

# H4 Solitäres und multiples Myelom

## H4.1 Synonyme

- Solitäres Myelom: Plasmozytom, Plasmozytom des Knochens, solitäres Plasmozytom
- Multiples Myelom: generalisiertes Plasmozytom, Morbus Kahler

## H4.2 Definition

Das multiple Myelom ist eine Tumorkrankheit, die durch die klonale Proliferation von Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet ist. Charakteristisch sind neben der Bildung monoklonaler Immunglobuline (M-Protein) Osteolysen, Nierenfunktionsstörungen und eine erhöhte Infektionsneigung [6].

Das solitäre Myelom oder Plasmozytom des Knochens stellt eine lokal begrenzte klonale Proliferation von Plasmazellen dar. Es ist sehr selten. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle handelt es sich lediglich um die Erstmanifestation eines multiplen Myeloms. In 84 % der Fälle [12] liegt bereits bei Diagnosestellung eine radiologisch nachweisbare multiple oder diffuse Skelettbeteiligung – also ein multiples Myelom – vor.

Während im deutschsprachigen Raum die Begriffe „Plasmozytom“ und „multiples Myelom“ in der Vergangenheit zum Teil synonym gebraucht wurden, bezeichnet der Ausdruck „Plasmozytom“ in der angloamerikanischen Nomenklatur ausschließlich die seltene, lokal begrenzte (nicht generalisierte) Manifestationsform, welche sowohl in den Weichteilen, als auch am Knochen (Plasmozytom des Knochens) auftreten kann. Der Begriff „multiples Myelom“ (angloamerikanische Nomenklatur) wird der überwiegend generalisierten Manifestationsform der Erkrankung besser gerecht als der Ausdruck „Plasmozytom“ (deutschsprachi-

ge Nomenklatur). Dies hat dazu geführt, dass sich die angloamerikanische Nomenklatur mit den Begriffen „solitäres“ und „multiples Myelom“ weitgehend durchgesetzt hat und in der vorliegenden Leitlinie Anwendung findet.

## H4.3 Epidemiologie

Das multiple Myelom gehört mit einer Inzidenz von vier Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner und Jahr [6] zu den seltenen Erkrankungen, ist jedoch das häufigste primär am Knochen lokalisierte Tumorleiden. *Dahlin* [7] gibt die Häufigkeit mit 47 % der primären Knochenmalignome an.

Das solitäre Myelom (Plasmozytom des Knochens) ist wesentlich seltener als die multiple Manifestationsform. Von 2245 Myelomen im Krankengut betrug der Anteil solitärer Myelome nur 47 (zirka 2 %) [7]. Früher oder später mündet die Mehrzahl der zunächst solitären Myelome in ein multiples Myelom. *Krull et al.* (1972) forderten ein bis drei Jahre, *Lichtenstein* (1977) drei Jahre generalisationsfreie Nachbeobachtungszeit für die Aufrechterhaltung der Diagnose eines solitären Myeloms. Die Verwendung der Arbeitsdiagnose „vorerst solitäres Myelom (Plasmozytom des Knochens)“ ist somit gerechtfertigt [12].

Das Myelom manifestiert sich bevorzugt in der sechsten und siebten Lebensdekade. Patienten mit solitärem Myelom (Plasmozytom des Knochens) sind im Vergleich dazu jünger. Männer erkranken häufiger als Frauen [12]. In Nordamerika ist die schwarze Bevölkerungsgruppe deutlich häufiger betroffen (Inzidenz 9,9 pro 100 000) als die weiße (Inzidenz 4,3 pro 100 000) [27].

#### H4.4 Ätiologie, Pathogenese, Pathophysiologie

Ionisierende Strahlen erhöhen das Risiko einer Myelomerkrankung. *Ichimaru* und *Mabuchi* [15] fanden bei Überlebenden der Atombombenabwürfe in Hiroshima und Nagasaki eine 4,7fach höhere Erkrankungs Häufigkeit im Vergleich zur nicht-exponierten japanischen Bevölkerung.

Beschrieben wurde weiterhin eine Häufung bei Landwirten sowie bei Kontakt mit Petroleum und Asbest [17, 19]. Eine genetische Prädisposition erscheint angesichts der höheren Inzidenz der schwarzen Bevölkerung Nordamerikas ebenfalls vorhanden zu sein.

Die Pathogenese verläuft nach *Hallek* und *Lamerz* [14] in mindestens drei Schritten:

1. Immortalisierung (normale Plasmazellen sterben nach drei Tagen ab, multiple-Myelomzellen entsprechen dagegen langlebigen Zellen, welche zirka 30 Tage überleben)
2. Etablierung (der pathologische Zellklon etabliert sich im Mark)
3. Entkoppelung (Aktivierung von wachstumsfaktorunabhängiger Proliferation bei Verhinderung des programmierten Zelltodes)

#### H4.5 Lokalisation

Das Myelom tritt bevorzugt in Skelettabschnitten mit rotem (blutbildendem) Knochenmark auf. Es manifestiert sich somit in erster Linie:

- In der Brust- und Lendenwirbelsäule und den Rippen
- Im Schädel
- Im Becken und Schultergürtel
- In den proximalen Extremitätenabschnitten

Distale Extremitätenabschnitte und die Halswirbelsäule werden selten und/oder im Spätstadium einbezogen.

Nach *Freyschmidt* et al. [12] sind die Skelettabschnitte wie folgt betroffen:

- 72 % Befall der Wirbelsäule (BWS 62 %, LWS 55 %)
- 70 % Befall von Schädel und Rippen
- 52 % Beckenbefall

- 55 % Befall der unteren Extremitäten
- 41 % Befall der oberen Extremitäten
- 0 % Isolierter Extremitätenbefall
- 10 % Negativer Röntgenerstbefund

#### H4.6 Maligne Potenz

Im Gegensatz zu den soliden malignen Knochentumoren (z. B. Osteosarkom, Ewing-Sarkom, Chondrosarkom) liegt beim multiplen Myelom eine primär multilokuläre oder diffuse Manifestation (generalisiertes Tumorleiden) vor, welche bezüglich operativer Behandlungsstrategien mit dem Vorliegen einer Skelettmetastasierung vergleichbar ist (palliative Therapieverfahren).

Bei Vorliegen eines solitären Myeloms (Plasmozytom des Knochens) ist meist mit der Progression zum multiplen Myelom zu rechnen, weshalb der Ausdruck „bisher solitäre Manifestation eines Myeloms“ [12] gerechtfertigt ist. Der Begriff Metastase ist auf Myelommanifestationen nicht anzuwenden, da es sich nicht um Tumorabsiedelungen in artfremden Geweben bzw. Organen handelt, sondern um eine systemische Erkrankung des Knochenmarks in typischen Lokalisationen.

#### H4.7 Medizinische Schlüsselsysteme

ICD-10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten Version 1.3)

C90.0 Plasmozytom (Multiples Myelom), Kahler-Krankheit, Myelomatose

#### H4.8 Klassifikationen

##### WHO-Klassifikation [16]

Zuordnung zu den indolenten Lymphomen:

- Plasmazell-Myelom
  - Klassisches multiples Myelom
  - Nicht-sekretorisches Myelom
  - Indolentes Myelom
  - „Smoldering“ Myelom
  - Plasmazell-Leukämie

- Plasmozytom
  - Solitäres Plasmozytom des Knochens
  - Extramedulläres Plasmozytom

### Subklassifikation entsprechend der Manifestationsform und mikroskopischen Erscheinung [24]

- Multiples Myelom (generalisierte Myelomatose, generalisiertes Plasmozytom, Morbus Kahler)
- Disseminierte, nicht-osteolytische Myelomatose (diffus entkalkende Myelomatose)
- Solitäres Myelom (Plasmozytom des Knochens)
- Extraskellettares oder extraossäres Plasmozytom
- Plasmazelleukämie
- Plasmozytom des Lymphknotens (malignes plasmozytisches Lymphom)

Aus der Sicht des Therapeuten ist folgende Einteilung nach klinisch-röntgenologischen Aspekten sinnvoll:

- Solitäre Manifestationsform am Skelett (solitäres Myelom, Plasmozytom des Knochens): Ein lokaler Knochentumor ist radiologisch nachweisbar. Das übrige Skelett erscheint röntgenologisch und im Knochenmarkpunktat (Beckenkamm, Sternum) unauffällig.
- Generalisierte Manifestationsform am Skelett (disseminierte, nicht-osteolytische Myelomatose, multiples Myelom): Das blutbildende rote Knochenmark ist von pathologischen Plasmazellen diffus infiltriert. Die Markinfiltration ist mit ungezielter Sternalpunktion oder Beckenkamm-Biopsie nachweisbar. Die nicht-osteolytische Myelomatose imponiert röntgenologisch als schwere Osteoporose (Rarefizierung der Spongiosa). Beim multiplen Myelom liegt ein mehr knötchenförmiges Manifestationsmuster vor, welches früh zu röntgenologisch sichtbaren multilokulären Osteolysen und Kortikalisarrosionen führt. Dabei liegt eine humorale Stimulation der Osteoklasten

durch den sogenannten Osteoklasten-aktivierenden Faktor vor [12].

- Extraskellettales Manifestationsform
  - Extraskellettares oder extraossäres Plasmozytom
  - Plasmazelleukämie
  - Plasmozytom des Lymphknotens (malignes plasmozytisches Lymphom)

### Klassifikation entsprechend der Sekretion

- Sekretion kompletter Immunglobuline (vorwiegend IgG und IgA, seltener IgD oder IgE, eine IgM-Sekretion stellt eine Rarität dar)
- Sekretion freier Kappa- oder Lambda-Leichtketten
- Sekretion sowohl kompletter Immunglobuline als auch freier Leichtketten
- Asekretorisches Myelom (weder komplette Immunglobuline noch freie Leichtketten werden sezerniert)

### H4.9 Stadieneinteilung des multiplen Myeloms

Weder die Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation der UICC (gebräuchlich bei soliden Tumoren) noch nach der Ann-Arbor-Klassifikation (gebräuchlich bei Hodgkin-Lymphomen und Non-Hodgkin-Lymphomen) sind auf das Myelom anwendbar. Weltweit wird derzeit die Stadieneinteilung nach *Durie* und *Salmon* [9] eingesetzt. Diese ist einfach zu handhaben und gestattet die Abgrenzung von Patienten mit geringer Tumormasse (Stadium I), welche in der Regel keiner systemischen Therapie bedürfen.

### Stadium IA und B

Hb > 10 g/dl, Serumkalzium normal, röntgenologisch maximal eine nachgewiesene Osteolyse, M-Proteinkonzentration im Serum: IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l, Bence-Jones-Proteinurie < 4 g/24 Std., geschätzte Tumormasse <  $0,6 \times 10^{12} \text{ m}^2$  (Tumormasse niedrig)

## Stadium IIA und B

Keine klare Zuordnung zu Stadium I oder III,  $0,6 \times 10^{12} \text{ m}^2 < \text{geschätzte Tumorgro\ss e} < 1,2 \times 10^{12} \text{ m}^2$  (Tumorlast mittel)

## Stadium IIIA und B

Hb  $< 8,5 \text{ g/dl}$ , Serumkalzium erhöht, röntgenologisch fortgeschrittene Knochendestruktion (multiple Osteolysen oder schwerste Osteoporose), M-Proteinkonzentration im Serum: IgG  $> 70 \text{ g/l}$ , IgA  $> 50 \text{ g/l}$ , Bence-Jones-Proteinurie  $> 12 \text{ g/24 Std.}$ , die geschätzte Tumorgro\ss e beträgt  $> 1,2 \times 10^{12} \text{ m}^2$  (Tumorlast hoch)

Subklassifikation A: Nierenfunktion normal (u. a. Kreatinin  $< 176 \text{ mmol/l/} < 2 \text{ mg/dl}$ )

Subklassifikation B: Nierenfunktion gestört (u. a. Kreatinin  $> 176 \text{ mmol/l/} > 2 \text{ mg/dl}$ )

Behandlungspflichtig sind Stadium II und III sowie alle B-Stadien.

## Diagnose-Kriterien des multiplen Myeloms

Nach *Durie* und *Salmon* [9], modifiziert nach Wintrobe's Clinical Hematology [8].

### Hauptkriterien

1. Histologischer Myelomnachweis in einer Gewebebiopsie
2. Infiltration des Knochenmarks mit mehr als 30 % Plasmazellen
3. Nachweis eines monoklonalen Immunglobulins
  - im Serum: IgG  $> 35 \text{ g/l}$  oder IgA  $> 20 \text{ g/l}$
  - im Urin: Bence-Jones-Paraproteine (Kappa- oder Lambda-Leichtketten)  $> 1\text{g/}24 \text{ Std.}$

### Nebenkriterien

- A. Infiltration des Knochenmarks mit 10–30 % Plasmazellen
- B. Nachweis eines monoklonalen Immunglobulins
  - im Serum: IgG  $< 35 \text{ g/l}$  oder IgA  $< 20 \text{ g/l}$

- im Urin: Bence-Jones-Paraproteine (Kappa- oder Lambda-Leichtketten)  $< 1 \text{ g/24 Std.}$

C. Osteolytische Knochenläsionen

D. Antikörpermangel normaler Immunglobuline

IgM  $< 0,5 \text{ g/l}$ ; IgA  $< 1 \text{ g/l}$ ; IgG  $< 6 \text{ g/l}$

Für die Diagnose eines multiplen Myeloms werden mindestens ein Haupt- und ein Nebenkriterium (außer Kombination 1 mit A) oder alternativ die Nebenkriterienkombination A, B und C bzw. A, B und D gefordert.

(Bezüglich der Sonderformen indolentes Myelom, schwelendes (smoldering) Myelom und monoklonale Gammopathie ungewisser Signifikanz werden bestimmte Einschränkungen gemacht.)

## Remissionskriterien

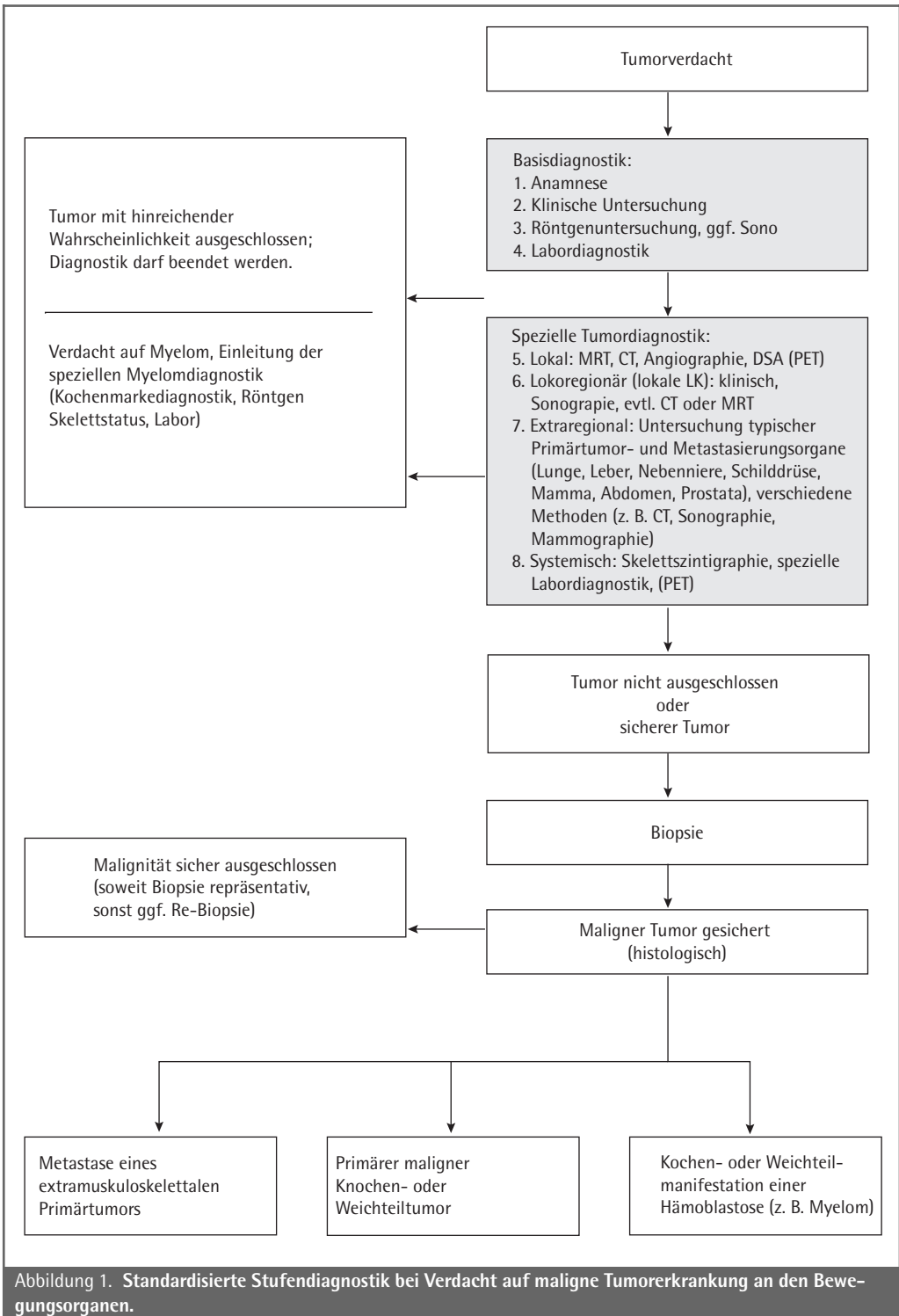
Das Therapieansprechen wird nach den EBMT-Kriterien beurteilt [5]. Hauptparameter des Therapieansprechens ist die Reduktion des Myelomproteins, welche mit der Reduktion der Tumormasse korreliert. Unterschieden werden:

- Komplette Remission (CR)
- Partielle Remission (PR)
- Minimale Remission (MR)
- Keine Veränderung – no change (NC)
- Krankheitsprogress (progressive disease – PD)

## H4.10 Diagnostik

### Vorbemerkung

Tumordiagnostik sollte standardisiert nach einem Algorithmus erfolgen (Abbildung 1). Da zum Zeitpunkt ihrer Durchführung die histologische Diagnose in der Regel noch aussteht, kann sie nicht nur auf eine spezielle Tumorentität oder Gruppe zugeschnitten sein, sondern muss allen möglichen Differenzialdiagnosen Rechnung tragen (siehe Kapitel H2 Diagnostik muskuloskelettaler Malignome). Im Folgenden wird daher die standardisierte Stufendiagnostik beschrieben, wie sie generell bei Verdacht



auf das Vorliegen eines malignen Knochen- oder Weichteiltumors durchgeführt werden sollte. Bezüglich des Myeloms ergeben sich folgende Probleme:

- Bei Vorliegen eines „vorerst solitären Myeloms“ existiert wie bei soliden Tumoren nur eine Tumorlokalisation. Spezifische Laborparameter fehlen in der Regel. Diese Befundkonstellation kann ohne die histologische Untersuchung einer Tumorbioptie nicht gegen andere primäre Knochentumoren oder Metastasen abgegrenzt werden. Da die Biospie mit Rücksicht auf die anderen Tumorentitäten am Ende des diagnostischen Algorithmus stehen muss, würden in diesem (relativ seltenen) Fall Untersuchungen durchgeführt, welche in Kenntnis der Histologie verzichtbar wären (z. B. die Skelettszintigraphie). Dies macht deutlich, dass der beschriebene diagnostische Algorithmus einen Kompromiss darstellt, der nicht jeder Tumorentität optimal gerecht werden kann.
- Der diagnostische Algorithmus geht von einem Tumorverdacht im Sinne einer unklaren Raumforderung, Schwellung etc. aus, welche im Rahmen des Staging lokal, loko-regionär, systemisch usw. diagnostiziert wird. Beim multiplen Myelom, oder noch deutlicher bei der diffusen disseminierten, nicht-osteolytischen Myelomatose, ist eine derartige umschriebene Raumforderung (Tumor im Sinne von Schwellung) nicht nachweisbar.

Entsteht zu einem beliebigen Zeitpunkt im Laufe der Diagnostik der Verdacht auf ein Myelom, so ist der allgemeine diagnostische Algorithmus zu beenden und in die spezielle Diagnostik beim Myelom überzuleiten. Im Falle eines solitären Myeloms wird dies erst nach der Tumorbioptie am Ende der Tumordiagnostik möglich sein. Beim multiplen Myelom ist der Verdacht in der Regel nach erfolgter Basisdiagnostik (Anamnese, Röntgen, Labor) zu äußern. Sollte der initiale Verdacht auf ein Myelom oder einen soliden malignen Tumor durch

eine oder mehrere diagnostische Maßnahmen mit hinreichender Sicherheit ausgeräumt werden können, ist bei adäquater Verlaufskontrolle ein Verzicht auf die Weiterführung der Stufendiagnostik zulässig. Bei erneutem Auftreten von unklaren Symptomen ist die Diagnostik unverzüglich fortzusetzen.

### Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf muskuloskelettale Tumormanifestation

Ziel aller diagnostischen Bemühungen bei hinreichendem Verdacht auf Vorliegen einer muskuloskelettalen Tumormanifestation ist die Feststellung des

- (Histologischen) Tumortyps (Typing)
- Differenzierungsgrades des Tumors (histopathologisches Grading)
- Stadiums der Tumorerkrankung (Staging) nach der TNM-Klassifikation der UICC (alternativ nach [10]).

Da keine dieser Klassifikationen auf das Myelom anwendbar ist, erfolgt deren Erwähnung nur zum Verständnis des nachfolgenden Algorithmus.

### Tumorverdacht

Symptome eines Tumorleidens im Bereich des muskuloskelettalen Systems können sein:

- Schmerzen unklarer Genese
- Schmerzhaftes oder auch schmerzloses Schwellung, Lymphknotenschwellung
- Lokale Entzündungszeichen (Rötung, Schwellung, Hyperthermie)
- Ungewollte Gewichtsabnahme bis zur Kachexie, reduzierter AZ
- Lähmungen
- Fraktur ohne adäquates Unfallereignis
- Nachtschweiß
- Blässe
- Leistungsknick

Ein Tumorausschluss ist mit hinreichender Wahrscheinlichkeit möglich, wenn nach klinischer, bildgebender und Labordiagnostik folgende Kriterien erfüllt sind:

- Keine Raumforderung nachweisbar oder
- Sichtbare Schwellung bzw. nachgewiesene Raumforderung oder unklare Beschwerden durch eine nicht-tumoröse Erkrankung erklärbar

### Basisdiagnostik

#### ■ Anamnese

- Allgemeine Anamnese
  - Familiäre Tumoranamnese
  - Hereditäre Erkrankungen
  - Risikofaktoren: chemische Noxen, frühere erhöhte Strahlenexposition, Immunsuppression
  - Allgemeines Leistungsvermögen (Leistungsknick?)
  - Zu- oder Abnahme des Körpergewichtes
  - Fieber, Schüttelfrost, Nachtschweiß

#### ■ Spezielle Anamnese

- Lokalisation, Progredienz und zeitlicher Verlauf einer Schwellung
- Rötung, Überwärmung
- Subtile Schmerzanamnese (Wann treten im Tagesverlauf Schmerzen auf?)
- Funktionelle Beeinträchtigung

#### ■ Klinische Untersuchung

- Inspektion
  - Inspektion des entkleideten Patienten
  - Lokalisation und Ausdehnung einer Schwellung, Beziehung zu anatomischen Nachbarstrukturen
  - Entzündungszeichen, Hautverfärbung, Retraktionsphänomene (Apfelsinhaut)
  - Muskelhypo- oder -atrophie

#### ■ Palpation

- Tumorausdehnung und -konsistenz
- Beziehung zu Haut und tieferen Gewebeschichten (verschieblich oder fixiert)
- Druck- oder Bewegungsschmerz
- Palpation der Lymphknoten (submandibulär, supraclaviculär, axillär, inguinal, popliteal), subtile Untersuchung der lokoregionären Lymphknoten
- Palpation der Mammae

- Palpation der Schilddrüse
- Palpation des Abdomens und der Nierenlager
- Rektal-digitale Untersuchung
- Untersuchung der Genitalien

#### ■ Perkussion/Auskultation

- Perkussion und Auskultation der Lungen

#### ■ Funktionsprüfung der betroffenen Extremität oder Region

- Gelenkbeweglichkeit nach Neutral-Null-Methode
- Sensomotorik und Durchblutung
- Umfangsmessung

#### ■ Bildgebende Diagnostik

- Röntgenuntersuchung im Bereich der Tumorlokalisation (mindestens zwei Ebenen), besitzt für Artdiagnose nach wie vor hohen Stellenwert, ein solitäres Myelom imponiert als lokaler osteolytischer Tumor und die diffuse nicht-osteolytische Myelomatose als schwere Osteoporose, das multiple Myelom zeigt in den betroffenen Skelettabschnitten eine Vielzahl kleiner scharf begrenzter Osteolysen einschließlich Kortikalisarrosionen, die Läsionen wirken wie ausgestanzt (z. B. Schrotschusschädel)
- Sonographie des Tumors (besonders bei differenzialdiagnostischem Verdacht auf Weichteiltumor)

#### ■ Labordiagnostik

- Blutbild (Anämie?)
- BSR (Sturzsenkung?)
- CRP
- Elektrolyte (Ausschluss Hyperkalzämie)
- Alkalische Phosphatase (AP) sowie knochenspezifische AP: bei osteolytischen Prozessen erhöht
- Prostataspezifisches Antigen (PSA): erhöht bei Prostata-Ca
- Saure Phosphatase (SP): erhöht bei Prostata-Ca
- Harnsäure (HS): erhöht bei hohem Zellsatz, z. B. bei Hämoblastosen
- Eisen: bei Tumoren erniedrigt

- Gesamteiweiß: bei Myelom möglicherweise erhöht, bei anderen konsumierenden Prozessen teilweise erniedrigt

Bei Patienten im Alter von > 50 Jahren mit unklaren Knochenschmerzen und/oder fortgeschrittener Osteoporose und/oder erhöhter Blutsenkungsreaktion:

- Gesamteiweiß und Serumeiweißelektrophorese, Immunfixation (monoklonale Gammopathie?)
- Urinstatus, Urin-Eiweiß, Urin-Eiweißelektrophorese, Leichtketten-Nachweis im Urin (alter Begriff: Bence-Jones-Paraproteine)

### Spezielle Tumordiagnostik (keine spezielle Myelomdiagnostik)

#### ■ Lokale Diagnostik

(= apparative Untersuchung des lokalen Tumors)

- Magnetresonanztomographie (Untersuchungsgang mit T1- und T2-Wichtung sowie T1-Wichtung mit Gadolinium, hervorragende Darstellung der Weichteile, Abklärung der lokalen Tumorausdehnung und der Beziehung zu Nachbarstrukturen, z. B. zu den Gefäßen und Nerven)
- Computertomographie (von Vorteil bei der Darstellung von kortikalen Knochenstrukturen und Osteolysen)
- Positronenemissionstomographie (PET) (Wertigkeit nicht ausreichend validiert)
- Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) bzw. Angiographie zur Darstellung der Tumorgefäße (diagnostischer Stellenwert gering, von größerer Bedeutung sind diese Methoden im Rahmen der präoperativen Tumorembolisation, beim Myelom nicht relevant)

#### ■ Lokoregionäre Diagnostik

(Suche nach Lymphknotenmetastasen im Abstromgebiet, letztere treten bei muskuloskelettalen Primärtumoren selten auf)

- Sonographie
- Gegebenenfalls Computertomographie

- Gegebenenfalls Magnetresonanztomographie

#### ■ Extraregionale Diagnostik

(= apparative Untersuchung tumorrelevanter Organe)

- Manifestationsorte von Metastasen: in erster Linie Lunge, Leber und Nebennieren
- Manifestationsorte von Primärtumoren: Mamma, Lunge, Schilddrüse, Prostata, Niere
  - Röntgen-Thorax und Thorax-CT
  - Abdomen- und Nephrosonographie, bei suspekten Befunden Abdominal-CT
  - Mammographie
  - Sonographie der Schilddrüse, gegebenenfalls Schilddrüsenzintigraphie
  - Endoskopische Diagnostik (Gastro-, Kolo-, Rekto-, Zysto- oder Kolposkopie)

#### ■ Systemische Diagnostik

(Ausbreitungsdiagnostik)

- Skelettszintigraphie (3-Phasen-Szintigraphie), bei multiplem Myelom oft falsch negativ
- Positronenemissionstomographie (PET) (Wertigkeit nicht ausreichend validiert)
- Spezielle Tumorlabordiagnostik:
  - Hämo occult-Test
  - Tumormarker (z. B. NSE = Neuron-spezifische Enolase beim Ewing-Sarkom)

Tumormarker haben bei malignen Primärtumoren der Bewegungsorgane einen relativ geringen diagnostischen Wert. Ein Beitrag zur Artdiagnostik ist mangels spezifischer Tumormarker kaum möglich. Größere Bedeutung haben die Marker für die Verlaufsbeurteilung (z. B. NSE beim Ewing-Sarkom).

#### Biopsie

Besteht nach Abschluss der oben genannten nicht-invasiven Diagnostik weiterhin Tumordverdacht oder Unklarheit über Art und Dignität eines Tumors, ist die histopathologische Untersuchung einer Gewebeprobe in jedem Falle angezeigt. Das Ziel der Biopsie besteht darin, eine qualitativ und quantitativ ausreichende

Menge repräsentativen Tumorgewebes zu gewinnen, ohne die nachfolgende Therapie negativ zu beeinflussen. Zu beachten ist die Potenz einiger Tumoren (z. B. Chondrosarkom), Impfmetastasen im Operationsgebiet zu setzen. Empfehlenswert ist die Durchführung der Biopsie in der definitiv behandelnden Klinik.

### ■ Grundregeln der Biopsietechnik

(gelten nur für gezielte Biopsie)

- Entnahme der Probe bei Tumoren im Extremitätenbereich soweit distal wie möglich
- Wahl des Zugangs in der Schnittführung der wahrscheinlichen Definitiv-OP
- Direkter Zugang zum Tumor (kürzester Weg) ist zu bevorzugen, wobei die später notwendige Entfernung des Biopsiekanals *in toto* mit dem Tumorsektat berücksichtigt werden muss
- Keine Ausdehnung auf subtotale Tumorexstirpation
- Keine Eröffnung zusätzlicher Kompartimente oder Gelenke
- Keine Kontamination von Gefäß-Nerven-Strängen
- Drainageausleitung aus der Wunde oder in unmittelbarer Nähe des Wundwinkels
- Atraumatische Operationstechnik (z. B. Intrakutannaht) und subtile Blutstillung
- Ausreichende Gewebemenge (mindestens ein Kubikzentimeter)
- Meidung von Quetschung oder sonstiger Zerstörung des Gewebeverbandes
- Entnommene Gewebeprobe muss repräsentativ sein (vitales Gewebe aus der Tumorrandzone), im Zweifelsfall Schnellschnittuntersuchung zur Prüfung, ob Biopsiematerial vitale Tumoranteile enthält

### ■ Technik der Biopsie

- Geschlossene Verfahren
  - Nadelbiopsie und Feinnadelaspirationsbiopsie sind bei Verdacht auf Myelom bevorzugte Methoden zur Knochenmarkgewinnung aus Sternum oder Beckenkamm. In diesem Fall handelt es sich um eine ungezielte Biopsie am Ort der Wahl. Die oben

genannten Biopsieregeln sind auf die ungezielte Biopsie nicht anzuwenden. Bei soliden malignen Tumoren kommen diese Methoden aufgrund der häufigen Inhomogenität der Läsionen nicht in Betracht.

- Offene Verfahren
  - Inzisionsbiopsie: partielle operative Freilegung des Tumors und Entnahme einer ausreichenden Gewebeprobe (wenn möglich Knochen- und Weichgewebe), makroskopische Beurteilung des Tumorgewebes möglich, bezüglich der Sicherheit der histologischen Diagnose den vorgenannten Methoden überlegen, daher Methode der Wahl (am Knochen gegebenenfalls Einsatz von Stanzen)
  - Exzisionsbiopsie (komplette Tumorentfernung): kommt nur bei kleinen, oberflächlich gelegenen Weichgewebetumoren oder ausnahmsweise bei Verdacht auf Malignisierung eines kleineren Osteochondroms in Betracht

Bei der Einsendung der Präparate ist Folgendes zu beachten:

- Korrekte Beschriftung der Präparate
- Mitteilung wichtiger klinischer Angaben
- Übersendung bildgebender Befunde (Röntgen-, MRT- und/oder CT-Filme)
- In der Regel Fixierung der Präparate in 4 %igem Formaldehyd und/oder unverzügliche Einsendung unfixierter Präparate

Die histologische Beurteilung setzt spezielle Erfahrung auf dem Gebiet der relativ seltenen und gleichzeitig morphologisch stark differierenden Knochen- und Weichteiltumoren voraus. Eine Zweitbegutachtung durch einen Referenzpathologen ist häufig empfehlenswert.

### Spezielle Diagnostik bei Myelom

#### ■ Röntgen-Skelettstatus

Da die Skelettszintigraphie beim multiplen Myelom keine sichere Beurteilung gestattet (aus rein osteolytischen Läsionen resultiert keine Mehranreicherung), ist die Anfertigung von Röntgenaufnahmen aller potenziellen Ma-

nifestationsorte (Skelettstatus) nach wie vor unverzichtbar. Die Untersuchung erfolgt zur Kontrastoptimierung in 10–15 % reduzierter Aufnahmespannung [12]. Folgende Regionen sollten untersucht werden:

- Schädel in zwei Ebenen
- Wirbelsäule (HWS, BWS, LWS in zwei Ebenen)
- Thoraxübersicht mit Rippendarstellung
- Beckenübersicht
- proximale Extremitätenabschnitte in zwei Ebenen

Die Untersuchung dient einerseits der Stadieneinteilung des multiplen Myeloms und ist somit Entscheidungsgrundlage bezüglich des Therapiebeginns. Andererseits ist ein Ausschluss stabilitätsmindernder Osteolysen notwendig. Bei Nachweis instabiler Läsionen ist die frühzeitige Einleitung lokaler Therapiemaßnahmen notwendig (Bestrahlung, operative Stabilisierung), um Komplikationen (pathologische Frakturen, Kompression neuraler Strukturen) zu vermeiden. Nach *Freyschmidt* et al. [12] imponieren 3,6 % der multiplen Myelome röntgenologisch lediglich als Osteoporose, 86 % zeigen die typischen, multilokulären, scharf begrenzten Osteolysen, 10 % weisen initial keine röntgenologischen Auffälligkeiten auf.

### ■ Computertomographie

Die Computertomographie ermöglicht die Darstellung kleiner Osteolysen (2–3 mm). Die Stadieneinteilung nach *Durie* und *Salmon* [9] beruht allerdings auf klassisch-röntgenologischen und nicht auf den wesentlich sensitiveren CT-Befunden.

### ■ Magnetresonanztomographie

Die MRT ist in der Lage, Myelommanifestationen im gesamten Skelett und paraosäre Tumorkomponenten mit hoher Sensitivität und Spezifität nachzuweisen [20, 21]. Unter anderem kommt sie als Ganzkörper-MRT zum Einsatz. Die MRT-Untersuchung der Wirbelsäule kann frühzeitig paravertebrale bzw. intraspinale Tumorsammlungen nachweisen und wird

präventiv zur Vermeidung neurologischer Komplikationen durchgeführt.

### ■ Labordiagnostik

- Myelom-Protein-Bestimmung (M-Protein, monoklonales Protein):
  - Quantitativ mittels Gesamteiweißbestimmung und Eiweißelektrophorese im Blut und/oder Urin  
Achtung: Die oft eingesetzten immunologischen Methoden zur M-Gradienten-Quantifizierung ergeben häufig zu hohe Werte und können zu einer falschen Stadieneinteilung führen
  - Qualitativ mittels immunologischen Methoden im Blut und/oder Urin (z. B. Nephelometrie, radiale Immundiffusion, Immunelektrophorese und Immunfixation), zusätzlich kann der Schweregrad des humoralen Immundefektes bestimmt werden
- Beta-2-Mikroglobulin
- Differenzialblutbild

Weitere Untersuchungen siehe Abschnitt Labordiagnostik.

### ■ Knochenmarkdiagnostik

- Obligat zur Feststellung der Plasmazellinfiltration (diagnostisches Hauptkriterium, wenn > 30 % Plasmazellen vorliegen)
- Sicherste Durchführung im Bereich des hinteren Beckenkammes
- Folgende Untersuchungen sind erforderlich [4]:
  - Knochenmarkbiopsie (zu empfehlen ist die Durchführung in Lokalanästhesie mittels Jamshidi-Nadel)
  - Aspiration von Knochenmark zur zytologischen, zytochemischen, immunzytologischen zytogenetischen und molekular-genetischen Untersuchung sowie zur Bestimmung des Labeling-Index

## Differenzialdiagnosen

Vom multiplen Myelom sind differenzialdiagnostisch abzugrenzen:

- Disseminierte Knochenmetastasen (z. B. beim Prostatakarzinom)
- Primärer Hyperparathyreoidismus
- Primäre oder sekundäre Osteoporose

Vom solitären Myelom (Plasmozytom des Knochens) sind abzugrenzen:

- Knochenmetastasen
- Benigne Knochentumoren oder tumorähnliche Läsionen
- Maligne Knochentumoren
- Lymphominfiltrate
- Entzündliche Prozesse

### H4.11 Therapie

Die Koordination der Behandlung des multiplen Myeloms erfolgt in Deutschland durch zwei große multizentrische Studiengruppen:

Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)

Koordination Prof. Dr. Hermann Einsele\*/

Dr. med. Christian Straka

\*Medizinische Klinik und Poliklinik

der Universität Tübingen

Abteilung Hämatologie

Otfried-Müller-Straße 10

72076 Tübingen

Tel.: 07071 29-82808

German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)

Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Medizinische Klinik und Poliklinik V

Universitätsklinikum Heidelberg

Hospitalstraße 3

69115 Heidelberg

Tel.: 06221 568003

Obwohl der Schwerpunkt beider Studiengruppen in der Etablierung von Protokollen zur autologen und allogenen Stammzelltransplantation liegt, werden auch Studien für die konventionelle Chemotherapie angeboten.

Die Behandlung des solitären Myeloms (Plasmozytom des Knochens) und des multiplen Myeloms unterscheidet sich grundsätzlich, sodass sie in separaten Kapiteln dargestellt werden muss.

## Therapie des solitären Myeloms (Plasmozytom des Knochens)

Das Therapieziel besteht darin, die malignen Plasmazellen vollständig aus dem Organismus zu entfernen oder zu zerstören. Dabei kommen in erster Linie eine kurative Bestrahlung oder gegebenenfalls die operative Entfernung (weite Resektion nach *Enneking* [10]) des Tumors in Betracht.

### Onkologische Qualität operativer Eingriffe [10]

#### ■ Intraläsionale Resektion

Tumor intraoperativ eröffnet und/oder makroskopischer Tumorrest verblieben (beim Myelom nicht sinnvoll)

#### ■ Marginale Resektion

En-bloc-Resektion des nicht-eröffneten Tumors, jedoch tangiert die Resektionslinie die Pseudokapsel (beim Myelom nicht sinnvoll)

#### ■ Weite Resektion

Tumor, Pseudokapsel, Biopsienarbe und -kanal werden mit ausreichendem Sicherheitsabstand (am Knochen beträgt dieser 5 cm) en bloc entfernt, jedoch nicht das tumortragende Kompartiment (beim solitären Myelom in Erwägung zu ziehen, wenn Resektion ohne größere Funktionseinschränkungen möglich ist)

#### ■ Radikale Resektion

Entfernung des Tumors mit tumortragendem Kompartiment, Biopsienarbe und -kanal (beim Myelom kontraindiziert).

Bei der Auswahl der Therapiemethode ist die statistisch nachgewiesene hohe Progressionsrate zum multiplen Myelom (55 % innerhalb von zehn Jahren) [18, 25] im weiteren Verlauf zu be-

rücksichtigen, weshalb verstümmelnde operative Eingriffe (z. B. Amputationen) nur in Ausnahmefällen in Betracht kommen. Bislang gibt es keine Hinweise auf die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie [18, 25]. Engmaschige Kontrolluntersuchungen sind unverzichtbar.

Es kommen die in Tabelle 1 aufgeführten Behandlungsverfahren in Betracht.

## Therapie des multiplen Myeloms

Beim multiplen Myelom handelt es sich um ein generalisiertes, in der Regel inkurables Tumorleiden. Sowohl die konventionelle Chemotherapie als auch die autologe Stammzelltransplantation trägt meist nur palliativen Charakter. Ob sich durch die modernen allogenen Stammzelltransplantationsverfahren mit reduzierter Konditionierung in Zukunft ein kurativer Therapieansatz für ein kleines definiertes Patientenkollektiv ergibt, ist noch nicht definitiv geklärt [6]. Ist die Diagnose eines multiplen Myeloms gestellt, muss geprüft werden, ob ein Therapiebeginn angezeigt ist. Dies hängt vom Stadium der Erkrankung und von Begleitscheinungen des Tumorleidens ab. Ein kontrollierendes Abwarten im Frühstadium der Erkrankung ist sinnvoll, um die später stets auftretende Chemotherapieresistenz hinauszuzögern. Dies ist ohne objektivierbare Nachteile möglich.

## Schwelendes (smoldering) Myelom und multiples Myelom Stadium IA

Bei Patienten mit multiplem Myelom im Stadium I oder schwelendem (smoldering) Myelom besteht keine Indikation zur systemischen Therapie, solange die Patienten beschwerdefrei sind, keine Niereninsuffizienz besteht (kein Stadium B) und keine Hinweise auf Progression vorliegen [6]. Eine einzelne Osteolyse mit drohender oder manifester Instabilität kann eine operative Stabilisierung und/oder Bestrahlung erforderlich machen.

## Multiplenes Myelom Stadium IB, II und III

Systemische Behandlung: Die Indikation zur Chemotherapie ist gegeben. Behandlungsziele sind:

- Maximale Remission (komplette Remission, Partialremission, minimale Remission oder Stable disease)
- Regredienz der häufig auftretenden Knochenschmerzen
- Normalisierung von Nierenfunktion und Serumkalzium
- Regredienz anderer Krankheitssymptome (z. B. Anämie, Hyperviskositätssyndrom)

Folgende Therapieverfahren kommen zur Anwendung:

Tabelle 1. Mögliche Behandlungsverfahren des solitären Myeloms.	
Lokalisation des solitären Myeloms	Therapieverfahren
Wirbelsäule, Schädel	Bestrahlung
Schultergürtel und obere Extremitäten	Bestrahlung oder extremitätenerhaltende weite Resektion, Defektrekonstruktion beispielsweise durch Tumorendoprothesen, homologe Grafts, ggf. composite Grafts, Überbrückung mit autologer Fibula wegen Hebedefekt bei unklarer Prognose kaum vertretbar
Becken	Bestrahlung, ggf. Resektion und Distanzüberbrückung, in Ausnahmefällen Rekonstruktion mit Beckenteilersatz
Untere Extremitäten	Bestrahlung oder extremitätenerhaltende weite Resektion, Defektrekonstruktion durch Tumorendoprothesen mit metaphysärem und diaphysärem Ersatz, homologe Grafts, ggf. composite Grafts

## Chemotherapie

Standardtherapie bei Patienten > 65 Jahre ist eine intermittierende Behandlung mit Melphalan und Prednison (MP, Alexanian-Schema) oder Bendamustin und Prednison (BP). Mit dieser Behandlung sind eine Ansprechrate von 70 % und eine mediane Remissionsdauer von zwölf bis 18 Monaten erreichbar. Alternativ oder bei zunehmender Therapierestistenz kommen Kombinationsschemata (z. B. das VAD-Schema: Vincristin, Adriamycin und Dexamethason) zur Anwendung. Diese Kombinationstherapien weisen jedoch eine höhere Toxizität auf, ohne die Prognose wesentlich zu verbessern. Steroide besitzen gleichfalls einen hohen Stellenwert und kommen beispielsweise in Form einer hochdosierten Dexamethason-Monotherapie zur Anwendung. Der Therapieerfolg wird am Rückgang des M-Proteins im Serum und Urin, an der Normalisierung einer vorbestehenden Anämie und Hypalbuminämie sowie am fehlenden Progress der Osteolysen objektiviert. Beim Erreichen der Plateauphase (maximales Ansprechen eines Patienten) ist die Therapie auszusetzen. Die Effektivität einer Erhaltungstherapie mit alpha-Interferon wird unterschiedlich bewertet. In einer Metaanalyse findet *Fritz* [11] eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von drei Monaten. Jedoch muss von einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität ausgegangen werden.

## Autologe und allogene Stammzelltransplantation

Mit Hochdosis-Chemotherapie und autologem Stammzellsupport (Patienten < 65 Jahre) sind höhere Ansprechraten und längere Überlebenszeiten erreichbar. Ob eine Heilung möglich ist, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden [3]. Eine Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation könnte zukünftig für die reality geringe Zahl jüngerer Patienten (< 55 Jahre) eine Heilung ermöglichen. Bei diesem Verfahren entfällt die Gefahr der Transplantatkontamination mit pathologi-

schen Plasmazellen. Außerdem erhofft man sich einen günstigen immunologischen Therapieeffekt durch eine Graft-versus-Myelom-Reaktion. Allerdings betrug die Frühmortalität des Verfahrens zunächst bis zu 50 % und konnte erst in den letzten Jahren deutlich reduziert werden [13]. Eine weitere Reduktion der transplantationsbedingten Mortalität kann wahrscheinlich mit neuen allogenen Transplantationskonzepten, den sogenannten Minitransplantationen, erreicht werden.

## Adjuvante medikamentöse Therapie

Zusätzlich erhalten die Patienten lebenslang Bisphosphonate (z. B. Pamidronat, Bondronat, Zoledronat). Die diffusen Knochenschmerzen erfordern in der Regel eine analgetische medikamentöse Therapie entsprechend dem WHO-Stufenschema der Schmerztherapie bei Tumoren.

## Lokale Therapieverfahren (palliative Radiatio versus Operation)

Diese sind bei drohenden oder manifesten Komplikationen des Tumorleidens an Skelett oder neurogenen Strukturen indiziert. Das Ziel besteht darin, Mobilität und Lebensqualität des Patienten wieder herzustellen oder zu erhalten.

Eine Lokalthherapie ist angezeigt bei:

- Manifeste pathologische Fraktur der unteren Extremitäten: Osteosynthese, Verbundosteosynthese, in gelenknahen Bereichen zementierte Endoprothesen, in seltenen Fällen zementierte Tumorendoprothesen
- Drohende pathologische Fraktur der unteren Extremitäten: Bestrahlung in Abhängigkeit von der Stabilität (siehe unten, Mirels-Score  $\geq 8$ ), prophylaktische Osteosynthese
- Manifeste pathologische Fraktur der oberen Extremitäten: Bestrahlung und Ruhigstellung, gegebenenfalls Osteosynthese, Verbundosteosynthese, seltener zementierte Endoprothesen

- Drohender pathologischer Fraktur der oberen Extremitäten: Bestrahlung und Schonung, prophylaktische Osteosynthesen sind seltener indiziert
- Instabilen Wirbelfrakturen: Bestrahlung, selten Stabilisierung mittels Fixateur interne (Verankerung in infiltrierte Nachbarwirbeln problematisch)
- Drohender Lähmung: in Abhängigkeit vom bestehenden Defizit gegebenenfalls Wirkung der Bestrahlung abwarten, in zweiter Linie operative Dekompression erwägen
- Inkompletter Querschnittlähmung oder Cauda-Syndrom: operative Entlastung der neuralen Strukturen durch Laminektomie

Eine Bestrahlung hat außerdem analgetische Effekte und ist bei starken Wirbelsäulenschmerzen indiziert.

## Operative Therapie

Allgemeine Indikationskriterien

- Gesicherter Nachweis eines solitären Plasmozytoms (siehe Diagnosekriterien)
- Drohende oder manifeste pathologische Fraktur tragender Skelettabschnitte
- Drohende oder manifeste Lähmung (Querschnittlähmung, Cauda-Syndrom)
- Unzureichende Erfolgsaussichten oder Wirkung einer lokalen Bestrahlung

## Absolute Operationsindikation

Diese ist bei eingetretenen pathologischen Frakturen gegeben und hat die Stabilisierung der frakturierten Extremität bzw. der instabilen Wirbelsäule zum Ziel. Dabei ist die Wiederherstellung der Funktion und somit der Mobilität bzw. Lebensqualität des Patienten (sofortige Belastungsstabilität als Voraussetzung für Frühmobilisation) bei minimaler Belastung durch den Eingriff zu fordern. Eine weitere absolute Operationsindikation liegt bei progredienten Lähmungen insbesondere in Zusammenhang mit Wirbelmanifestationen vor.

## Relative Operationsindikation

Sie ist bei drohender pathologischer Fraktur, also zur Prophylaxe von Komplikationen, gegeben. Die Beurteilung der Frakturgefahr anhand des röntgenologischen Befundes erfordert Erfahrung. Hilfreich kann der von Mirels [23] entwickelte 12-Punkte-Score zur Beurteilung des Frakturrisikos sein (Tabelle 2). (Anmerkung: Bezüglich der therapeutischen Konsequenzen sind Myelommanifestationen mit Metastasen gleichzusetzen.)

## Kontraindikation zum operativen Vorgehen/Differenzialtherapie

Können eine Remobilisation des Patienten, eine Schmerzlinderung oder eine Pflegeeierleichterung mit operativen Mitteln nicht erreicht werden, ist eine OP-Indikation ebenso wenig gegeben wie bei präfinalen Patienten oder bei fehlender OP-Fähigkeit des Patienten. Bei ausreichender Reststabilität ohne unmittelbare Frakturgefahr (Mirels-Score < 8) oder Lähmung ist die Strahlentherapie aufgrund der geringeren Morbidität zu bevorzugen.

## Operationsverfahren

- Osteosynthese bei pathologischen Frakturen langer Röhrenknochen:
  - Intramedulläre Schienung durch verriegelte Marknägel für Femur, Tibia und Humerus
  - Plattenosteosynthese (gegebenenfalls als Verbundosteosynthese mit Knochenzement)
- Prophylaktische Osteosynthese bei drohender pathologischer Fraktur: in erster Linie intramedulläre Schienung durch verriegelte Marknägel
- Zementierte Endoprothetik bei gelenknahen Instabilitäten oder ausgedehnten Defekten, welche durch Osteosynthesen nicht beherrschbar sind: zementierte Hüftendoprothesen, seltener Schulter- oder Knieen-

doprothesen, gegebenenfalls mit meta- oder diaphysärem Ersatz

- Reposition und Stabilisierung pathologischer Wirbelfrakturen mittels Fixateur interne, sofern eine stabile Verankerung in oft gleichfalls infiltrierten Nachbarwirbeln möglich ist (selten notwendig, da Frakturen eher osteoporotischen Sinterungen gleichen, welche langsam entstehen und selten zu neurologischen Komplikationen führen)
- Dekompression neuraler Strukturen bei drohender oder manifester Lähmung (Laminektomie)

### Planung und Vorbereitung

Voraussetzungen für die Durchführung der Operation sind:

- Abgeschlossene Tumordiagnostik einschließlich histologischer Sicherung der Diagnose
- OP-Fähigkeit des Patienten
- Onkochirurgische Erfahrung des Operateurs

### Allgemeine Komplikationen

- Wundheilungsstörung
- Infektion
- Deutlich erhöhtes Blutungsrisiko, welches durch Gerinnungsdiagnostik oft nicht ausreichend erfasst wird
- Gefäß-Nerven-Läsion
- Venenthrombose
- Lungenembolie

### Spezielle Komplikationen

- Erneute lokale Instabilität durch Implantatlockerung oder Tumorprogression im Verankerungsbereich, progrediente neurologische Ausfälle/Lähmungen

### Spezielle Folgen

- Direkte und indirekte Funktionsstörungen (z. B. muskulär, artikulär, neurogen)

### Postoperative Nachbehandlung

- Physiotherapie
- Gegebenenfalls Versorgung mit Orthesen

### Strahlentherapie

Myelome sind strahlensensibel. Eine Strahlentherapie ist aufgrund des palliativen Therapieansatzes gegenüber einer Operation immer zu bevorzugen. Nach operativen Stabilisierungen oder Entlastungsmaßnahmen (Laminektomie) ist in der Regel eine adjuvante Radiatio angezeigt.

### Ergänzende therapeutische Maßnahmen

- Therapie der Niereninsuffizienz
- Therapie des Hyperviskositätssyndroms

**Tabelle 2. Score zur Frakturrisikobeurteilung bei Metastasen langer Röhrenknochen nach Mirels [23].**

Risikofaktoren	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Lokalisation	Obere Extremität	Untere Extremität	Peritrochantere Region
Schmerz	Gering	Mäßig	Stark
Biologisches Verhalten der Läsion	Osteoblastisch	Gemischt	Osteolytisch
Größe (Relation zur kortikalen Zirkumferenz)	< 1/3	1/3–2/3	> 2/3
Bis 7 Punkte	Prophylaktische Osteosynthese nicht vertretbar, Strahlentherapie		
8 Punkte	Einzelfallentscheidung, ggf. prophylaktische Osteosynthese		
9 Punkte und mehr	Prophylaktische Osteosynthese indiziert, Frakturrisiko > 33 %		

#### H4.12 Tumornachsorge – Kontrolluntersuchungen

- Alle vier Wochen sind durch einen onkologisch erfahrenen Arzt folgende Laborparameter zu kontrollieren [22]:
  - Quantitative Bestimmung der Myelomproteine (M-Proteine) im Serum und/oder Urin
  - Kreatinin, Harnstoff und Gesamteiweiß
  - Hämoglobin und Serumkalzium
- Alle sechs bis zwölf Monate ist eine Knochenmarkdiagnostik erforderlich
- Behandlung von Infekten bei symptomatischem Antikörpermangel mit Antibiotika und gegebenenfalls Immunglobulinsubstitution
- Behandlung renaler Komplikationen
- Röntgenologische Verlaufskontrollen zum Ausschluss stabilitätsmindernder Osteolyse (Skelettstatus alle sechs Monate)
- Alle sechs bis zwölf Wochen Kontrolle der Körpergröße

#### H4.13 Aufklärung

- Aufklärung über Krankheitsverlauf und Prognose in Abhängigkeit vom Stadium
- Art und Dauer der Therapie, mögliche Komplikationen
- Aufklärung über mögliche Amputation bei Auftreten schwerwiegender Komplikationen

#### H4.14 Stufenschema Therapeutisches Vorgehen

- Stufe 1: (ambulant): nicht-invasive Tumordiagnostik, konventionelle Chemotherapie, Nachsorge
- Stufe 2: (ambulant/stationär): invasive und nicht-invasive Tumordiagnostik
- Stufe 3: (stationär): Kombinations-Chemotherapie, Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzell- oder allogener Knochenmarktransplantation, operative Therapie

#### H4.15 Natürlicher Verlauf und Prognose

Die Mehrzahl der initial solitären Myelome geht unbehandelt oder behandelt in ein multiples Myelom über. Da diese Progression zum Teil mehrere Jahre dauert, ist der Verlauf günstiger als beim initial bereits multiplen Myelom. Das multiple Myelom ist bisher in der Regel nicht heilbar. Die Therapie ermöglicht jedoch bei der Mehrzahl der Patienten vorübergehende Remissionen. Dennoch kommt es nach unterschiedlichen Zeitintervallen fast immer zur Progression. Der Verlauf kann durch Chemotherapie verlangsamt werden. Gleichzeitig wirkt die Chemotherapie drohenden Komplikationen (Niereninsuffizienz, Hyperviskositätssyndrom, Infekten, pathologischen Frakturen) entgegen. Im Laufe der Therapie entwickelt sich früher oder später eine Chemotherapieresistenz. Eine Spontanheilung ist ausgeschlossen. Unbehandelt liegt die mediane Überlebenszeit beim multiplen Myelom unter einem Jahr.

Mittels einer stadienangepassten konventionellen Chemotherapie können im

- Stadium I 60 Monate
- Stadium II 25–50 Monate
- Stadium III 6–33 Monate

medanes Überleben erreicht werden [1, 9, 26]. 25 % der Patienten überleben fünf und mehr Jahre, 5 % der Patienten mehr als zehn Jahre [2]. Eine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse kann insbesondere bei jüngeren Patienten durch die autologe oder allogene Stammzelltransplantation erzielt werden.

#### H4.16 Prävention

- Meidung von erhöhter Strahlenexposition

#### H4.17 Perspektiven

- Optimierung der Chemotherapie
- Gegebenenfalls kurativer Therapieansatz bei ausgewähltem Patientenkollektiv mittels Hochdosis-Chemotherapie und autolo-

ger oder allogener Stammzelltransplantation

- Verbesserte Osteoprotektion durch hochpotente Bisphosphonate
- Vermeidung von Komplikationen, die zur Immobilisation führen können (z. B. Wirbelfrakturen mit neurologischer Symptomatik)
- Entwicklung neuer Therapiekonzepte auf molekularer Ebene (Einflussnahme auf die Pathogenese)
- Immuntherapie (z. B. mit rekombinantem Antikörper gegen Interleukin-6-Rezeptor)
- Thalidomid und andere neue Substanzen (IMiDs, PS-341, Arsen-Trioxid), in den nächsten Jahren muss zu dieser Thematik mit einer Vielzahl neuer Studien gerechnet werden

## Literatur

- 1 Alexanian R, Balcerzak S, Bonnet JD et al (1975) Prognostic factors in multiple myeloma. *Cancer* 36: 1192–1201
- 2 Anderson KC, Hamblin TJ, Traynor A (1999) Management of multiple myeloma today. *Sem Hematol* 36(Suppl 3): 3–8
- 3 Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R (1996) A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome. *N Engl J Med* 335: 91–97
- 4 Bartl R (2002) Gewinnung des Knochenmarkmaterials. In: Bartl R, Dietzfelbinger H (eds) *Multiples Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Tumorzentrum München. Zuckschwerdt, München, pp 55–57
- 5 Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G, Gertz M, Giralt S, Jagannath S, Vesole D (1998) Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 102: 1115–1123
- 6 Böhrer S, Pönisch W (2001) Multiples Myelom. In: Mitrou PS (ed) *Non-Hodgkin-Lymphome*. Tumorzentrum Rhein-Main: 293–329
- 7 Dahlin DC (1978) *Bone tumors*. Charles C. Thomas, Springfield IL, 3rd ed.
- 8 Durie BG (1986) Staging and kinetics of multiple myeloma. *Sem Oncol* 13: 300–309
- 9 Durie BG, Salmon SE (1975) A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 36: 842–854
- 10 Enneking WF (1983) *Musculoskeletal Tumor Surgery*. Churchill Livingstone, New York
- 11 Fritz E, Ludwig H (2000) Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. *Ann Oncol* 11: 1427–1436
- 12 Freyschmidt J, Ostertag H, Jundt G (1998) *Knochtumoren*. Springer, Heidelberg
- 13 Gahrton G, Svensson H, Cavo M, Apperley J, Bacigalupo A, Björkstrand B, Blade J, Cornelissen J, de Laurenti A, Facon T, Ljungman P, Michallet M, Niederwieser D, Powles R, Reiffers J, Russel NH, Samson D, Schaefer UW, Schattenberg A, Tura S, Verdonck LF, Vernant JP, Willemze R, Volin L (2001) The European Group for Blood and Marrow Transplantation. Progress in allogenic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983–1993 and 1994–1998 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Brit J Haematol* 113: 209–216
- 14 Hallek M, Lamerz R (2002) Pathogenese. In: *Multiples Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Tumorzentrum München, pp 14–27
- 15 Ichimaru M, Mabuchi K (1991) Multiple myeloma among atomic bomb survivors. *J Radiat Res (Tokyo)* 32 Suppl: 168–171
- 16 Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (2001) *WHO Classification of Tumors: Pathology & Genetics; Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, Washington
- 17 Kagan E, Jacobson RJ, Yeung KY, Haidak DJ, Nachnani GH (1979) Asbestos-associated neoplasms of B cell lineage. *Am J Med* 67: 325–330
- 18 Knowling MA, Harwood AR, Bergsagel DE (1983) Comparison of extramedullary plasmocytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone. *J Clin Oncol* 1: 255–262

- 19 Linet MS, Harlow SD, McLaughlin JK (1987) A case-control study of multiple myeloma in whites: chronic antigenic stimulation, occupation and drug use. *Cancer Res* 47: 2978–2981
- 20 Linden A, Guckel C, Widder R, Jungehulsing M, Diehl V, Schicha H (1992) [NMR tomographie in plasmocytoma] *Rofo* 156: 83–88
- 21 Ludwig H, Fruhwald F, Tscholakoff D, Rasoul S, Neuhold A, Fritz E (1987) Magnetic resonance imaging of the spine in multiple myeloma. *Lancet* 2: 364–366
- 22 Mahl G, Kasper Ch, Weber P (2002) Hausärztliche Betreuung und Nachsorge durch den Internisten/Hämatologen/Onkologen. In: Bartl R, Dietzfelbinger H (eds) *Multiples Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Tumorzentrum München. Zuckschwerdt, München, pp 187–190
- 23 Mirels H (1989) Metastatic disease in long bones. *Clin Orthop Relat Res* 249: 256–264
- 24 Schajowicz F (1994) *Tumors and Tumorlike Lesions of Bone*. Springer, Heidelberg
- 25 Woodruff RK, Malpas JS, White FE (1979) Solitary plasmacytoma. II. Solitary plasmacytoma of bone. *Cancer* 43: 2344–2347
- 26 Woodruff RK, Wadsworth J, Malpas JS, Tobias JS (1979) Clinical staging in multiple Myeloma. *Br J Haematol* 42: 199–205
- 27 Young JL, Asire AJ, Pollack ES (1978) SEER program: Cancer incidence and mortality in the United States 1973–1976. DHEW Publication No.(NIH): 78–1837

### Verfahren der Konsensbildung

Erstellt durch die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie und dem Bundesverband der Ärzte für Orthopädie.

**Autoren:** Torsten Prietzel, Leipzig; Wolfram Pönisch, Leipzig; Georg von Salis-Soglio, Leipzig

**Leitlinienkoordinator:** Georg von Salis-Soglio, Leipzig

Bei dieser Leitlinie fand keine interdisziplinäre Abstimmung statt.