf über sieben Jahre und verbesserte die Behandlungsmöglichkeiten des MM [54, 67].

Die Ergebnisse, die man durch unterschiedliche Kombinationsmöglichkeiten erhielt, waren bemerkenswert und schufen eine neue Art und Weise der Betrachtung in Bezug auf die Behandlung: Man setzte sich bevorzugt eine potenzielle Heilung zum Ziel, nicht die Kontrolle der Erkrankung [67].

## 1.5.2 Therapieprinzipien

Für die Behandlung des MM gibt es gegenwärtig keine kurative Therapie. Im letzten Jahrzehnt hat sich jedoch das Gesamtüberleben der Myelompatienten durch Entwicklung neuer Therapieansätze und den vermehrten Einsatz autologer Stammzelltransplantationen verbessert. Daten der Mayo-Klinik zeigten, dass sich die Überlebensrate nach 2000 um 50% erhöht hat im Vergleich zu den vorherigen Jahren [52]. Der Behandlungsansatz bei Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom bis zum Alter von 70 Jahren basiert in Deutschland auf der Hochdosistherapie (HDT) mit Melphalan ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) und einer anschließenden autologen Blutstammzelltransplantation (high-dose therapy with autologous stem-cell transplantation, HDT-ASCT).

Bei dieser konventionellen Therapie gilt es, ein bestmögliches Ansprechen bei minimaler Toxizität der Präparate zu erreichen. Um die richtige Behandlungsmethodik zu wählen, spielen Faktoren wie Alter des Patienten, Begleiterkrankungen, Eigenschaften des Tumors und Verfügbarkeit sowie Kostenerstattung eine Rolle [27, 52, 67].

Die Wahl der richtigen Induktionstherapie zur Tumorreduktion hängt von dem Risikostatus und anderen klinischen Parametern ab. Besonders Bortezomib-haltige Kombinationen zeigen gute Ergebnisse und werden sowohl in Deutschland als auch in Europa eingesetzt. Alternativ dazu dienen immunmodulatorische Substanzen wie Lenalidomid und Thalidomid [27, 52]. Eine Erhaltungstherapie gibt die Möglichkeit, Erfolge vorangegangener Therapien aufrechtzuerhalten und eine Tumorprogression zu verhindern [47].

Die früher angewandten Maßnahmen wie Chemotherapie, Interferon- $\alpha$  oder Steroide konnten sich wegen starker Nebenwirkungen sowie dem Aufkommen neuer Substanzen nicht durchsetzen.

Bei Patienten mit zytogenetischem Standardrisiko wurde Thalidomid als Erhaltungstherapiemaßnahme eingesetzt. Lenalidomid führte bei Patienten nach autologer Transplantation zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und in  $\frac{2}{3}$  der Studien zeigte sich ein verlängertes Gesamtüberleben. Derzeit gibt es jedoch keine EU-Zulassung für dieses

Medikament zur Erhaltungstherapie. Bortezomib vertieft das Ansprechen und erhöht das PFS, ist aber aufgrund fehlender Studien hierfür nicht ausreichend erforscht [79].

Im Falle eines Rezidivs gilt es, eine Rezidivtherapie einzuleiten. Für die Rezidivtherapie eignen sich die neuen Substanzen wie Lenalidomid, Thalidomid, Bortezomib oder deren unterschiedliche Kombinationen. In den letzten 2 Jahren wurden darüber hinaus Pomalidomid und Panobinostat für die Rezidivbehandlung des MM zugelassen. Auch Chemotherapie, auto-SZT oder allo-SZT können angewandt werden [27, 36].

### **1.5.3 Bisphosphonate**

Osteolytische Läsionen und die damit verbundenen skelettbezogenen Ereignisse wie pathologische Frakturen sind die häufigsten Komplikationen beim Multiplen Myelom [71]. Bisphosphonate zeigen sich hierbei sehr wirksam zur Hemmung der Osteoklastenaktivität und zur Verstärkung der Osteoklastenapoptose. Dadurch reduzieren sie pathologische Frakturen und Knochenschmerzen. In älteren Studien wurde zudem ein Antitumoreffekt von Bisphosphonaten diskutiert [27, 51].

Die Bisphosphonattherapie ist beim symptomatischen Myelom mit Osteolysen oder Osteopenie indiziert und sollte hauptsächlich intravenös verabreicht werden.

Vermeint wurde eine Osteonekrose des Kiefers (ONJ) in Zusammenhang mit Bisphosphonaten beschrieben. Vor Therapiebeginn empfiehlt sich daher ein Besuch beim Zahnarzt mit einer sorgfältigen Sanierung des Mund-Zahnhalteapparates, um das Risiko einer Nekrose zu minimieren. Eine antibiotische Abschirmung, das Vermeiden elektiver Eingriffe sowie möglichst atraumatische Operationen sind in diesem Zusammenhang ebenso zu berücksichtigen [27].

#### 1.5.4 Responsedefinitionen des MM

Die im Jahr 2006 von der International Myeloma Working Group (IMWG) eingeführten Responsekriterien sollen einzelne Therapien beurteilen und den Vergleich verschiedener Therapiemethoden ermöglichen. Die Stadien sind folgendermaßen eingeteilt:

***stringent Complete Response (sCR):*** Zusätzlich zu den genannten Kriterien bei der CR liegt eine sCR dann vor, wenn keine klonalen Plasmazellen im Knochenmark durch die Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz nachgewiesen werden können. Auch bei einer normalisierten freien Leichtketten-Ratio befindet sich der Patient im sCR-Stadium.

***Complete Response (CR):*** Bei der kompletten Remission kann weder im Serum noch im Urin ein Paraprotein festgestellt werden. Es dürfen nicht mehr als 5% Plasmazellen im Knochenmark zu finden sein und es liegen keine Weichteilinfiltrationen vor.

***Very Good Partial Response (VGPR):*** Beim sehr guten partiellen Ansprechen hat das M-Protein im Serum um 90% abgenommen und darf nicht in der Elektrophorese, aber in der Immunfixation nachgewiesen werden.

***Partial Response (PR):*** Von einer partiellen Remission spricht man, wenn das monoklonale Protein im Urin um 90% oder im Serum um 50% abgenommen hat.

***Stable Disease (SD):*** Bei einer stabilen Erkrankung trifft keines der genannten Kriterien zu.

***Progressive Disease (PD):*** Hierbei handelt es sich um ein Rezidiv. Dieses ist bei 25% mehr Plasmazellen im Knochenmark oder dem Aufkommen neuer Knochenläsionen oder extramedullärer Herde erreicht. Auch ein Anstieg des M-Proteins um 25% und der Nachweis von 0,5 g/dl im Serum oder 200 mg/24h im Urin zeugen von einem Rezidiv [23].

### 1.5.5 IMiDs-Immunmodulatorische Derivate

Durch Zunahme der Gesamtüberlebenszeit bei Myelompatienten gewannen neue Therapieformen wie Proteasom-inhibitoren (Bortezomib) oder Immunmodulatoren (Lenalidomid, Thalidomid, Pomalidomid) zunehmend an Bedeutung. Insbesondere die immunmodulatorischen Derivate Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid zeigten eine verbesserte Wirksamkeit und eine geringere Toxizität [48].

Lenalidomid (Revlimid®) ist ein Thalidomid-Derivat, das durch Modifikation der chemischen Struktur von Thalidomid verbessert wurde. Dies erlaubt eine deutlich höhere Aktivität bei gleichzeitig weniger starken Nebenwirkungen.

Durch antiangiogene Eigenschaften und Beeinträchtigung der humoralen und zellulären Teile des Immunsystems zeigt es einen sehr vielseitigen Wirkungsmechanismus.

Auf hämatologische Erkrankungen wirkt es durch direkte Zytotoxizität und durch indirekten Einfluss auf die Tumormunität. Es hemmt die Produktion entzündungsfördernder Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12 und erhöht die Produktion des antiinflammatorischen Zytokins IL-10. Interleukin 6, beispielsweise, hemmt die Apoptose maligner Myelomzellen und fördert deren Proliferation. Dieser Mechanismus wird durch Lenalidomid unterbunden. Auch der Abbau der TNF- $\alpha$ -mRNA wird durch die Einnahme von Lenalidomid erhöht.

Lenalidomid aktiviert zudem die klonale T-Zell-Proliferation und moduliert die NK-Zell-Funktion. Dies führt zu einer verbesserten Immunität gegen Tumorzellen. Des Weiteren wird durch die antiangiogene Wirkung der IMiDs die Gefäßneubildung und -versorgung in Tumoren eingeschränkt. Durch Modulation der Zellzykluskontrolle wirkt Lenalidomid direkt am Tumor. Es reguliert den Cyclin-dependent-kinase (CDK)-Inhibitor p21-waf-1, der die Aktivität der CDKs steuert, nach oben und wirkt zudem direkt auf die Apoptose der MM-Zellen [37].

Obwohl bekannt ist, dass Lenalidomid antitumorale und immunmodulatorische Effekte zeigt, ist die Beteiligung der Lenalidomid-induzierten Immunstimulation in Bezug auf die Therapieresponse bis heute unklar [38] [35].

In zwei großen, parallel laufenden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien - MM-009 und MM-010 - wurde bei Patienten mit rezidivierendem oder therapierefraktärem Myelom die Kombinationstherapie von Lenalidomid/Dexamethason (MM-009) mit Placebo/Dexamethason (MM-010) verglichen. Die Patientengruppe mit Lenalidomid/Dexamethason zeigte im Vergleich zur Placebo/Dexamethason-Gruppe eine bessere Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) (60,6% versus 21,9%) und eine verbesserte CR (15,0% versus 2,0%). Zudem waren die mediane Zeit bis zur Progression (13,4 Monate versus 4,6 Monate) und die mediane Dauer des Ansprechens (15,8 Monate versus 7 Monate) kürzer. Das mediane Gesamtüberleben (overall survival, OS) lag bei der Lenalidomid/Dexamethason-Gruppe bei 38 Monaten, die Placebo/Dexamethason-Gruppe zeigte hingegen ein medianes Gesamtüberleben von 31,6 Monaten [18].

Lenalidomid erhielt am 29. Juni 2006 die Zulassung von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Myelom in Kombination mit Dexamethason. Ein Jahr später genehmigte die europäische Arzneimittelagentur Lenalidomid bei gleicher Indikationsstellung [14].

Im Februar 2015 erweiterte die FDA die Indikation für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason für Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom aufgrund der Ergebnisse randomisierter, offener Phase-III-Studien. Eine dieser Studien war die FIRST-Studie. Sie schloss 1623 Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom, die nicht transplantierbar waren, mit ein. Man verabreichte 18 Zyklen Lenalidomid mit Dexamethason (RD-Arm) und verglich hierzu die Gabe für 18 Monate von Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT-Arm). Der primäre Endpunkt der Studie, das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS), war signifikant länger bei den Patienten des RD-Arms im Vergleich zum MPT-Arm (25,5 Monate versus 21,2 Monate). Auch das mediane Gesamtüberleben (overall survival, OS) der Patienten, die kontinuierlich mit RD behandelt wurden, war länger als das der MPT-Patienten

(58,9 Monate versus 48,5 Monate) [17] [13].

Trotz des positiven Einflusses der neuen Therapeutika auf die Gesamtüberlebenszeit ist jedoch bis heute keine Heilung des Multiplen Myeloms möglich [48].

## **1.6 Aktuelle Fragestellung**

Während man früher zur Darstellung des Skelettsystems Röntgenaufnahmen nach dem „Pariser Schema“ (Schädel, Achsenskelett, Becken, Rippen thoraces, Humeri und Femura beidseits) mittels konventioneller Projektionsradiographie anfertigte, ermöglicht heutzutage die niedrig-dosierte Computertomographie aufgrund der höheren Auflösung eine verbesserte Detektion knöcherner Veränderungen.

Mit dieser Arbeit wurden die morphologischen Manifestationen der Myelomerkrankung mit Hilfe niedrig-dosierter Computertomographie bei Patienten unter Lenalidomidtherapie zu Beginn, unter laufender immunmodulatorischer Therapie und nach Therapieende in Bezug auf medulläre, extramedulläre und osteolytische Veränderungen erfasst. Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag insbesondere auf der Detektion und Dokumentation von Sklerosen unter stattgehabter Lenalidomidtherapie und der Fragestellung eines Einflusses von Lenalidomid auf diese Sklerosen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Seit 2002 werden in der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen Patienten mit MM routinemäßig mit Hilfe der Ganzkörper-Multidetektor-Computertomographie in Niedrigdosis-Technik (wb-Id-MDCT) untersucht. Das konventionelle Röntgen wurde dadurch zur Diagnostik ersetzt (siehe oben).

Für die Studie wurden 66 Patienten mit symptomatisch rezidivierendem und erstdiagnostiziertem Multiplem Myelom zur retrospektiven Untersuchung herangezogen. 39 (59,09%) Personen waren männlich und 27 (40,91%) weiblich.

Nach der Immunoglobulinart, die sezerniert wird, werden verschiedene Klassen eingeteilt. So hatten 38 (57,6%) der 66 Patienten ein IgG-Myelom, 17 (25,8%) ein IgA-Myelom, neun (13,6%) ein Myelom vom Bence-Jones-Typ (Leichtkettenmyelom) - davon waren fünf vom *kappa*-Typ und vier vom *lambda*-Typ. Das seltene asekretorische Myelom wurde bei zwei Patienten (3%) diagnostiziert.

Die Daten stammen aus den Krankenakten der Jahre 2007 - 2011. Zu dieser Zeit befanden sich alle Erkrankten unter Lenalidomidtherapie am Universitätsklinikum Tübingen in der Abteilung für Onkologie und Hämatologie der Inneren Medizin II und es wurden während des Beobachtungszeitraums ein bis sechs Computertomographien durchgeführt. Bei fünf der 66 Patienten lag vor Therapiebeginn keine CT vor. Die Anzahl der Lenalidomid-Zyklen, die jeder Patient erhielt, lag bei mindestens zwei.

Neben der Durchführung mehrerer computertomographischer Untersuchungen (wb-Id-MDCT) der radiologischen Abteilung wurden die Laborwerte der Patienten erfasst. So kam es zu regelmäßigen Verlaufskontrollen. Die Untersuchungen stellten den Ansatz zur Ermittlung des Ansprechens der Knochenerkrankung auf die immunmodulatorische Therapie dar.

Zur tabellarischen Darstellung und Unterscheidung evaluierte man zudem

Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Paraprotein-Typ der Patienten sowie Therapiestart, Therapieende, Zyklenzahl, Zeitpunkt des besten therapeutischen Ansprechens und zugehöriges Response-Kriterium.

Die Behandlung mit Bisphosphonaten wurde gemäß der gültigen Richtlinien der Abteilung für Hämatologie und Onkologie bei jedem Patienten mit ossären Destruktionen ohne Kontraindikation durchgeführt.

## **2.2 Laborwerte**

Bei jedem Myelom-Patienten wurden regelmäßig die Laborwerte des MM evaluiert. Untersucht wurden die monoklonalen Proteinwerte im Urin und im Serum sowie neu aufgetretene Destruktionen und medulläre Manifestationen (M) zur Bestimmung der Response. Man erfasste das beste Ansprechen des M-Protein-Wertes während und nach Therapie zu den einzelnen CT-Aufnahmen sowie zusammenfassend über den gesamten Therapiezeitraum und analysierte das Responsekriterium zu den jeweiligen Zeitpunkten. Als Orientierung galten die Datumsangaben der CT-Untersuchungen. Die einzelnen Werte wurden in einer Excel-Tabelle festgehalten. Lagen zum CT-Zeitpunkt keine Daten vor, dann wählte man einen Toleranzbereich von  $\pm$  vier Wochen und dokumentierte den naheliegendsten Wert.

Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgte mit Hilfe der Laborwerte analog der oben genannten Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG):

sCR = stringent Complete Response

CR = Complete Response

VGPR = Very Good Partial Response

PR = Partial Response

SD = Stable Disease

PD = Progressive Disease

Zusätzlich zu diesen IMWG-Remissionskriterien sind insbesondere für Studienauswertungen weitere Kriterien, wie beispielsweise die „near CR“

(nCR), erstellt worden. Hierbei ist die Immunfixation der betroffenen Patienten im Serum und/oder Urin positiv, das monoklonale Protein in der Serumprotein-Elektrophorese und im 24-Stunden-Sammelurin kann hingegen gleichzeitig nicht mehr nachgewiesen werden. Auch im Rahmen dieser Arbeit wurde zu den bekannten Responsedefinitionen das nCR-Kriterium verwendet.

Des Weiteren wurde die alkalische Phosphatase im Blut (AP in U/l) erfasst. Man richtete sich zur Dokumentation ebenfalls nach den Datumsangaben der Computertomographien, hier jedoch mit einem Toleranzbereich von  $\pm$  zwei Wochen.

### **2.3 Computertomographische Darstellung und Schwerpunkte**

Die Verlaufskontrollen wurden an einem Multidetektor Computertomographen (MDCT) SOMATOM Sensation 16, 64 oder AS+ der Firma Siemens (Forchheim, Deutschland) mit Schichtkollimation von 16 x 1 mm oder 64 x 0,75 mm oder 128 x 0,6 mm durchgeführt. Es handelte sich um Nativ-Aufnahmen ohne Kontrastmittelapplikation. Alle CT-Untersuchungen wurden bei einer Röhrenspannung von 120 kV und einem effektiven Röhrenstrom von 70 mAs durchgeführt.

Die Patienten wurden mit freier Atmung und mit dem Kopf voran, in Supination bei einer Tischgeschwindigkeit von 20 cm/s und einer Rotationszeit des Röhren-Detektor-Systems von 0,5 Sekunden gescannt. Die Scan-Länge erstreckte sich von der Schädeldecke bis zu den Knien und enthielt den gesamten Schädel sowie das Achsenskelett, den Brustkorb und die Arme bis hin zu den Ellenbogen. Dabei sollten die Patienten ihre Arme in Elevation und Abduktion über dem Kopf positionieren, um die dortigen Veränderungen computertomographisch sehen zu können.

Um eine gute Bildqualität der verschiedenen Fenstereinstellungen (Weichteile, Knochen, Lunge) zu erhalten, wurde für die Rekonstruktion ein Standard-Faltungskern von B50f-Kernel gewählt. Der Bildausschnitt wurde bei einer Matrix von 512 x 512 dem Patienten angepasst.

Die CT-Aufnahmen wurden von der Autorin und dem leitenden Oberarzt der

Radiologie der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen, Prof. Dr. med. Marius Horger, ausgewertet und man traf anschließend im gemeinsamen Konsens eine Entscheidung. Über die Diagnose „Multiples Myelom“ war Prof. Dr. med. Marius Horger aufgeklärt, nicht jedoch über die Laborwerte oder den klinischen Verlauf der Erkrankung.

Zur Beurteilung wählte man die letzte Aufnahme vor Therapiebeginn, alle Computertomographien während der Therapie und die erste CT nach Therapieende.

Es wurden Osteolysen (O) und deren Lokalisation in Länge (x-Richtung, Sagittalebene), Höhe (y-Richtung, Sagittalebene) und Breite (Transversalebene) ausgemessen und in Millimetern angegeben. Jedoch fand eine Evaluation der Osteolysen (O) nur dann statt, wenn der Patient keine vorherige Bestrahlung bekam. MM-unabhängige gutartige Läsionen, wie beispielsweise Enchondrome oder Osteome, wurden nicht erfasst.

Zusätzlich untersuchte man die extramedullären (EM) und medullären (M) Infiltrationen des Multiplen Myeloms. Es wurden deren Längen und Breiten in Millimetern notiert und die Durchschnittsdichte in Hounsfield-Einheiten (HEs) ausgedrückt.

Während der Verlaufskontrollen unter Lenalidomidtherapie verglich man die Werte (O, E, M) und notierte Veränderungen in Form von Größenzu- oder -abnahmen (Größenzunahme: 1, Größenabnahme: -1). Auch die unveränderte Situation wurde festgehalten (keine Veränderung: 0). Dadurch konnten radiologische Veränderungen während der Therapie beurteilt werden.

Es wurden die durch die Lenalidomidtherapie hervorgerufenen sklerotischen Veränderungen (S) anhand ihres Vorhandenseins (ja/nein) und ihres Charakters (diffus versus fokal) eingeteilt. Nicht beurteilt wurden Sklerosen (S), die bereits vor Therapiestart auf den computertomographischen Aufnahmen zu sehen waren und während der Therapie unverändert blieben oder sklerotische Bereiche des Körpers, die bestrahlt wurden. Frakturen, Knochenumbau und daraus resultierende Reparaturprozesse wurden ebenfalls nicht evaluiert. Die fokal auftretenden Sklerosen (S) gliederte man nach ihrem Befallsort in medullär (M), extramedullär (EM) oder am Rande einer Osteolyse (O).

## **2.4 Kontrolluntersuchung nach Therapieende**

Bei 36 (54,5%) Patienten lag nach Lenalidomidgabe zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine Kontrolluntersuchung vor. Es wurden die gleichen, oben beschriebenen Parameter evaluiert. Diese Parameter zeigten hämatologische und röntgenologische Veränderungen nach Therapieende. So konnten die Verläufe der medullären (M), extramedullären (EM), osteolytischen (O) sowie sklerotischen (S) Parameter während und nach der Therapie verglichen und ausgewertet werden. Auch das Responsekriterium wurde nach Lenalidomidgabe erfasst.

## **2.5 Deskriptive Datenanalyse**

Die durch die Untersuchung gewonnenen Daten wurden zunächst in einer einzigen großen Tabelle gespeichert. Für die einzelnen statistischen Analysen wurden jedoch nicht immer alle vorhandenen Werte benötigt, es war je nach Fragestellung angebracht, sich auf bestimmte Patienten und/oder auch nur auf einige der erhobenen Werte zu beschränken. Um die in der Tabelle vorhandenen Informationen zu verdichten beziehungsweise auszuwählen, wurde das Programm „LibreOffice Base“ eingesetzt. Diese Datenbank erlaubt es, durch Anwenden von sogenannten SQL- (engl. „Structured Query Language“) Abfragen gezielt Teile der Tabelleninformation auszufiltern. Zwei miteinander kombinierbare Auswahlmechanismen kommen hierbei zur Anwendung. Die Projektion wählt angegebene Spalten einer Tabelle und die Selektion über eine Bedingung Datensätze aus, die geforderte Eigenschaften aufweisen. SQL erlaubt es mit Hilfe von Aggregatfunktionen, bestimmte statistische Größen direkt zu bestimmen, wie die Ermittlung von Maximal- und Minimalwerten von Spaltenwerten sowie die Anzahl zutreffender Datensätze. Andere Werte wurden in mehreren Schritten ermittelt. Für einen Median, der z.B. nur für einige Patientengruppen von Interesse war, wurden die Daten mit einer dazu passenden SQL-Abfrage in einem ersten Schritt ausgedünnt. Das Resultat so einer Abfrage kann man wieder in eine nun wesentlich kleinere

Tabelle exportieren und dann dort in einem weiteren Schritt weiterverarbeiten.

### 3. Ergebnisse

Das Altersspektrum der 66 Patienten, die zur Auswertung herangezogen wurden, erstreckte sich zum Zeitpunkt des Therapiestartes von 39 bis 84 Jahre, mit einem medianen Alter von 66 Jahren und elf Monaten. Ihre mediane Anzahl der Behandlungsintervalle zum Untersuchungszeitpunkt lag bei zwei.

Man wertete das Therapieansprechen nach IMWG über den gesamten Behandlungszeitraum hämatologisch aus und konnte dadurch eine Aussage über das beste Ansprechen („best response“) der Patienten treffen. So zeigte sich in acht Fällen eine CR (12,7%) als best response, in weiteren zwei Fällen eine VGPR (3,2%), 35 mal eine PR (55,5%), sechs mal eine nCR (9,5%), elf Patienten hatten eine SD (17,5%), und bei einem Patienten dokumentierte man eine PD (1,6%) als best response [Abb. 3].

Zwei Patienten hatten ein asekretorisches Myelom und konnten nicht evaluiert werden, da hier die Paraproteine nicht an das Blut abgegeben werden und dadurch auch das hämatologische Therapieansprechen nicht ermittelt werden kann.

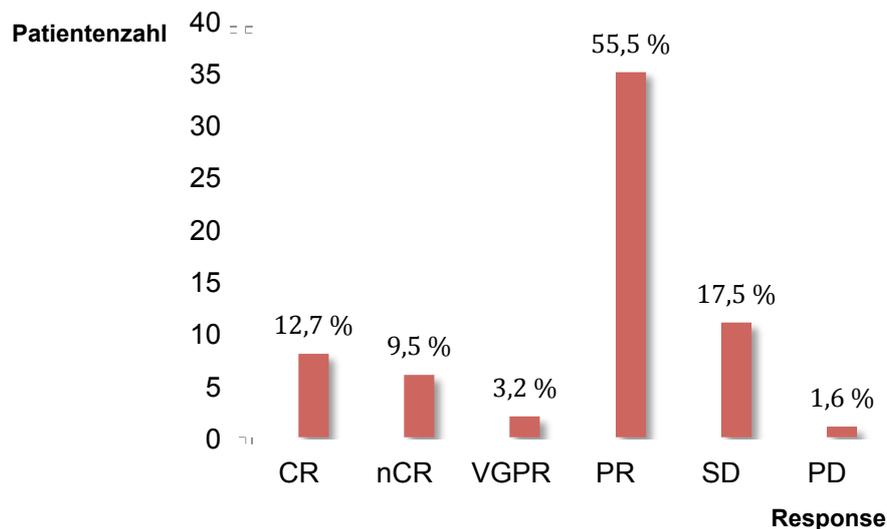


Abbildung 3: Grafische Darstellung des Therapieansprechens über den gesamten Zeitraum der Lenalidomidgabe (Absolutzahl: 63 Patienten).

Ein weiterer hämatologischer Parameter, der evaluiert wurde, war die alkalische Phosphatase (AP). Eine vermehrte Freisetzung dieses Parameters spricht für eine erhöhte Osteoblastenaktivität. In unseren Auswertungen konnte kein Zusammenhang zwischen Sklerosen (S) des Knochens und der Aktivität der APs nachgewiesen werden, weshalb auf diesen Teilaspekt im Folgenden nicht näher eingegangen wird.

Neben der hämatologischen Untersuchung nutzte man die CT-Bilder der Patienten, um die Knochen- und Weichteilveränderungen zu detektieren. Der Fokus lag dabei auf Osteolysen (O), Sklerosen (S) sowie medullären (M) und extramedullären (EM) Infiltrationen des Multiplen Myeloms.

Das mediane Zeitintervall der radiologischen Verlaufskontrollen des Patientenguts betrug neun Monate.

### **3.1 Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen vor Therapiebeginn**

Um die Ergebnisse unter Lenalidomidtherapie mit der Ausgangssituation vor Therapiebeginn vergleichen zu können, wurde eine Baseline-Untersuchung durchgeführt. So zeigten die unter wb-Id-MDCT analysierten Bilder bereits bei 48 (72,7%) der 66 Patienten Osteolysen (O). Von diesen 48 Patienten blieben 33 (68,8%) unverändert, 14 (29,2%) stellten sich progredient und eine (2,1%) Osteolyse (O) kleiner dar im Vergleich zur Voruntersuchung.

Die mediane Länge (L) der Osteolysen (O) betrug 19,0 mm bei einer medianen Breite (B) von 12,7 mm und einer medianen Höhe (H) von 11 mm (die Werte wurden anhand der vorhandenen Messungen, die bei vier Patienten vorlagen, berechnet).

Im Bereich der Markräume (M) zeigten 50 (75,8%) Patienten eine Veränderung. 28 (56%) davon waren fortschreitend, 13 (26%) blieben unverändert und bei neun (18%) Patienten stellte sich eine Reduktion der Knochenmarksinfiltration (M) dar. Die mediane Länge (L) der Läsionen betrug 75,3 mm bei einer medianen Breite (B) von 8,25 mm und einem medianen Dichtewert (D) von 30

HE (die Werte wurden anhand der vorhandenen Messungen, die bei 34 Patienten vorlagen, berechnet).

Progressive extramedulläre Manifestationen (EM) konnten bei drei (4,5%) der 66 Patienten nachgewiesen werden. Die mediane Länge (L) lag hier bei 17,5 mm, die mediane Breite (B) bei 12,6 mm und die mediane Dichte (D) bei 17,5 HE (die Werte wurden anhand der vorhandenen Messungen, die bei zwei Patienten vorlagen, berechnet). Unveränderte oder reduzierte extramedulläre Manifestationen (EM) fand man hingegen nicht.

Bereits vor Beginn der Therapie zeigten drei (4,5%) der 66 Patienten Sklerosen (S). Bei zwei (66,7%) der drei Erkrankten stellten sich hyperintense, fokale Verdichtungen (S) im Bereich des Knochenmarks (M) dar und ein (33,3%) Patient zeigte diffuse Sklerosen (S) und solche im Bereich bekannter Osteolysen (O). Von diesen Sklerosen (S) wurden jedoch nur diejenigen zur Auswertung herangezogen, die sich während der Therapie unter Lenalidomid progredient darstellten.

## **3.2 Ergebnisse während und nach Lenalidomidtherapie**

### **3.2.1 Radiologisch sichtbare sklerotische Veränderungen (S)**

Den Verlauf der Knochenerkrankung galt es radiologisch auszuwerten. Hierfür bediente man sich der computertomographischen Darstellungen, die von den Patienten im Rahmen der Verlaufskontrollen angefertigt wurden, und notierte das Auftreten von neuen oder progredienten Sklerosen (S) während der Therapie. Die Auswertungen der CTs während und nach Lenalidomidgabe zeigten bei 7 (10,6%) der 66 Erkrankten sklerotische Veränderungen (S). Tab. 5 stellt dieses Patientenkollektiv in einer Übersicht dar.

Bei sechs der sieben Patienten traten die Erstsclerosen (S) während der Therapie auf. Eine Patientin [Pat. 5, Tab. 5] zeigte erst nach Therapieende deutlich hyperintense Verdichtungen (S). Im Median erhielt diese Patientengruppe eine Anzahl von 16 Therapiezyklen des Medikaments Lenalidomid (Bereich: 2-32 Zyklen) und wurde mit zwei Therapielinien (Median) vorbehandelt. Ihr medianes Alter betrug 64 Jahre und vier Monate zum

Zeitpunkt der Erstdiagnose (jüngster Patient: 48 Jahre und 7 Monate, ältester Patient: 74 Jahre und 10 Monate).

Vom Therapiestart an vergingen im Median zwölf Monate (Minimum: sechs Monate, Maximum: 32 Monate), bis es zu sichtbaren oder progredienten Sklerosen (S) kam und diese aufgrund der regelmäßig durchgeführten radiologischen Untersuchungen ausgewertet werden konnten.

Das beste Ansprechen (Responsekriterium) im Gesamtverlauf der Therapie war PR bei vier und CR bei zwei Patienten. Da ein Erkrankter [Pat. 2, Tab. 5] ein asekretorisches Myelom hatte, konnte eine Stadieneinteilung nach den IMWG-Kriterien nicht vorgenommen werden. Bei dieser Sonderform des Myeloms werden keine Paraproteine von den Myelomzellen sezerniert.

Die Patienten zeigten vorwiegend fokale Sklerosen (S) im Bereich der Markräume (M) [Pat. 2, 4, 6, 7, Tab. 5] und im Randbereich von Osteolysen (O) [Pat. 1, 2, 3, 5, Tab. 5]. Bei zwei Patienten [Pat. 5,6, Tab. 5] entdeckte man zudem sklerotische Veränderungen (S) mit diffusem Verteilungsmuster. Das Therapieansprechen auf die Myelomtherapie nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) stellte sich zum Zeitpunkt der radiologisch erstmals sichtbaren Sklerose (S) folgendermaßen dar [Tab. 5]:

PR (n=3), CR (n=1) und PD (n=2).

Einer [Pat. 4, Tab. 5] der drei Erkrankten im PR-Stadium zeigte auch nach Ende der Therapie hyperintense Veränderungen (S). Zu diesem Zeitpunkt befand er sich nicht mehr in der partiellen Remission (PR), sondern es wurde das Stadium der Krankheitsprogression ermittelt (PD).

Zu der bekannten Therapie mit Lenalidomid erhielten zwei Patienten [Pat. 6 und 7, Tab. 5] zudem eine Bortezomibmedikation.

Pat.	Parapro.	Zyklen	Therapie	Bortezomib	Sklerose	Resp.
1	Kappa	16	12/07-04/09	-	21/05/08: <u>O</u> (nach 6 Mo.) und 05/02/09: <u>O</u> (nach 15 Mo.)	PR PR
2	Asekr.	14	12/07-02/09	-	13/02/09: M,O (nach 14 Mo.)	-
3	IgG	21	05/09-09/11	-	24/09/10: <u>O</u> (nach 16 Mo.)	PR
4	IgG	8	03/09-10/09	-	02/09/09: <u>M</u> (nach 6 Mo.) und 29/10/09: <u>M</u> (nach 7 Mo.)	PR PD
5	IgA	2	07/08-08/08	-	30/06/09: <u>O</u> , diffus (nach 11 Mo.)	PD
6	IgA	32	06/08-02/11	04/07-08/07	11/01/11: <u>M</u> , diffus (nach 31 Mo.)	PD
7	IgA	22	11/09-on drug	08/08/01/09	26/07/10: <u>M</u> (nach 8 Mo.) 04/07/11: <u>M</u> (nach 20 Mo.)	CR CR

Tabelle 5: Übersicht der sieben Patienten mit Sklerose (S).

Tabelle 5 stellt den Paraproteintypen, die Anzahl der Therapiezyklen, den jeweiligen Therapiezeitraum, den Zeitpunkt, zu dem die Patienten Bortezomib erhielten, sowie die Sklerosezeitpunkte mit Befallslokalisationen und die zugehörigen Responsekriterien dar.



*Abbildung 4: Computertomographischer Ausschnitt eines 61-jährigen Patienten mit einem Myelom vom Typ IgG-Kappa.*



*Abbildung 5: Computertomographischer Ausschnitt des 61-jährigen Myelompatienten von Abbildung 4 in der Follow-Up-Untersuchung.*

*(Abbildungen 4 und 5:) Nach erstmaliger Diagnose im Mai 2009 erhielt der Patient im September des gleichen Jahres vier Zyklen Lenalidomid und Dexamethason mit anschließendem Therapieergebnis einer Partiellen Remission (PR). Ende 2012 begann man mit der Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Hierbei war das beste Therapieansprechen ebenfalls eine PR.*

*Die dargestellten Abbildungen zeigen den Verlauf der lytischen Destruktionen (O) in der Brustwirbelsäule zur Baseline-Untersuchung im Jahr 2009 (Abbildung 4) und im Verlauf drei Jahre später (Abbildung 5). Abbildung 4 stellt eine deutlich sichtbare Osteolyse (O) (kleiner Pfeil) dar, die in Abbildung 5 (großer*

*Pfeil) durch zunehmende Sklerosierungen (S) in den Randbereichen in ihrer Größe verringert ist.*



*Abbildung 6: Computertomographischer Ausschnitt eines 65-jährigen Patienten mit einem IgG Leichtketten Kappa Myelom.*



*Abbildung 7: Computertomographischer Ausschnitt des 65-jährigen Patienten von Abbildung 6 im Follow-Up.*

*(Abbildung 6 und 7:) Der Patient erhielt bereits im Vorfeld verschiedene Therapieformen bestehend aus Idarubicin und Dexamethason, im Folgenden 2 Zyklen Hochdosis-Melphalan, einer anschließenden Interferon-Erhaltungstherapie und einer darauffolgenden Chemotherapie. Im März 2009 leitete man eine Therapie unter Lenalidomid ein, die jedoch im Oktober des*

*gleichen Jahres nach acht Zyklen aufgrund einer Krankheitsprogression wieder abgebrochen wurde. Trotz der kurzweiligen Therapiedauer zeigten sich in den computertomographischen Darstellungen (6 und 7) skelettale Veränderungen. Beim Vergleich der Abbildungen 6 (März 2009) und 7 (Oktober 2009) erkennt man eine deutliche Mehrsklerosierung (S) an mehreren Wirbelkörpern der Brustwirbelsäule (s. Pfeile Abb. 7). Die Follow-Up-Untersuchung vom Oktober 2009 (Abb. 7) spricht folglich für eine erhöhte Mineralisierung der Markräume.*



Abbildung 8: Computertomographischer Ausschnitt einer 68-jährigen Patientin mit einem Multiplen Myelom vom Typ IgA-Lambda.



Abbildung 9: Computertomographischer Ausschnitt der Patientin von Abbildung 8 in der Follow-Up-Untersuchung.

(Abbildung 8 und 9:) Vor der eingeleiteten Lenalidomidmedikation im November 2009 mit dem Therapieergebnis einer CR erhielt die Patientin bereits Vortherapien, bestehend aus zwei Zyklen Hochdosis-Melphalan mit autologer Stammzelltransplantation sowie einer Erhaltungstherapie mit Interferon alpha. Von 2006 bis 2008 erfolgte eine Radiatio der Halswirbelsäule und im Anschluss erhielt die Patientin eine acht Zyklen lang andauernde Bortezomib/Dexamethason-Therapie mit dem besten hämatologischen

*Therapieergebnis einer Komplettremission.*

*Abbildung 9 vom Juli 2011 zeigt einen deutlich hypersklerosierten Bereich (S) der Wirbelsäule (großer Pfeil) im Sinne eines Therapieansprechens, der im Vergleich zu Abbildung 8 vom September 2009 (kleiner Pfeil) weniger stark mineralisiert ist.*

### **3.2.2 Beschreibung der Osteolysen (O)**

Die Osteolysen (O) wurden ausgemessen (Länge (L), Höhe (H), Breite (B)) und in Bezug auf ihre Größenveränderung beurteilt.

57 Patienten zeigten in der Computertomographie osteolytische Läsionen (O) vor, während und nach der Therapie. Bei fünf Patienten wurden diese Osteolysen (O) exemplarisch ausgemessen, die Werte notiert und zur Auswertung herangezogen. In allen Fällen wurden stets die Medianwerte berechnet. So nahm über den gesamten Therapiezeitraum die mediane Länge um 3 mm zu, die mediane Breite zeigte eine Progredienz von 7,8 mm und die mediane Höhenzunahme lag bei 0,3 mm.

Ebenso exemplarisch wurden die vorhandenen Größenwerte der Osteolysen (O) von „vor Therapie“ zu „während Therapie“ ausgemessen und analysiert. Diese Osteolysen (O) nahmen während der Therapie um 0,9 mm an Länge zu, verloren jedoch an Breite um 4,0 mm und an Höhe um 3,3 mm (die Medianwerte wurden anhand der vorhandenen Messungen, die bei zwei Patienten vorlagen, berechnet).

Nach Abschluss der Lenalidomidtherapie wurden die Osteolysen (O) in den Nachuntersuchungen erneut evaluiert. Bei 28 der 57 Patienten befundete man nach Therapieende Osteolysen (O) in der CT. Davon zeigten 22 (78,6%) Patienten keine Veränderungen, wohingegen sich bei sechs (21,4%) Patienten eine Größenzunahme darstellte. Die Längenzunahme lag hier bei 1,8 mm, die Breitenzunahme bei 2,5 mm und die Höhenzunahme bei 3,9 mm (die Medianwerte wurden anhand der vorhandenen Messungen, die bei zwei Patienten vorlagen, berechnet).

Bei zwei Patienten konnten Werte vor und nach der Therapie mit Lenalidomid,

jedoch nicht während der Therapie errechnet werden. Die Länge dieser beiden Osteolysen (O) nahm im Median um 6,6 mm ab, die Breite um einen Medianwert von 6,0 mm zu und die Höhe um 3,8 mm ab.

Abbildung 10 zeigt in einer Übersicht die Größenveränderungen der Osteolysen (O) zu den einzelnen CT-Zeitpunkten vor, während (CT1-CT6) und nach der Lenalidomidtherapie:

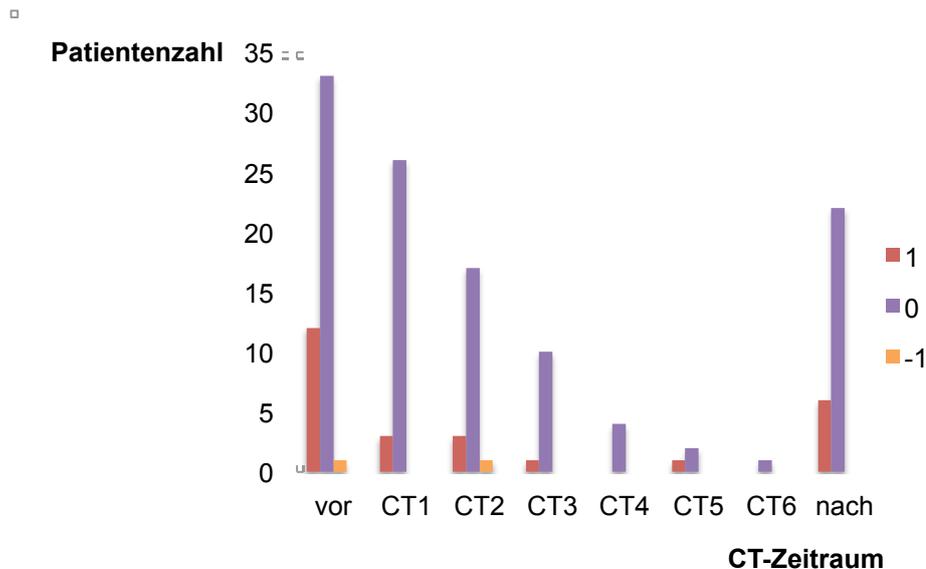


Abbildung 10: Größenveränderungen der Osteolysen vor, während und nach Lenalidomidgabe.

Über den gesamten Therapiezeitraum blieben die Osteolysen (O) in Abbildung 10 bei dem Großteil der Patienten, die eine computertomographische Untersuchung erhielten, unverändert („0“= keine Größenveränderungen). Vor der Therapie zeigte ein Patient eine Größenabnahme („-1“= Größenabnahme), ein weiterer während der Therapie bei CT2. Die Zahl der Erkrankten mit fortschreitenden Osteolysen (O) („1“= Größenzunahme) blieb, im Verhältnis zur Anzahl der Patienten, die ein CT erhielten, in etwa konstant. Lediglich bei CT4 und CT6 wurde keine Größenzunahme festgestellt.

Auch nach Therapieende blieben die Osteolysen (O) in ihrer Ausdehnung größtenteils unverändert, jedoch stieg der Anteil der Patienten mit progredienten Osteolysen (O), im Verhältnis zu den progredienten lytischen Läsionen (O) während der Therapie, etwas an.

### **3.3 Verlauf der extramedullären Läsionen (EM)**

Die Untersuchungen der extramedullären Läsionen (EM) zeigten bei zehn (15,2%) Patienten Veränderungen während und nach Lenalidomidgabe. In einem Fall wurde eine EM vor Therapiebeginn dokumentiert, die während und nach der Therapie nicht mehr auftrat und daher auch nicht analysiert wurde.

Bei neun der zehn beschriebenen Fälle erfolgte eine Auswertung der Größenveränderungen. So nahm während der Therapie bei einem (10%) Patienten der extramedulläre Befall (EM) ab, bei einem (10%) weiteren Patienten blieb er unverändert und bei zwei (20%) Patienten zeigten die extramedullären Manifestationen (EM) eine radiologische Größenzunahme.

Nach Lenalidomidgabe zeigten sich die EMs bei vier (40%) Patienten progredient und bei einem (10%) Erkrankten blieb die Läsion unverändert.

In einem der beschriebenen Fälle konnte eine genaue Analyse vorgenommen werden, da Ergebnisse vor, während und nach der Therapie vorlagen. So wurde vor der Therapie eine Zunahme der EMs dokumentiert, anschließend eine Abnahme der Größe während der Therapie und nach Therapieende eine erneute Größenprogredienz der medullären (M) Manifestationen.

Bei vier (40%) der zehn Patienten mit EM-Befall bildeten sich neue extramedulläre Läsionen (EM). Einer der Erkrankten zeigte neue Läsionen während der Therapie, bei drei weiteren Patienten manifestierten sich diese nach Therapieende.

### 3.4 Evaluation der Markrauminfiltrationen (M)

Bei 55 (83,3%) Patienten zeigte sich nach Analyse und Auswertung vor, während und nach Therapie ein medullärer Befall (M) durch das Multiple Myelom. Es wurden die Längen-, Breiten- und Dichteveränderungen bei Patienten mit mindestens zwei vorhandenen Werten evaluiert, um einen Vergleich numerisch darstellen zu können. Bei allen Werten wurde der Median berechnet.

In dem Zeitraum von „vor“ zu „während Therapie“ zeigte sich eine mediane Längenabnahme von 1,7 mm und eine Breitenabnahme von 0,3 mm der Markrauminfiltrationen (M). Bei der Dichte lag die Differenz bei - 21,0 HE (die Werte wurden anhand der vorhandenen Messungen, die bei 20 Patienten vorlagen, berechnet).

Auch während der Lenalidomidtherapie wurden ausschließlich Werteabnahmen errechnet. So nahm die Länge um 8,4 mm ab, die Breite um einen medianen Wert von 0,5 mm und die Dichte um 0,4 HE (die Werte wurden anhand der vorhandenen Messungen, die bei elf Patienten vorlagen, berechnet).

Um feststellen zu können, wie sich diese Infiltrationen nach Ende der Lenalidomidmedikation veränderten, wurde auch der Zeitraum von „während“ zu „nach Therapie“ untersucht. In allen drei Bereichen (Länge, Breite, Dichte) zeigte sich eine Zunahme. Die Längen- und Breitenwerte nahmen jeweils um 25,0 mm und 1,0 mm zu und bei der Dichte zeigte sich eine Zunahme der HE von 28,4 (die Werte wurden anhand der vorhandenen Messungen, die bei zwölf Patienten vorlagen, berechnet).

In einigen Fällen lag in dem Bereich „während Therapie“ keine Messung vor. So galt es, die Bereiche „vor Therapie“ mit „nach Therapie“ zu vergleichen. Die mediane Länge nahm in diesem Zeitraum um 36,2 mm zu, die Breite um 0,15 mm ab und die Dichte um 19,8 HE zu (die Werte wurden anhand der vorhandenen Messungen, die bei zehn Patienten vorlagen, berechnet).

Abbildung 11 stellt die Veränderungen der Markrauminfiltrationen (M) in ihrer Größe über den gesamten Therapiezeitraum (CT1-CT6) sowie vor und nach der Therapie in einer Übersicht dar.

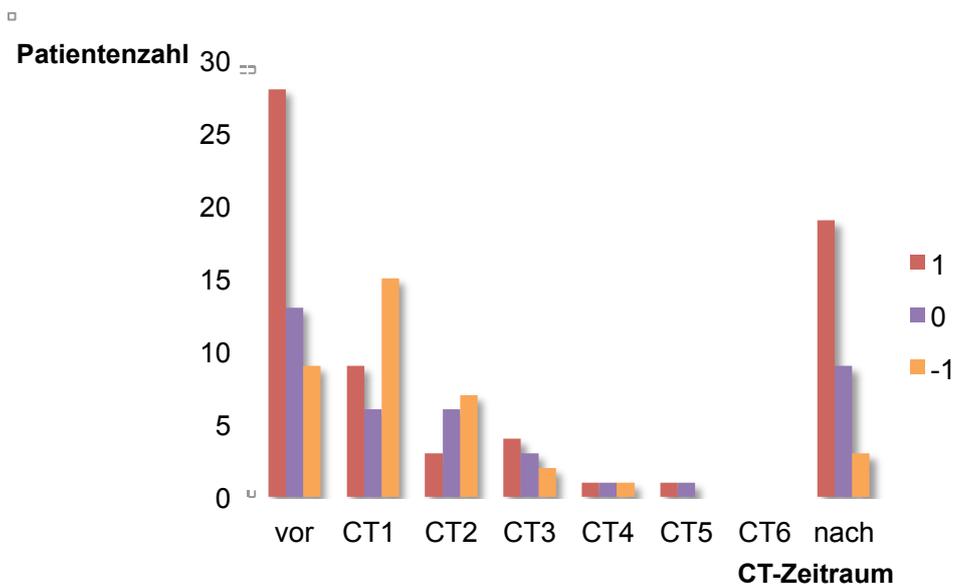


Abbildung 11: Größenveränderungen der medullären Infiltrationen vor, während und nach Lenalidomidgabe.

Vor und nach der Therapie zeigten die meisten detektierten Markraumfiltrationen (M) in Abbildung 11 eine Größenzunahme („1“= Größenzunahme), wohingegen nur ein kleiner Teil der Infiltrationen an Größe verlor („-1“= Größenabnahme). Zu Therapiebeginn (CT1 und CT2) überwog der Anteil der Infiltrationen mit einer Größenreduktion, die Markraumfiltrationen (M) mit einer Größenzunahme waren im Verhältnis geringer. Im Verlauf der Therapie zeigte sich eine Angleichung der Werte „0“ („0“= keine Größenveränderungen), „1“ und „-1“.

### 3.5 Darstellung serologischer Werte während und nach Therapie

Wie bereits erwähnt, wurde zu jedem CT-Zeitpunkt während und nach der Therapie eine standardisierte Labordatenevaluation durchgeführt, die es ermöglichte, das Verhalten des M-Proteinwertes und den damit verbundenen Krankheitsverlauf zu erfassen. Abb. 12 veranschaulicht die Veränderungen der Response während und nach der Therapie auf Lenalidomidbasis:

Ein geringer Anteil der Patienten zeigte über den Therapieverlauf eine komplette Remission (CR). Die Anzahl dieser Patienten stieg zu Beginn der

Therapie an, nahm jedoch wieder ab und blieb stabil bis zur Untersuchung nach Therapieende. Anders verhielt es sich mit nCR, VGPR, PR und SD. Der Patientenanteil nahm hier von der Anfangsuntersuchung bis zum letzten CT ab, zeigte jedoch bei VGPR und PR wieder einen kleinen Anstieg nach Ende der Lenalidomidmedikation.

Auffällig ist die Zunahme der Patienten mit PD nach Therapieende. Während der Therapie zeigte sich zuerst bei weniger als fünf Patienten eine PD, im Verlauf erkannte man im Folge-CT einen deutlichen Anstieg und anschließend wieder einen Rückgang der Patienten in diesem Stadium. Erst nach Ende der Therapie ging die Patientenzahl in die Höhe, und so befanden sich 25 Patienten im Stadium der „Progressive Disease“ (PD).

Die übrigen Parameter (CR, VGPR, PR, SD) wurden bei jeweils weniger als fünf Patienten evaluiert.

Die meisten Erkrankten befanden sich während der Therapie im Stadium der „Partial Response“ (PR), wohingegen nach der Therapie eine deutliche Dominanz des PD-Stadiums und eine damit einhergehende Krankheitsprogression zu erkennen ist.

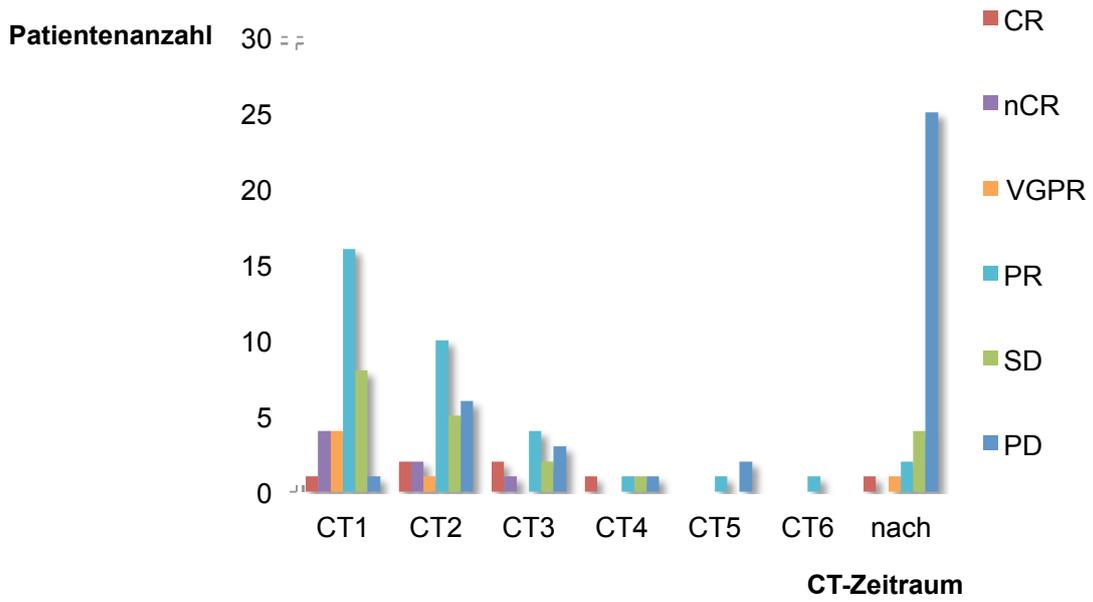


Abbildung 12: Darstellung des Verlaufes der Responsewerte vor, während und nach Lenalidomidgabe.

## 4. Diskussion

Zur Detektion knöcherner Läsionen ist die Computertomographie im Allgemeinen sehr exakt, da sich beispielsweise lytische Läsionen (O) besonders gut darstellen lassen. Mit Hilfe der Weichgewebseinstellung können aber auch medulläre (M) und extramedulläre Manifestationen (EM), wie zum Beispiel beim MM, sichtbar gemacht werden [59].

Die wb-Id-MDCT kann zur Überwachung des Krankheitsverlaufes des Multiplen Myeloms genutzt werden und kongruiert zudem mit hämatologischen Auswertungen. In Kombination mit Labortests führt sie zu genaueren Ergebnissen als die alleinige Durchführung von Laboruntersuchungen [34].

In dieser Arbeit wurde die Möglichkeit genutzt, medulläre (M) und extramedulläre Läsionen (EM) sowie Osteolysen (O) bei Patienten mit MM unter Lenalidomidtherapie mit Hilfe der wb-Id-MDCT zu detektieren und auszuwerten.

Bei 15,2% der Patienten zeigte sich ein extramedullärer Befall (EM) des Myeloms. Der Wert stimmt mit denjenigen in der Literatur dargestellten Zahlen überein, die eine Entwicklung von EMs in 6-20% der Fälle im Krankheitsverlauf beschreiben [75].

Die Inzidenz der medullären Läsionen (M) lag bei 83,3%. Vergleich man die Veränderungen der Größen- und Dichtewerte (L, B, D) während der Therapie mit den Ergebnissen vor der Therapie, so zeigte sich unter der Medikation mit Lenalidomid in allen Bereichen eine Abnahme. Während der Therapie wurde ebenfalls eine Reduktion der Längen- (L), Breiten- (B) und Dichtewerte (D) gemessen. Erst nach Abschluss der Therapie nahmen die Werte wieder zu.

Das Säulendiagramm in Abb. 11 zeigt diese Veränderungen als Übersicht und bestätigt die errechneten Werte. Auch hier ist zu erkennen, dass der größte Teil der medullären Infiltrationen (M) während des Zeitraums der Lenalidomidgabe deutlich abnahm.

Zudem zeigten die Untersuchungen bei 86,4% der Patienten über den gesamten Zeitraum Osteolysen (O), die jedoch während der Lenalidomidmedikation zum größten Teil unverändert blieben [Abb. 10]. Die

Daten verdeutlichen, dass Lenalidomid keinen positiven Einfluss auf die Osteolysen hat (O).

Unter allen Krebsformen zeigt sich beim Multiplen Myelom eine Knochenbeteiligung am häufigsten [21]. Der Befall des Skelettsystems, der sich in Osteolysen (O) äußert und ein pathologisches Merkmal der Erkrankung ist, ist ein großes Problem für die Patienten. Ca. 90% der Myelompatienten leiden unter lytischen Veränderungen (O), 60% der Patienten haben zum Diagnosezeitpunkt Knochenschmerzen und ca. 60% erleiden Knochenfrakturen während des Krankheitsverlaufes. So gilt es, ein Hauptaugenmerk auf den skelettalen Befall bei der Therapie des Myeloms zu richten [56] [21].

Hinzu kommt, dass die Patienten mit pathologischen Frakturen ein um 20% erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu denjenigen ohne Knochenbrüche haben. Die osteolytische Knochenerkrankung (O) wirkt sich somit negativ auf die Lebensqualität und auch auf das Überleben dieser Patienten aus [56].

Durch die Therapie mit Bisphosphonaten kann die Osteoklastenaktivität und -funktion unterdrückt werden. Bisphosphonate spielen daher eine wichtige Funktion bei der Behandlung der Myelomknochenerkrankung („myeloma bone disease“, MBD) und werden hauptsächlich zu deren Behandlung eingesetzt. Sie dienen zusätzlich als unterstützende Therapie neben der Verabreichung der Anti-Myelom Therapeutika [70] [26].

Die Einführung neuer Medikamente wie Bortezomib, Thalidomid, Pomalidomid und Lenalidomid verlängerten das Überleben der Myelompatienten. Sie zeigen eine verbesserte Wirksamkeit sowohl bei neu diagnostiziertem als auch bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Myelom [74]. Zudem wird ein positiver Effekt dieser neuen Therapeutika auf den Knochen beschrieben [15].

Thalidomid sowie dessen Derivate Lenalidomid und Pomalidomid spielen, neben der direkten und indirekten Tumorwirkung, auch eine Rolle bei der MBD, indem sie die Tumorprogression einschränken und auf dessen Mikroumgebung wirken [46]. In einer Studie aus dem Jahr 2006 zeigte das Thalidomidderivat Pomalidomid eine Hemmung der Osteoklastogenese durch Herunterregulation von PU.1 - ein Schlüsselfaktor des hämatopoetischen Systems [3]. In einer anderen Studie aus dem Jahr 2005 bemerkte man eine Verringerung des

RANKL/OPG-Verhältnisses und eine Reduktion von Osteolysen (O) bei MM-Patienten, die mit Thalidomid behandelt wurden. Es wurde jedoch keine Veränderung der Knochenbildungsmarker festgestellt [69].

Jüngste Untersuchungen haben gezeigt, dass Bortezomib sowohl die Osteoblastenaktivität steigern kann als auch eine Antiosteoklastenaktivität zeigt [29]. Berichtet wurde von einem deutlichen Anstieg des Knochenvolumens nach drei Therapiezyklen des Proteasomeninhibitors [78]. Bortezomib induziert die Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen zu Osteoblasten, was letztlich zu einer Knochenneubildung führt [15]. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2014 beschreibt die Knochenremineralisation als neues Phänomen bei Myelompatienten, die mit Bortezomib behandelt wurden [64].

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden die Daten von 66 Patienten der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen retrospektiv untersucht. Das Patientenkollektiv schloss sämtliche Myelompatienten ein, die in dem Zeitraum 2007 - 2011 behandelt und mit Lenalidomid therapiert wurden. Der Fokus lag auf der Detektion von Knochensklerosen (S) sowie deren Dokumentation und Analyse mittels niedrig-dosierter Computertomographie. Betrachtet wurden ebenfalls die medullären (M) und extramedullären (EM) Infiltrationen des Myeloms sowie ostolytische Läsionen (O) am Knochen der erkrankten Patienten.

Zusätzlich wurden die serologischen Parameter zu den jeweiligen CT-Aufnahmen in Form des Responsekriteriums erfasst.

Die Ermittlung der alkalischen Phosphatase (AP) zeigte keinen Zusammenhang mit der in dieser Arbeit detektierten, therapieinduzierten Sklerose (S) des Knochens.

In dieser Studie zeigten 10,6% der Patienten im Verlauf sklerotische Veränderungen (S). Sowohl während als auch nach der Therapie konnte eine mineralisierende Wirkung festgestellt werden, diese trat unabhängig vom Behandlungsintervall auf. So verdeutlichten sich bei zwei Patienten bereits nach sechs Monaten erste Sklerosen (S), ein anderer Erkrankter zeigte jedoch erst nach einem Zeitraum von 32 Monaten hyperintense Verdichtungen (S). Auch

die Anzahl der Therapiezyklen unterschied sich stark. Zwei Patienten wurden mit vergleichsweise kurzen Intervallen von jeweils zwei und acht Zyklen Lenalidomid behandelt, wohingegen die fünf weiteren betroffenen Patienten im Minimum 14 bis maximal 32 Zyklen des Medikaments erhielten [Tab. 5].

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten sklerotischer Veränderungen (S) während des Therapiezeitraums und der Dauer der Lenalidomidgabe ist folglich nicht festzustellen.

Die hyperintensiven Verdichtungen (S) zeigten unterschiedliche Befallsmuster und entstanden sowohl im Randbereich von Osteolysen (O) als auch medullär (M) und diffus verteilt. Zwei Patienten [Pat. 6,7-Tab. 5] zeigten Sklerosen unter der Medikation von Lenalidomid, nicht jedoch im Rahmen der vorangegangenen Bortezomibbehandlung.

Die Therapieresponse zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Sklerose (S) war sehr unterschiedlich [Tab. 5]. Drei Patienten befanden sich im PR-Stadium, zwei Patienten im PD- und ein Patient im CR-Stadium.

Die Gegenwart einer Sklerose (S) scheint kein Prädiktor für eine anhaltend gleichbleibende Reaktion auf die Behandlung zu sein. So änderte sich im Verlauf bei einem Erkrankten [Pat. 4-Tab. 5] das Responsekriterium von PR in PD. Dies zeigt zudem, dass das Auftreten von Sklerosen (S) und das Fortschreiten der Erkrankung, unter anderem auch in Form einer Größenzunahme der Osteolysen (O), in keinem Zusammenhang stehen.

Unseres Wissens ist das Auftreten von Sklerosen (S) jedweder Art ein neues Phänomen bei Myelompatienten, die mit Lenalidomid behandelt wurden. In einigen vorklinischen Studien wurde bereits der Effekt von Lenalidomid auf den Knochenumsatz diskutiert. Sie zeigen eine Unterdrückung der Osteoklastogenese des Knochenremineralisierungsprozesses durch die verhinderte Adhäsion von MM-Zellen an Knochenmarkszellen [11, 12, 37].

Jedoch gibt es bis heute keine systematischen Daten größerer Patientengruppen, die die Auswirkung neuartiger Medikamente auf das Muster der Knochenerkrankung beim Multiplen Myelom und den Remineralisierungsprozess beurteilen.

Beobachtet wurde in der Literatur zudem ein marginaler Rückgang der

Knochenresorptionsmarker bei Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und hochdosiertem Dexamethason bekamen und auf die Therapie ansprachen. Ein direkter Einfluss von Lenalidomid und hochdosiertem Dexamethason auf die Knochenbildung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Kombination aus Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason hingegen zeigte einen deutlichen Rückgang der Knochenresorption sowie eine Erhöhung der Knochenaufbaumarker [68]. Ebenso ist die Wirkung von Lenalidomid auf den Knochenumbau bis heute nicht bekannt. Es gibt Daten, die einen antiresorptiven Effekt von Lenalidomid in vitro mit einer Verringerung des sRANKL/OPG-Verhältnisses im Serum zeigen bei Myelom-Patienten, die nach zwei Monaten Behandlung eine Lenalidomid-Monotherapie (RD) erhielten [12]. In Bezug auf die Knochenbildung gibt es nur einen Fallbericht, der eine mögliche Wirkung der Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason (RD) auf die Knochenbildung darstellt. Dieser Bericht beschreibt beim Vergleich der CT-Aufnahmen zu Behandlungsbeginn mit den Darstellungen nach zehn Zyklen RD-Therapie eine deutliche Verdichtung (sclerosis) im Bereich der Wirbelkörper, des Ileums, des Sakrums und der Extremitätenknochen der untersuchten Patientin. In Betracht gezogen wird hier als mögliche Ursache einerseits eine indirekte Wirkung der kombinierten RD-Medikation auf die Aktivität der Osteoblasten durch einen Anti-Myelom-Effekt oder andererseits eine noch unbekannte Wirkung auf die Mikroumgebung des Tumors [73].

#### **4.1 Schlussfolgerung**

Da Knochensklerosen (S) einen erheblichen Einfluss auf die skelettale Stabilisierung sowie auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten haben können, ist eine prospektive Evaluation auf diesem Gebiet in unseren Augen gerechtfertigt. So müssen weitere Studien zeigen, welche Mechanismen hinter der Wirkung der neuen Therapeutika auf den Knochen stecken. Insbesondere hinsichtlich der Knochenstoffwechselmarker bedarf es genauerer Untersuchungen, um Erklärungsansätze des in dieser Arbeit vorliegenden Phänomens zu erlangen.

## 5. Zusammenfassung

Das Multiple Myelom und die bisherigen Therapiemöglichkeiten, insbesondere die Auswirkungen des Medikaments Lenalidomid auf die Myelomerkrankung, sind bereits häufig beschrieben worden. Der genaue Wirkmechanismus des Lenalidomids hinsichtlich seiner Wirkung auf die Knochenstruktur entzieht sich jedoch nach heutigem Stand der Wissenschaft unserer Kenntnis. Dies führt uns zu der zentralen Fragestellung dieses Projekts, welchen Einfluss Lenalidomid (Revlimid®) auf die morphologischen Manifestationen des Myeloms mit besonderem Fokus auf Sklerosen hat.

In dieser Arbeit wurden 66 Patienten aus den Jahren 2007 - 2011 retrospektiv untersucht. Die Patienten wurden mit Lenalidomid therapiert und computertomographisch mittels wb-ld-MDCT (whole-body low-dose-multidetector CT) untersucht. Anhand der Aufnahmen konnten lytische Läsionen, extramedulläre sowie medulläre Manifestationen detektiert und insbesondere die Sklerosen beurteilt werden. Jeder dieser Patienten erhielt im Laufe des Beobachtungszeitraums ein bis sechs CTs. Neben der radiologischen Auswertung wurden die hämatologischen Laborwerte zur Beurteilung des Therapieansprechens und der damit verbundenen Response-Einteilung nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) evaluiert.

Die Ausdehnung der Osteolysen blieb sowohl während als auch nach der Therapie bei dem Großteil der Betroffenen unverändert. Sieben der 66 Patienten zeigten jedoch im Verlauf und nach der Lenalidomidmedikation sichtbare Sklerosen. Diese hyperintensiven Verdichtungen stellten sich im Median nach zwölf Monaten Lenalidomidgabe im CT dar. Sie waren meist fokal im Bereich von Osteolysen oder medullär lokalisiert. Bei zwei Patienten jedoch zeigten sich diese auch diffus. Das beste hämatologische Therapieansprechen (IMWG-Kriterien) der sieben Patienten zum Zeitpunkt der Knochensklerose war: PR (n=3), CR (n=1) und PD (n=2). Da ein Patient ein asekretorisches Myelom hatte, konnte eine Einteilung nach den IMWG-Kriterien nicht vorgenommen werden.

In unseren Ergebnissen ist kein Zusammenhang zwischen der Ausdehnung der Osteolysen und der Gabe des Lenalidomidmedikaments zu erkennen.

Das erstmalige Auftreten von Sklerosen (Bereich: 6-32 Monate) und die Gesamtzyklenzahl (Bereich: 2-32 Zyklen) der Patienten variieren stark. Somit ist auch hier kein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Detektion dieser Sklerosen und der Dauer der Lenalidomidmedikation festzustellen.

Die Detektion von Sklerosen bei Myelompatienten unter Lenalidomidmedikation ist eine neue Erscheinung. Bisher wurden Sklerosen nur vereinzelt und meist in Kombination mit Bortezomib und/oder Dexamethason diskutiert. So fehlen umfangreiche Studien mit einer größeren Patientenzahl zur Untersuchung der Wirkung von Lenalidomid auf den Knochen.

Da die Knochenremineralisation einen wichtigen Einfluss auf die skelettale Stabilität und daher auch auf den Zugewinn an Lebensqualität der Patienten hat, sind weitere prospektive Studien mit Lenalidomid nötig.

## 6. Verzeichnisse

### 6.1 Literaturverzeichnis

- [1] Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, Trichopoulos D. (2007) Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 120 Suppl 12:40-61.
- [2] Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, Stuckey WJ, Jr., Wilson HE. (1969) Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *Jama.* 208(9):1680-1685.
- [3] Anderson G, Gries M, Kurihara N, Honjo T, Anderson J, Donnenberg V, Donnenberg A, Ghobrial I, Mapara MY, Stirling D, Roodman D, Lentzsch S. (2006) Thalidomide derivative CC-4047 inhibits osteoclast formation by down-regulation of PU.1. *Blood.* 107(8):3098-3105.  
URL:<http://www.shg-lymphome-leukaemien-hannover.de/wp-content/themes/carrington-blog/content/dokumente/informationen/Multiples%20Myelom%20-%20Auswertung%20einer%20Patientenbefragung.pdf>
- [4] Ara T, Declerck YA. (2010) Interleukin-6 in bone metastasis and cancer progression. *European journal of cancer.* 46(7):1223-1231.
- [5] Arbeitsgemeinschaft für Sozialforschung (AFS) H DL-uL-HD, Janssen-Cilag GmbH N. (2005) Plasmozytom/Multiples Myelom - Auswertung einer Patientenbefragung.  
URL:<http://www.shg-lymphome-leukaemien-hannover.de/wp-content/themes/carrington-blog/content/dokumente/informationen/Multiples%20Myelom%20-%20Auswertung%20einer%20Patientenbefragung.pdf>  
[Zugriff 29.05.2016]
- [6] Baur-Melnyk PDDA, Reiser MF. (2010) Multiples Myelom. *Der Onkologe.* 16(3):242-251.
- [7] Becker N. (2011) Epidemiology of multiple myeloma. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer.* 183:25-35.
- [8] Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs MJ, Blacklock HA, Bell R, Simeone J, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD. (1996) Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *The New England journal of medicine.* 334(8):488-493.
- [9] Bergsagel DE, Migliore PJ, Griffith KM. (1965) Myeloma proteins and the clinical response to melphalan therapy. *Science.* 148(3668):376-377.
- [10] Bodet-Milin C, Eugene T, Bailly C, Lacombe M, Frampas E, Dupas B, Moreau P, Kraeber-Bodere F. (2013) FDG-PET in the evaluation of myeloma in 2012. *Diagnostic and interventional imaging.* 94(2):184-189.

- [11] Bolzoni M, Storti P, Bonomini S, Todoerti K, Guasco D, Toscani D, Agnelli L, Neri A, Rizzoli V, Giuliani N. (2013) Immunomodulatory drugs lenalidomide and pomalidomide inhibit multiple myeloma-induced osteoclast formation and the RANKL/OPG ratio in the myeloma microenvironment targeting the expression of adhesion molecules. *Experimental hematology*. 41(4):387-397 e381.
- [12] Breitkreutz I, Raab MS, Vallet S, Hideshima T, Raje N, Mitsiades C, Chauhan D, Okawa Y, Munshi NC, Richardson PG, Anderson KC. (2008) Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone-remodeling markers in multiple myeloma. *Leukemia*. 22(10):1925-1932.
- [13] Butler T, Maravent S, Boisselle J, Valdes J, Fellner C. (2015) A Review of 2014 Cancer Drug Approvals, With a Look at 2015 and Beyond. *Pharmacy and Therapeutics*. 40(3):191.
- [14] Chen C, Reece DE, Siegel D, Niesvizky R, Boccia RV, Stadtmauer EA, Abonour R, Richardson P, Matous J, Kumar S, Bahlis NJ, Alsina M, Vescio R, Coutre SE, Pietronigro D, Knight RD, Zeldis JB, Rajkumar V. (2009) Expanded safety experience with lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *British journal of haematology*. 146(2):164-170.
- [15] Ciolli S. (2013) Effects on bone metabolism of new therapeutic strategies with standard chemotherapy and biologic drugs. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 10(3):183-186.
- [16] De Matteo M, Brunetti AE, Maiorano E, Cafforio P, Dammacco F, Silvestris F. (2010) Constitutive down-regulation of Osterix in osteoblasts from myeloma patients: in vitro effect of Bortezomib and Lenalidomide. *Leukemia research*. 34(2):243-249.
- [17] DiGiulio S. (2015) FDA Expands Revlimid (Lenalidomide) Indication for All Patients with Multiple Myeloma. *Oncology Times*.
- [18] Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, Petrucci MT, Yu Z, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD, Weber DM. (2009) Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 23(11):2147-2152.
- [19] Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. (2000) Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood*. 96(6):2037-2044.
- [20] Dinter DJ, Neff WK, Klaus J, Bohm C, Hastka J, Weiss C, Schoenberg SO, Metzgeroth G. (2009) Comparison of whole-body MR imaging and conventional X-ray examination in patients with multiple myeloma and implications for therapy. *Annals of hematology*. 88(5):457-464.
- [21] Drake M. Myeloma Bone Disease. In: Gertz MA, Rajkumar SV, (Hrsgb). *Multiple Myeloma*. Aufl. Springer New York, 2014:211-223.
- [22] Durie BG. (2006) The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *European journal of cancer*. 42(11):1539-1543.

- [23] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV, International Myeloma Working G. (2006) International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 20(9):1467-1473.
- [24] Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadaro M, Child JA, Comenzo R, Djulbegovic B, Fantl D, Gahrton G, Harousseau JL, Hungria V, Joshua D, Ludwig H, Mehta J, Morales AR, Morgan G, Nouel A, Oken M, Powles R, Roodman D, San Miguel J, Shimizu K, Singhal S, Sirohi B, Sonneveld P, Tricot G, Van Ness B, Scientific Advisors of the International Myeloma F. (2003) Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The hematology journal : the official journal of the European Haematology Association / EHA*. 4(6):379-398.
- [25] Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, Morgan G, Van Ness B, Chesi M, Minvielle S, Neri A, Barlogie B, Kuehl WM, Liebisch P, Davies F, Chen-Kiang S, Durie BG, Carrasco R, Sezer O, Reiman T, Pilarski L, Avet-Loiseau H, International Myeloma Working G. (2009) International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 23(12):2210-2221.
- [26] Garcia-Gomez A, Sanchez-Guijo F, Del Canizo MC, San Miguel JF, Garayoa M. (2014) Multiple myeloma mesenchymal stromal cells: Contribution to myeloma bone disease and therapeutics. *World journal of stem cells*. 6(3):322-343.
- [27] Goldschmidt H. *Das multiple Myelom (Plasmozytom): Diagnose und Therapie*. Uni-Med-Verlag. 2002.
- [28] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, Boccadaro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. (2005) International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 23(15):3412-3420.
- [29] Heider U, Kaiser M, Muller C, Jakob C, Zavrski I, Schulz CO, Fleissner C, Hecht M, Sezer O. (2006) Bortezomib increases osteoblast activity in myeloma patients irrespective of response to treatment. *European journal of haematology*. 77(3):233-238.
- [30] Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. (2007) Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nature reviews Cancer*. 7(8):585-598.
- [31] Hillengass J, Delorme S. (2012) [Multiple myeloma: current recommendations for imaging]. *Der Radiologe*. 52(4):360-365.
- [32] Höffken K. (2014) Fortschritte beim multiplen Myelom. *Der Onkologe*. 20(3):202-204.

- [33] Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U, Vonthein R, Trabold T, Heuschmid M, Pfannenbergl C. (2005) Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *European journal of radiology*. 54(2):289-297.
- [34] Horger M, Kanz L, Denecke B, Vonthein R, Pereira P, Claussen CD, Driessen C. (2007) The benefit of using whole-body, low-dose, nonenhanced, multidetector computed tomography for follow-up and therapy response monitoring in patients with multiple myeloma. *Cancer*. 109(8):1617-1626.
- [35] Hsu AK, Quach H, Tai T, Prince HM, Harrison SJ, Trapani JA, Smyth MJ, Neeson P, Ritchie DS. (2011) The immunostimulatory effect of lenalidomide on NK-cell function is profoundly inhibited by concurrent dexamethasone therapy. *Blood*. 117(5):1605-1613.
- [36] Kastritis E, Palumbo A, Dimopoulos MA. (2009) Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Seminars in hematology*. 46(2):143-157.
- [37] Kotla V, Goel S, Nischal S, Heuck C, Vivek K, Das B, Verma A. (2009) Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *Journal of hematology & oncology*. 2:36.
- [38] Kotla V, Goel S, Nischal S, Heuck C, Vivek K, Das B, Verma A. (2009) Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *Journal of hematology & oncology*. 2(36):36.
- [39] Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA. (2008) Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 111(5):2516-2520.
- [40] Kyle RA. (2000) Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *British journal of haematology*. 111(4):1035-1044.
- [41] Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, Dalton W, Dimopoulos M. (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British journal of haematology*. 121(5):749-757.
- [42] Kyle RA, Rajkumar SV. (2009) Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 23(1):3-9.
- [43] Kyle RA, Rajkumar SV. (2004) Multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 351(18):1860-1873.
- [44] Kyle RA, Steensma DP. (2011) History of multiple myeloma. *Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 183:3-23.
- [45] Laubach J, Richardson P, Anderson K. (2011) Multiple myeloma. *Annual review of medicine*. 62:249-264.
- [46] Longo V, Brunetti O, D'Oronzio S, Dammacco F, Silvestris F. (2012) Therapeutic approaches to myeloma bone disease: an evolving story. *Cancer treatment reviews*. 38(6):787-797.

- [47] Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, Morgan G, Sonneveld P, Spencer A, Andersen KC, Facon T, Stewart KA, Einsele H, Mateos MV, Wijermans P, Waage A, Beksac M, Richardson PG, Hulin C, Niesvizky R, Lokhorst H, Landgren O, Bergsagel PL, Orłowski R, Hinke A, Cavo M, Attal M, International Myeloma Working G. (2012) IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 119(13):3003-3015.
- [48] Madan S, Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi F, Hayman SR, Detweiler-Short K, Dingli D, Zeldenrust S, Lust J, Greipp PR, Rajkumar SV, Kumar S. (2011) Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in patients receiving IMiDs for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 118(7):1763-1765.
- [49] Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, Lopez Corral L, Rosinol L, Paiva B, Palomera L, Bargay J, Oriol A, Prosper F, Lopez J, Olavarria E, Quintana N, Garcia JL, Blade J, Lahuerta JJ, San Miguel JF. (2013) Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 369(5):438-447.
- [50] Meran JG, Zojer N, Ludwig H. (1999) Klinik, Diagnose und Prognose des Multiplen Myeloms. *Der Onkologe*. 5(4):297-306.
- [51] Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OA, Miladinovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B. (2012) Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 5:CD003188.
- [52] Mitsiades CS, Chen-Kiang S. (2013) Immunomodulation as a therapeutic strategy in the treatment of multiple myeloma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 88 Suppl 1:S5-13.
- [53] Morgan GJ, Davies FE, Linet M. (2002) Myeloma aetiology and epidemiology. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 56(5):223-234.
- [54] Munshi NC, Anderson KC. (2013) New strategies in the treatment of multiple myeloma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 19(13):3337-3344.
- [55] Palumbo A, Anderson K. (2011) Multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 364(11):1046-1060.
- [56] Raje N, Roodman GD. (2011) Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 17(6):1278-1286.
- [57] Rajkumar SV. (2005) MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*.340-345.
- [58] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastiris E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E,

- Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 15(12):e538-548.
- [59] rHorger M, Weisel K, Bares R, Ernemann U, Claussen CD, Lichy M, Fenchel M. (2011) Modern imaging techniques during therapy in patients with multiple myeloma. *Acta radiologica*. 52(8):881-888.
- [60] Roodman GD. (2004) Pathogenesis of myeloma bone disease. *Blood cells, molecules & diseases*. 32(2):290-292.
- [61] S K. (2007) Kompetenznetz Maligne Lymphome: Einteilung des multiplen Myeloms.  
URL:<http://www.lymphome.de/InfoLymphome/Einfuehrung/EinteilungDerLymphome.jsp> [Zugriff 29.05.2016]
- [62] Salmon SE, Shadduck RK, Schilling A. (1967) Intermittent high-dose prednisone (NSC-10023) therapy for multiple myeloma. *Cancer chemotherapy reports Part 1*. 51(3):179-187.
- [63] Sanderson RD, Epstein J. (2009) Myeloma bone disease. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 24(11):1783-1788.
- [64] Schulze M, Weisel K, Grandjean C, Oehrlein K, Zago M, Spira D, Horger M. (2014) Increasing Bone Sclerosis During Bortezomib Therapy in Multiple Myeloma Patients: Results of a Reduced-Dose Whole-Body MDCT Study. *American Journal of Roentgenology*. 202(1):170-179.
- [65] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. (2013) Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*. 63(1):11-30.
- [66] Straka PDDC, Abedinpour F, Fischer N, Wacker A. (2010) Multiples Myelom. *Der Onkologe*. 16(3):232-241.
- [67] Suzuki K. (2013) Current therapeutic strategy for multiple myeloma. *Japanese journal of clinical oncology*. 43(2):116-124.
- [68] Terpos E, Christoulas D, Kastritis E, Katodritou E, Papatheodorou A, Pouli A, Kyrtsolis MC, Michalis E, Papanikolaou X, Gkatzamanidou M, Koulieris E, Gavriatopoulou M, Zervas K, Dimopoulos MA, Grp GMS. (2014) The combination of lenalidomide and dexamethasone reduces bone resorption in responding patients with relapsed/refractory multiple myeloma but has no effect on bone formation: Final results on 205 patients of the Greek myeloma study group. *Am J Hematol*. 89(1):34-40.
- [69] Terpos E, Mihou D, Szydlo R, Tsimirika K, Karkantaris C, Politou M, Voskaridou E, Rahemtulla A, Dimopoulos MA, Zervas K. (2005) The combination of intermediate doses of thalidomide with dexamethasone is an effective treatment for patients with refractory/relapsed multiple myeloma and normalizes abnormal bone remodeling, through the reduction of sRANKL/osteoprotegerin ratio. *Leukemia*. 19(11):1969-1976.
- [70] Terpos E, Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA. (2011) Advances in imaging and the management of myeloma bone disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 29(14):1907-1915.

- [71] Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA. (2013) Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood*. 121(17):3325-3328.
- [72] Touzeau C, Moreau P. (2013) Multiple myeloma imaging. *Diagnostic and interventional imaging*. 94(2):190-192.
- [73] Tsuda H, Yamasaki H, Tsuji T, Yokoo E. (2012) Therapy with lenalidomide plus dexamethasone-induced bone formation in a patient with refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*. 95(6):706-710.
- [74] van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M, Cavo M, Morgan G, Einsele H, Kropff M, Schey S, Avet-Loiseau H, Ludwig H, Goldschmidt H, Sonneveld P, Johnsen HE, Blade J, San-Miguel JF, Palumbo A. (2011) Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer treatment reviews*. 37(4):266-283.
- [75] Varga C, Xie W, Laubach J, Ghobrial IM, O'Donnell EK, Weinstock M, Paba-Prada C, Warren D, Maglio ME, Schlossman R, Munshi NC, Raje N, Weller E, Anderson KC, Mitsiades CS, Richardson PG. (2015) Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations. *British journal of haematology*. 169(6):843-850.
- [76] Weber FP, Hutchison R, Macleod JJ. (1903) A Case of Multiple Myeloma (Myelomatosis) with Bence-Jones Proteid in the Urine (Myelopathic Albumosuria of Bradshaw, Kahler's Disease), and a Summary of Published Cases of Bence-Jones Albumosuria: With a Report on the Chemical Pathology. *Medico-chirurgical transactions*. 86:395-470.
- [77] Zamagni E, Cavo M. (2012) The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. *British journal of haematology*. 159(5):499-513.
- [78] Zangari M, Pappas L, Zhan F, Kumar NS, Cavallo F, Suva LJ, Tricot G, Esseltine DL, Yaccoby S. (2008) Parathyroid Hormones (PTH) Serum Variations Are Associated with Bortezomib Response in Multiple Myelomal Patients. *Blood*. 112(11):961-961.
- [79] Zojer PDDN, Ludwig H. (2014) Konsolidierungs-und Erhaltungstherapie beim multiplen Myelom. *Der Onkologe*. 20(3):242-249.

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Knochenumbau unter physiologischen Bedingungen (A) und beim Myelompatienten (B). .....	19
Abbildung 2: Das RANK/RANKL/OPG-System.....	20
Abbildung 3: Grafische Darstellung des Therapieansprechens über den gesamten Zeitraum der Lenalidomidgabe (Absolutzahl: 63 Patienten). .....	39
Abbildung 4: Computertomographischer Ausschnitt eines 61-jährigen Patienten mit einem Myelom vom Typ IgG-Kappa.....	44
Abbildung 5: Computertomographischer Ausschnitt des 61-jährigen Myelompatienten von Abbildung 4 in der Follow-Up-Untersuchung. ....	44
Abbildung 6: Computertomographischer Ausschnitt einer 65-jährigen Patientin mit einem IgG Leichtketten Kappa Myelom.....	45
Abbildung 7: Computertomographischer Ausschnitt der Patientin von Abbildung 6 im Follow-Up.....	45
Abbildung 8: Computertomographischer Ausschnitt einer 68-jährigen Patientin mit einem Multiplen Myelom vom Typ IgA-Lambda. ....	47
Abbildung 9: Computertomographischer Ausschnitt der Patientin von Abbildung 8 in der Follow-Up-Untersuchung.....	47
Abbildung 10: Größenveränderungen der Osteolysen vor, während und nach Lenalidomidgabe. ....	49
Abbildung 11: Größenveränderungen der medullären Infiltrationen vor, während und nach Lenalidomidgabe .....	52
Abbildung 12: Darstellung des Verlaufes der Responsewerte vor, während und nach Lenalidomidgabe .....	54

### 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon[27].....	12
Tabelle 2: Das Internationale Staging System (ISS) [28]. .....	13
Tabelle 3: Häufigkeit der verschiedenen Paraprotein-Typen [61].....	15
Tabelle 4: Durie/Salmon-PLUS-Klassifikation [24]. .....	22
Tabelle 5: Übersicht der sieben Patienten mit Sklerose (S). .....	43

## 7. Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen in der Abteilung für Onkologie und Hämatologie der Inneren Medizin II unter Leitung von Frau Professor Dr. med. Katja Weisel, Leiterin des Myelomzentrums, sowie der Onkologischen Ambulanz der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Frau Professor Dr. med. Katja Weisel rekrutierte die Patienten, konzipierte die Studie, betreute die Arbeit und korrigierte das Manuskript.

Herr Professor Dr. Marius Horger (Abt. für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Radiologische Universitätsklinik des Universitätsklinikums Tübingen) stellte die radiologischen Daten zur Verfügung, half bei der Dateninterpretation und beaufsichtigte diese.

Frau Dr. med. Katharina Oehrlein (Abt. für Hämatologie & Onkologie, Innere Medizin II) war an der Konzeption der Studie sowie an der klinischen Evaluation beteiligt und betreute die Arbeit.

Herr Dr.-Ing. Frank Reck beriet bei der statistischen Datenanalyse.

Frau Anja Schmidt (Doktorandin) hat die Ganzkörper-CT-Daten der Myelompatienten ausgemessen und ausgewertet und die Labordaten erfasst und interpretiert. Durch sie erfolgte die Literaturrecherche sowie die Erstellung und Korrektur des Manuskripts.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Erlangen, den 29. Juni 2016

---

Anja Schmidt

## 8. Danksagung

Frau Professor Dr. med. Katja Weisel, Leiterin des Myelomzentrums sowie der Onkologischen Ambulanz der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen, danke ich für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und die Möglichkeit, die Arbeit unter ihrer Leitung durchzuführen.

Zudem danke ich für die wunderbare und kompetente Betreuung und die kritische und konstruktive Durchsicht des Manuskripts. Frau Professor Dr. med. Katja Weisel war stets verfügbar und trug wesentlich zum erfolgreichen Abschluss der Arbeit bei.

Herrn Professor Dr. med. Marius Horger, Leitender Oberarzt der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen, danke ich für die Bereitstellung der CT-Bilder, für die ausführliche Anleitung zur Auswertung des Untersuchungsmaterials sowie seine stets ratgebende und helfende Funktion.

Frau Dr. med. Katharina Oehrlein (Abteilung für Hämatologie & Onkologie, Innere Medizin II) danke ich für die gewissenhafte und fachliche Betreuung. Meinem Onkel Dr.-Ing. Frank Reck danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Meinen Eltern und meiner Familie danke ich ganz besonders herzlich für die Ermöglichung meines Studiums sowie die allzeit vorhandene und liebevolle Unterstützung auf meinem bisherigen Lebensweg. Dank ihrer Anerkennung und ihres unentwegten Beistandes war es mir stets möglich, meine Ziele zu erreichen.