

Plasmozytom = Myelom

Ein kurzer Film über die Erkrankung und Therapiemöglichkeiten finden Sie unter

http://www.janssen-cilag.de/disease/detail.jhtml?itemname=multiplemyeloma_about&product=none

Die folgenden Kapitel I und II sind www.myelom.org entnommen (Übernahme mit freundlicher Genehmigung).

I. Definition, Epidemiologie, Symptome

1. Was ist ein „Multiples Myelom“?

Mit dem Begriff „Multiples Myelom“ (MM) wird eine bösartige Erkrankung des Knochenmarkes bezeichnet. Wie bei anderen Tumorerkrankungen auch, entsteht die Erkrankung in der Regel durch Entartung einer einzigen Zelle. Ursprungszelle des MM ist die Plasmazelle. Plasmazellen gehören zu den weißen Blutkörperchen und sind im Knochenmark, aber auch anderen Körpergeweben zu finden. Ihre Aufgabe ist die Produktion von Antikörpern (auch als Immunglobuline bezeichnet). Antikörper spielen eine wichtige Rolle im Immunsystem des Menschen, indem sie an der Abwehr von Viren, Bakterien und anderen Infektionserregern mitwirken. Der Name der Erkrankung beruht auf dem herdförmigen Wachstum von Tumorzellen an vielen Stellen des Knochenmarkes. Lässt sich bei einem Patienten lediglich ein Krankheitsherd nachweisen, spricht man von einem solitärem Plasmozytom. Die Unterscheidung zwischen Plasmozytom und MM ist vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Behandlung dieser beiden Plasmazellerkrankungen sinnvoll. In Deutschland werden auch von vielen Ärzten die beide Begriffe synonym, also gleichwertig verwendet. Obwohl bei weit fortgeschrittenen Erkrankungsformen auch Tumorzellen in der Blutbahn nachweisbar sein können, ist die Myelomerkrankung keine Leukämieform. Die Erkrankung wird formal den Lymphomen (Lymphdrüsen-Krebserkrankungen) zugerechnet, obwohl ein Befall von Lymphdrüsen (Lymphknoten) nur selten zu beobachten ist.

2. Wie häufig ist die Erkrankung?

Das MM macht rund 1% aller bösartigen Erkrankungen des Menschen aus. Im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen (Brustkrebs, Darmkrebs, Lungenkrebs) ist das MM also eine seltene Erkrankung. In Europa erkranken von 100.000 Menschen pro Jahr etwa 4 Menschen an einem MM.

3. Wer erkrankt an einem Multiplen Myelom?

Das MM ist typischerweise eine Erkrankung des älteren Menschen. 75% aller Myelompatienten sind bei Diagnosestellung älter als 60 Jahre. Anders als bei anderen Krebserkrankungen (z.B. Lungenkrebs durch Rauchen) gibt es kein heute bekanntes Risikoverhalten, durch welches eine Myelomerkrankung begünstigt wird. Somit gibt es für bösartige Plasmazellerkrankungen auch keine vorbeugenden Maßnahmen, durch deren Einhaltung die Erkrankung zu vermeiden wäre. Die Frage „Warum gerade ich?“, die sich sicherlich die meisten Patienten gerade zu Beginn der Erkrankung stellen, lässt sich also nicht beantworten. Das MM gilt nicht als Erbkrankheit, obwohl in sehr seltenen Fällen auch mehrere Mitglieder einer Familie betroffen sein können.

4. Wodurch macht sich ein Multiples Myelom bemerkbar (Symptome der Erkrankung)?
Beim überwiegenden Teil der Patienten macht sich das MM durch Knochenschmerzen, vor allem im Sinne von Rückenschmerzen, bemerkbar. Obwohl sehr viele Menschen Rückenbeschwerden beklagen, sind diese nur äußerst selten durch eine bösartige Erkrankung mit Beteiligung des Knochens verursacht, weshalb häufig zunächst „Verschleißerscheinungen“ (degenerative Veränderungen) des Bewegungsapparates für die Schmerzen des Patienten verantwortlich gemacht werden. Aus diesem Grund vergehen zwischen dem Auftreten von Knochenbeschwerden und der Diagnose einer Myelomkrankung häufig Wochen bis Monate. Bei vielen Patienten wird zunächst eine Schmerztherapie (Tablettentherapie, „Spritzenbehandlung“) eingeleitet oder versucht, durch physikalische Maßnahmen (Massagen, „Einrenkung“) Linderung zu verschaffen. Oft wird die Erkrankung erst bei Auftreten weiterer Symptome der Erkrankung (Beschwerden durch eine Blutarmut, eine Nierenfunktionsbeeinträchtigung, eine Lähmungserscheinung im Rahmen von Wirbelkörperbrüchen, eine Kalziumerhöhung im Blut) oder bei Nachweis auffälliger Laborparameter erkannt.

Neben Knochenschmerzen sind mögliche Symptome einer Myelomkrankung:

- Zeichen einer Blutarmut, wie Abgeschlagenheit, Antriebsarmut, Luftnot bei Belastung, Reizbarkeit oder Kopfschmerzen (sehr häufig)

- Infektanfälligkeit mit häufig wiederkehrenden, hartnäckigen Infektionen (seltener)

- Zeichen einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung, wie Gewichtszunahme durch Einlagerung von Flüssigkeit in Körpergewebe (Ödeme; seltener)

- Zeichen einer Kalziumerhöhung im Blut (Hyperkalziämie; sehr selten)

Nicht wenige Patienten berichten über auffallend schäumenden Urin. Dies kommt durch eine vermehrte Ausscheidung von Eiweiß mit dem Urin bei vielen Myelompatienten zustande. Immer wieder gibt es auch Patienten, bei denen die Erkrankung zufällig diagnostiziert wird, z.B. nachdem im Rahmen einer Routine-Blutentnahme auffällige Laborwerte festgestellt wurden.

II. Diagnostische Verfahren

Welche Untersuchungen sind bei Verdacht auf ein Multiples Myelom notwendig?

Die Diagnostik bei malignen Plasmazellerkrankungen fußt neben einer sorgfältigen Erhebung der Vorgeschichte des Patienten (Anamnese) und der körperlichen Untersuchung auf folgenden drei Säulen:

1. Laboruntersuchungen an Blut- und Urinproben
2. Knochenmarkuntersuchungen
3. Bildgebung zur Darstellung des Skelettsystems (der Knochen)

1. Laboruntersuchungen an Blut- und Urinproben

- Die nachfolgend aufgeführten Laborparameter sind für Patienten mit MM besonders wichtig, da:
- auf ihnen die Diagnose incl. Stadieneinteilung fußt
 - auf ihnen eine Therapieentscheidung basieren kann
 - an ihnen das Ansprechen auf eine Behandlung abgelesen werden kann

- sie die Prognose des Patienten mitbestimmen.

Im Einzelfall kann u.U. die Bestimmung weiterer Laborparameter notwendig sein.

- Eiweißbestimmung (Proteinbestimmung)
Bei nahezu allen Patienten mit MM produzieren die Myelomzellen Immunglobuline (Antikörper), die aus schweren und leichten Eiweißketten aufgebaut sind. Mit der Immunfixations-Elektrophorese (kurz „Immunfixation“) lässt sich nachweisen, dass ein erhöhter Eiweißwert im Blut auf die Anwesenheit untereinander identischer Plasmazellen (sogenannte „klonale“ Zellen, also Tumorzellen) zustande kommt, was als monoklonale Gammopathie bezeichnet wird („positive Immunfixation“ mit Nachweis klar umschriebener Banden; Abbildung 1).

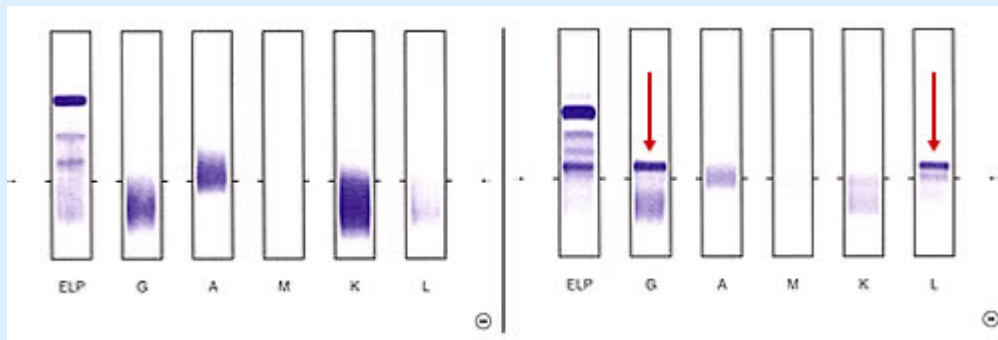






Abbildung 1:
Negative (normale; links) und positive (krankhafte, rechts) Immunfixations-Elektrophorese. Als positiv gilt eine Immunfixation bei Nachweis klar umschriebener Banden (Pfeile). Im vorliegenden Fall existiert ein Paraprotein vom Typ IgG Lambda.

Bei erstmaligem Nachweis eines monoklonalen Proteins („Paraprotein“) im Labor muss immer eine gutartige oder bösartige Bluterkrankung ausgeschlossen werden. Es gibt unterschiedliche „Paraproteine“, wobei die häufigsten die vom Typ IgG und IgA sind. Werden von der Tumorzelle nur leichte Ketten des Immunglobulins gebildet, spricht man von einem Leichtketten-Myelom (oder Bence Jones-Myelom). Bei vielen internistischen Erkrankungen (Lebererkrankungen, rheumatischen Erkrankungen) kann es zu einer Erhöhung des Gesamteiweißwertes im Blut kommen, ohne dass dies Folge einer Plasmazellerkrankung ist (polyklonale Immunglobulinvermehrung).

Die Mengenbestimmung (Quantifizierung) des Paraproteins spielt bei der Betreuung von Myelompatienten eine wichtige Rolle, da in den meisten Fällen die Menge des Paraproteins die Aktivität der Erkrankung widerspiegelt (ansteigende Eiweißwerte = zunehmende Krankheitsaktivität, abfallende Eiweißwerte = rückläufige Krankheitsaktivität, z.B. unter erfolgreicher Therapie). Die Paraprotein-Quantifizierung kann mittels einer Serum-Eiweißelektrophorese oder direkt „nephelometrisch“ erfolgen (Abbildung 2).

Protein	119		g/l	(66-83)
IgG	67.5		g/l	(7.0-16.0)
IgA	0.28		g/l	(0.70-5.00)
IgM	0.24		g/l	(0.40-2.80)

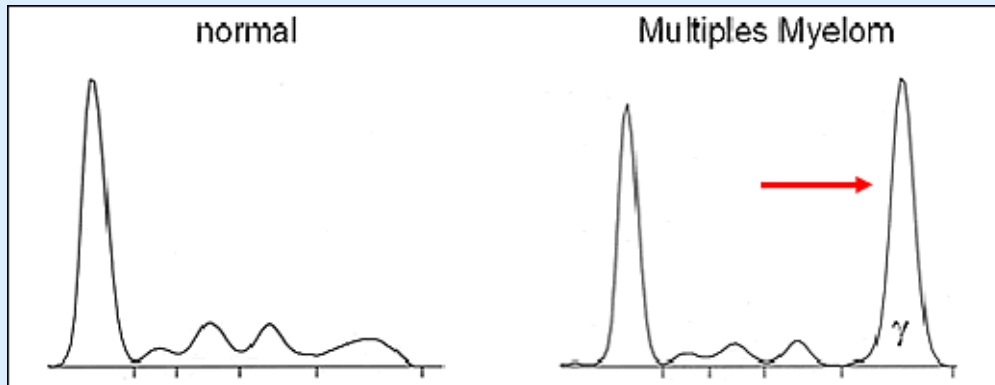


Abbildung 2:

Nephelometrische (oben) elektrophoretische (unten) Bestimmung der Paraproteinmenge. Häufig ist zunächst eine Vermehrung des Gesamteiweißes im Blut (Protein) auffällig. Im vorliegenden Fall besteht eine ausgeprägte Vermehrung von IgG bei einem IgG-Myelom. Die Immunglobulin- (Gammaglobulin-) Fraktion der Elektrophorese des Patienten (rechts) ist deutlich erhöht (hohe Zacke; M-Protein).

Bei Leichtketten-Myelomen erfolgt die Bestimmung des Tumoreiweißes aus einem Sammelurin (Leichtketten können den Nierenfilter überwinden und werden im Urin ausgeschieden), was mit einem gewissen Aufwand für die Patienten und überdies mit einigen Messungenauigkeiten behaftet ist. Komfortabler und präziser ist die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum mit dem seit kurzem verfügbaren „Freelite“-Test.

Die Immunfixations-Elektrophorese gilt heute noch als die empfindlichste Routine-Messmethode zum Nachweis monoklonaler Eiweiße. Eine vormals positive und unter Therapie negative Immunfixations-Elektrophorese zeigt ein sehr weitgehendes Zurückdrängen der Myelomerkrankung an („komplette Remission“).

o Blutbild

Am Blutbild lassen sich Störungen der Blutbildung, v.a. der Produktion roter Blutkörperchen (Anämie) ablesen. Eine Blutarmut ist bei vielen Patienten mit MM nachweisbar und ist nicht selten Folge verschiedener Probleme, die durch die Myelomerkrankung verursacht werden können (Verdrängung/Störung der normalen Blutbildung im Knochenmark durch Tumorzellwachstum oder Chemotherapie; verminderte Produktion von Erythropoetin in der Niere bei Nierenfunktionsstörung, siehe unten).

o Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff)

Die Nierenfunktion ist bei vielen Myelompatienten eingeschränkt, nicht selten besteht sogar die Notwendigkeit einer Blutwäsche (Dialyse). Die Nieren sind vor allem durch einen erhöhten Anfall von Eiweißen (speziell: Leichtketten) gefährdet, welche einerseits direkt schädigend (?toxisch) auf Nierenzellen wirken, zum anderen regelrecht zu einer Verstopfung von Nierenkanälchen führen können. Darüber hinaus können Nierenzellen durch einen erhöhten Anfall von Kalzium (siehe unten) und vor allem auch die Verwendung nierenschädigender Medikamente (z.B. bestimmte Schmerzmittel, etwa Diclofenac) geschädigt werden. Eine eingeschränkte Nierenfunktion selbst kann zu einer Vielzahl von Problemen führen, für Myelompatienten

besonders relevant ist die verminderte Bildung eines Wachstumshormons für rote Blutkörperchen (Erythropoetin) mit der Folge einer Blutarmut (Anämie).

- Kalzium
Durch einen Knochenabbau im Rahmen der Myelomkrankung kommt es zu einem verstärktem Anfall von Kalzium im Blut (Hyperkalziämie). Eine Hyperkalziämie kann zu gefährlichen Folgeerscheinungen führen (Verschlechterung der Nierenfunktion, Herzrhythmusstörungen, Störungen des Nervensystems), weshalb eine tumorbedingte Hyperkalziämie auch als internistische Notfallsituation mit Notwendigkeit zur stationären Behandlung angesehen wird.

2. Knochenmarkuntersuchungen

Die Gewinnung von Knochenmarkproben kann prinzipiell auf zwei Wegen erfolgen:

- durch eine Knochenmark-Aspiration (Entnahme von flüssigem Knochenmark durch eine Punktion des Knochenmarkraumes) unter örtlicher Betäubung. Das flüssige Knochenmark wird auf Glasobjektträger ausgestrichen und gefärbt. Anschließend kann der prozentuale Anteil von Plasmazellen und deren Gestalt unter einem Mikroskop begutachtet werden („Knochenmark-Aspirationszytologie“; Abbildung 3).

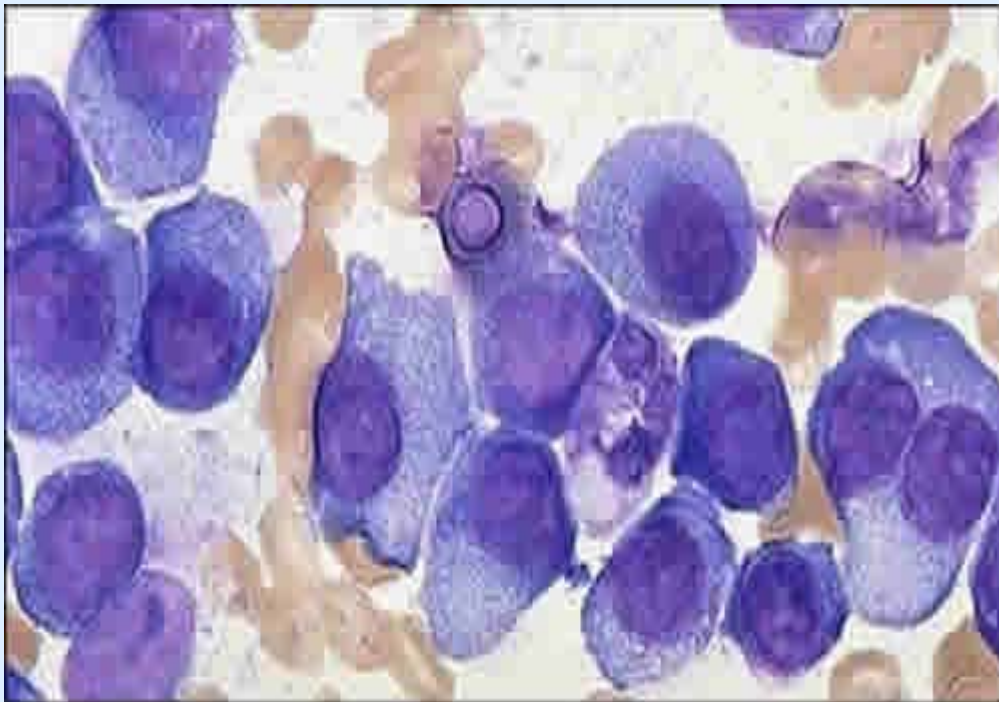


Abbildung 3:

Nachweis einer Plasmazellvermehrung im Knochenmark. Bei Gesunden liegt der Plasmazellanteil im Knochenmark in der Regel bei max. 5%.

3.

- durch eine Knochenstanze (Gewinnung eines Knochenzylinders). Die Knochenstanze wird zunächst in einem mehrtägigen Prozess aufgearbeitet, eingebettet und geschnitten. Die Beurteilung erfolgt häufig durch einen Facharzt für Pathologie. Die Gestalt der einzelnen Zelle kann durch dieses Verfahren im Vergleich zur Knochenmarkzytologie weniger gut beurteilt werden, es erlaubt jedoch eine bessere Beurteilung der Gesamtzusammensetzung der Blutzellen im Knochenmark und die Durchführung bestimmter Färbungen, die im Einzelfall zur Charakterisierung der Erkrankung notwendig sein können. Um die Diagnose einer bösartigen

Plasmazellerkrankung zu stellen, ist in der Regel die Knochenmark-Aspiration ausreichend.

Für die Verlaufsbeurteilung ist eine Knochenmarkuntersuchung meist nicht zwingend erforderlich. Im Rahmen von Therapiestudien kann eine Verlaufsuntersuchung des Knochenmarkes gefordert werden, um das Ansprechen auf eine Studienbehandlung möglichst exakt zu bestimmen. Eine Knochenmarkpunktion kann unter Umständen auch zur Gewinnung von Frischmaterial (z.B. zur Durchführung genetischer Analysen) notwendig sein. Die Knochenmarkpunktion ist in der Hand des erfahrenen Untersuchers und unter lokaler Betäubung ein meist wenig schmerzhaftes, unkompliziertes Verfahren.

4. Bildgebung zur Darstellung des Skelettsystems (der Knochen)

Der Einsatz bildgebender Verfahren dient an erster Stelle dem Nachweis von myelombedingten Knochenveränderungen. Diese treten typischerweise in Form sogenannter Osteolysen (örtlich umschriebener Knochenauflösungszonen; Abbildung 4),



Abbildung 4:

Darstellung von Osteolysen (umschriebene Knochenauflösungszonen) am Schädel sowie an langen Röhrenknochen.

nicht selten in Form einer Osteoporose (diffuse Verminderung der Knochensubstanz) auf. Klassisches bildgebendes Verfahren ist nach wie vor das konventionelle Röntgen zur Darstellung des Schädels, der Wirbelsäule, des Beckens sowie der langen Röhrenknochen (Oberarmknochen, Oberschenkelknochen). Allerdings ist dieses Verfahren mit einer Reihe von Nachteilen bzw. Einschränkungen behaftet: es ist relativ aufwendig und strahlenbelastend. Darüber hinaus wird eine myelombedingte Knochenzerstörung oft erst sichtbar, wenn 50-75% der Knochensubstanz abgebaut ist. Aus diesem Grund wird bereits seit einiger Zeit die Wertigkeit moderner bildgebender Verfahren beim MM untersucht. Hierzu zählen die Computertomografie (CT), die sich besonders zur Beurteilung von Knochensubstanz bei Verdacht auf eine Instabilität des Knochens mit drohender Bruchgefahr

(z.B. der Wirbelsäule) eignet und die Magnetresonanztomografie (MRT), die besonders gut Weichteile (z.B. Nervenstränge) abbildet. In Entwicklung befinden sich darüber hinaus PET-Verfahren (Positronen-Emissions-Tomografie), die in der Lage sind, Stoffwechselaktivität von Tumorzellen abzubilden, sowie die Kombination dieser Technologie mit der CT (PET/CT-Technik; Abbildung 5).

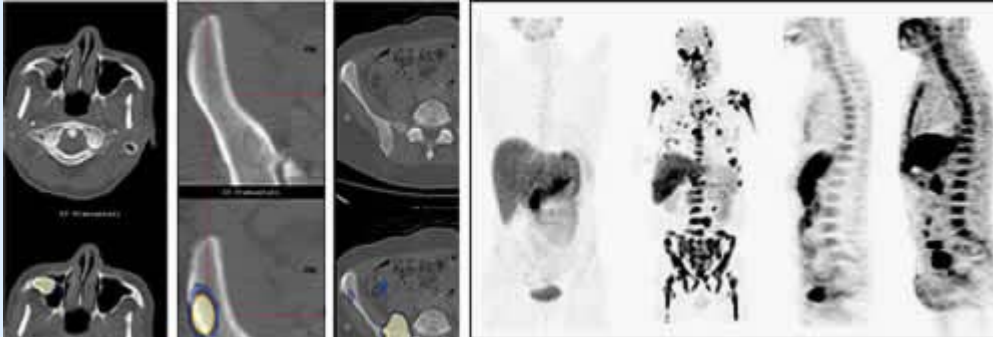


Abbildung 5

Darstellung von Myelommanifestationen mittels PET/CT. Die PET ist ein Verfahren, welches auf der gesteigerten Stoffwechselaktivität von Tumorzellen beruht (links). Kombiniert wird die PET mit einem Verfahren zur Darstellung der Knochensubstanz (CT; rechts), wodurch eine exzellente Abbildung von Myelomherden im Knochenmark und außerhalb des Knochenmarks möglich wird.

Der Stellenwert der letztgenannten Verfahren als Screeningverfahren, welches bei allen Patienten bei Beginn der Erkrankung und zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden könnte, wird derzeit noch – nicht zuletzt auch vor dem Hintergrund ihrer Kosten – untersucht.

III. Therapie

Im Stadium I ohne Beschwerden nur Beobachtung. Breitet sich die Erkrankung aus, kommt eine Chemotherapie in Frage. In den Stadien II und III wird eine Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation durchgeführt. Dabei werden vor Therapie eigene Stammzellen entnommen und später reimplantiert (autologe Transplantation). Es gibt eine ergänzende medikamentöse Behandlung und Röntgenbestrahlung.

Plasmozytom = solitäres und multiples Myelom (Leitlinien)

Auszug aus den Leitlinien der AWMF = Arbeitsgemeinschaft der medizinischen Fachgesellschaften, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/index.html> und <http://leitlinien.net/>. Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Professor von Salis-Soglio

Synonyme

1. solitäres Myelom: Plasmozytom, Plasmozytom des Knochens, solitäres Plasmozytom
2. multiples Myelom: generalisiertes Plasmozytom, Morbus Kahler

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 (BÖHRER und PÖNISCH 2001).

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 (FREYSCHMIDT et al. 1998) 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" (deutschsprachige 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.

Epidemiologie

Das multiple Myelom gehört mit einer Inzidenz von 4 Neuerkrankungen/100 000 Einwohner und Jahr (BÖHRER und PÖNISCH 2001) zu den seltenen Erkrankungen, ist jedoch das häufigste primär am Knochen lokalisierte Tumorleiden. DAHLIN 1978 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 von DAHLIN (1978) betrug der Anteil solitärer Myelome nur 47 (ca. 2 %). Früher oder später mündet die Mehrzahl der zunächst solitären Myelome in ein multiples Myelom. KRULL et al. (1972) forderten 1-3 Jahre, LICHTENSTEIN (1977) 3 Jahre generalisationsfreie Nachbeobachtungszeit für die Aufrechterhaltung der Diagnose eines solitären Myeloms.

Die Verwendung der Arbeitsdiagnose "vorerst solitäres Myelom (Plasmozytom des Knochens)" (FREYSCHMIDT 1998) ist somit gerechtfertigt.

Das Myelom manifestiert sich bevorzugt in der 6. und 7. Lebensdekade. Patienten mit solitärem Myelom (Plasmozytom des Knochens) sind im Vergleich dazu jünger. Männer erkranken häufiger als Frauen (FREYSCHMIDT et al. 1998). In Nordamerika ist die schwarze Bevölkerungsgruppe deutlich häufiger betroffen (Inzidenz 9.9/100 000) als die weiße (Inzidenz 4.3/100000, YOUNG et al. 1978).

Ätiologie, Pathogenese, Pathophysiologie

Ionisierende Strahlen erhöhen das Risiko einer Myelomerkrankung. ICHIMARU und MABUCHI (1991) fanden bei Überlebenden der Atombombenabwürfe in Hiroshima und Nagasaki eine 4.7fach höhere Erkrankungshäufigkeit im Vergleich zur nichtexponierten japanischen Bevölkerung.

Beschrieben wurde weiterhin eine Häufung bei Landwirten sowie bei Kontakt mit Petroleum und Asbest (LINET et a. 1987, KAGAN et al. 1967). Eine genetische Prädisposition erscheint angesichts der höheren Inzidenz der schwarzen Bevölkerung Nordamerikas ebenfalls vorhanden zu sein.

Die Pathogenese verläuft nach HALLEK UND LAMERZ (2002) in mindestens 3 Schritten:

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

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. (1998) 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

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" (FREYSCHMIDT et al. 1998) gerechtfertigt ist. Der Begriff Metastase ist auf Myelommanifestationen nicht anzuwenden, da es sich nicht um Tumorabsiedlungen in artfremden Geweben bzw. Organen handelt sondern um eine systemische Erkrankung des Knochenmarkes in typischen Lokalisationen.

Medizinische Schlüsselssysteme

ICD-10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten Version 1.3)
C90.0 Plasmozytom (Multiples Myelom), Kahler-Krankheit, Myelomatose

Klassifikationen

WHO-Klassifikation (JAFFE et al. 2001)

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 (SCHAJOWICZ 1994)

6. multiples Myelom (generalisierte Myelomatose, generalisiertes Plasmozytom, Morbus Kahler)
 7. disseminierte, nichtosteolytische Myelomatose (diffus entkalkende Myelomatose)
 8. solitäres Myelom (Plasmozytom des Knochens)
 9. extraskellettäres oder extraossäres Plasmozytom
 10. Plasmazelleukämie
 11. 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, nichtosteolytische Myelomatose, multiples Myelom):

Das blutbildende rote Knochenmark ist von pathologischen Plasmazellen diffus infiltriert. Die Markinfiltration ist mit ungezielter Sternalpunktion oder Beckenkamm-Biopsie nachweisbar. Die nichtosteolytische 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 (Freyschmidt 1998).
- extraskellettale Manifestationsform
 - extraskellettäres 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)

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 1975 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 I A und B:

Hb > 10g/dl, Serumkalzium normal, röntgenologisch maximal eine nachgewiesene Osteolyse, M-Proteinkonzentration im Serum: IgG <50g/l, IgA, <30g/l, Bence-Jones-Proteinurie <4g/24h, geschätzte Tumormasse <0,6x 10¹² m² (Tumormasse niedrig).

Stadium II A und B:

keine klare Zuordnung zu Stadium I oder III, 0,6x 10¹² m² < geschätzte Tumormasse <1,2x 10¹² m² (Tumormasse mittel).

Stadium III A und B:

Hb <8,5g/dl, Serumkalzium erhöht, röntgenologisch fortgeschrittene Knochendestruktion (multiple Osteolysen oder schwerste Osteoporose), M-Proteinkonzentration im Serum: IgG

>70g/l, IgA >50g/l, Bence-Jones-Proteinurie >12g/24h, die geschätzte Tumorgroße beträgt $>1,2 \times 10^{12} \text{ m}^2$ (Tumorlast hoch)..

Subklassifikation A: Nierenfunktion normal (u.a. Kreatinin <176mmol/l/< 2mg/dl)

Subklassifikation B: Nierenfunktion gestört (u.a. Kreatinin >176mmol/l/> 2mg/dl)

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

Diagnose-Kriterien des multiplen Myeloms nach DURIE und SALMON, modifiziert nach Wintrobe's Clinical Hematology (DURIE 1986):

Hauptkriterien:

- 23. Histologischer Myelomnachweis in einer Gewebebiopsie
- 24. Infiltration des Knochenmarks mit mehr als 30% Plasmazellen
- 25. Nachweis eines monoklonalen Immunglobulins:
 - im Serum: IgG >35g/l oder IgA >20g/l
 - im Urin: Bence-Jones-Paraproteine (Kappa- oder Lambda-Leichtketten) >1g/24h

Nebenkriterien:

- BB. Infiltration des Knochenmarkes mit 10-30% Plasmazellen
- CC. Nachweis eines monoklonalen Immunglobulins:
 - im Serum: IgG <35g/l oder IgA <20g/l
 - im Urin: Bence-Jones-Paraproteine (Kappa- oder Lambda-Leichtketten) <1g/24h
- DD. Osteolytische Knochenläsionen
- EE. Antikörpermangel normaler Immunglobuline:
 - IgM <0,5g/l; IgA <1g/l; IgG <6g/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 (BLADE et al. 1998). 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).

Diagnostik

Vorbemerkung

Tumordiagnostik sollte standardisiert nach einem Algorithmus erfolgen. 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 Differentialdiagnosen Rechnung tragen (siehe Leitlinie "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:

1. Bei Vorliegen eines "vorerst solitären Myeloms" existiert wie bei soliden Tumoren nur eine Tumorkonlokalisierung. 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 Bioptie 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.
2. Der diagnostische Algorithmus geht von einem Tumorverdacht im Sinne einer unklaren Raumforderung, Schwellung etc. aus, welche im Rahmen des Staging lokal, lokoregional, systemisch usw. diagnostiziert wird. Bei multiplem Myelom oder noch deutlicher bei der diffusen disseminierten, nichtosteolytischen 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 bei 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.

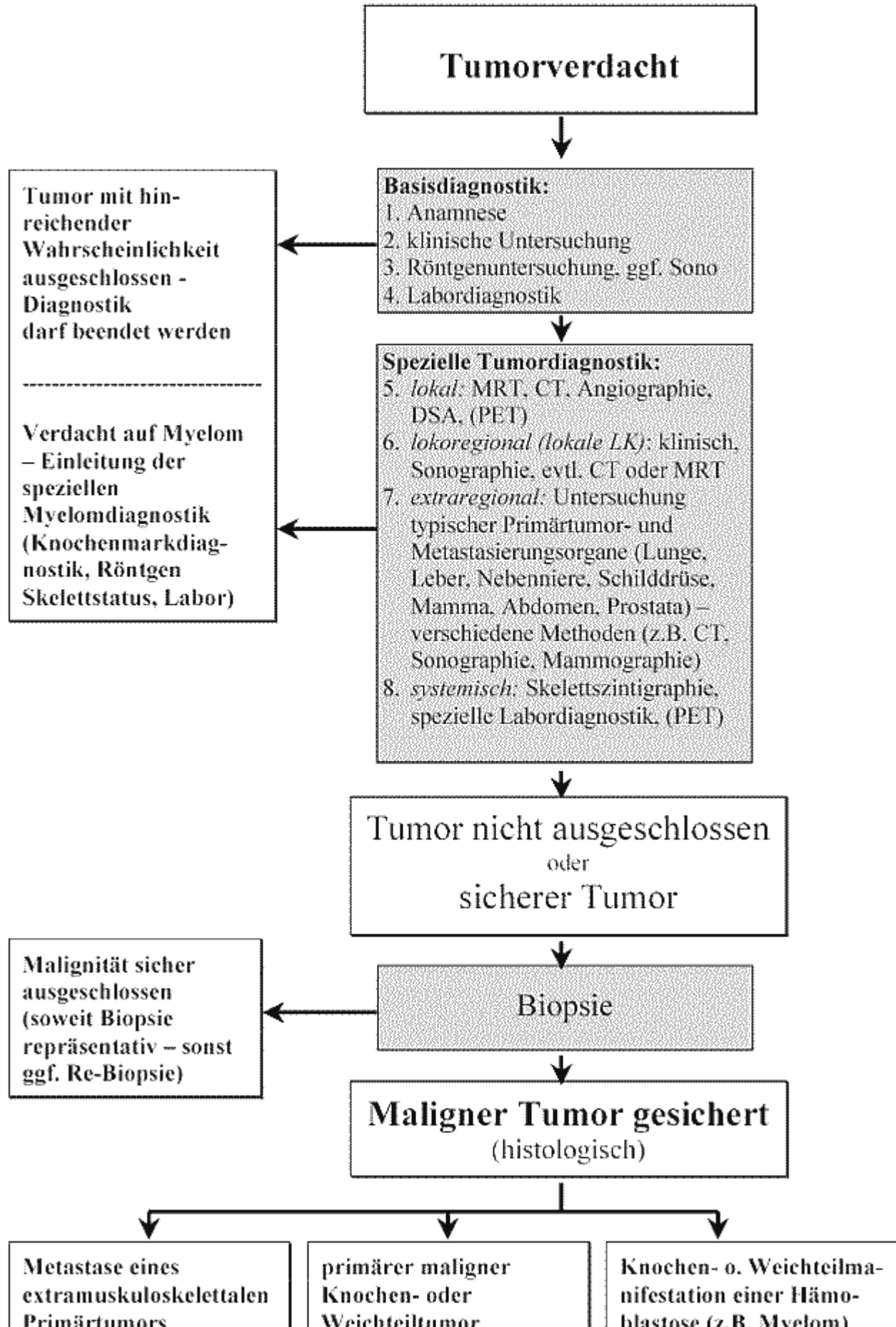
Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf muskuloskelettale Tumormanifestation

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

- des (histologischen) Tumortyps (Typing)
- des Differenzierungsgrades des Tumors (histopathologisches Grading)
- des Stadiums der Tumorerkrankung (Staging) nach der TNM - Klassifikation der UICC (alternativ nach ENNEKING 1986).

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

Standardisierte Stufendiagnostik bei Verdacht auf maligne Tumorerkrankung an den Bewegungsorganen



6. Tumorverdacht

Symptome eines Tumorleidens im Bereich des muskuloskelettalen Systems können sein:

- Schmerzen unklarer Genese
- schmerzhaft oder auch schmerzlose Schwellung, Lymphknotenschwellung
- lokale Entzündungszeichen (Rötung, Schwellung, Hyperthermie)
- ungewollte Gewichtsabnahme bis zur Kachexie, reduzierter AZ
- Lähmungen
- Fraktur ohne adäquates Unfallereignis
- Nachtschweiß
- Blässe
- Leistungsknick

Ein Tumorauschluss 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 nichttumoröse Erkrankung erklärbar

7. Basisdiagnostik

2.1. 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

2.2. Klinische Untersuchung

Inspektion:

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

Palpation:

- Tumorausdehnung und -konsistenz
- Beziehung zu Haut und tieferen Gewebsschichten (verschieblich oder fixiert)
- Druck- oder Bewegungsschmerz

- Palpation der Lymphknoten (submandibulär, supraklavikulär, axillär, inguinal, popliteal), subtile Untersuchung der lokoregionalen 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

2.3. Bildgebende Diagnostik

- Röntgenuntersuchung im Bereich der Tumorlokalisation (mindestens 2 Ebenen), besitzt für Artdiagnose nach wie vor hohen Stellenwert, ein solitäres Myelom imponiert als lokaler osteolytischer Tumor und die diffuse nichtosteolytische 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. Schrotschußschädel).
- Sonographie des Tumors (besonders bei differentialdiagnostischem Verdacht auf Weichteiltumor)

2.4. 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 (HRS): erhöht bei hohem Zellumsatz, 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)
8. Spezielle Tumordiagnostik (keine spezielle Myelomdiagnostik)

3.1. 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)
- Positronen-Emissions-Tomographie (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)

3.2. Lokoregionale Diagnostik (Suche nach Lymphknotenmetastasen im Abstromgebiet - letztere treten bei muskuloskelettalen Primärtumoren selten auf)

- Sonographie
- ggf. Computertomographie
- ggf. Magnetresonanztomographie

3.3. extraregionale Diagnostik (=apparative Untersuchung tumorrelevanter Organe)

12. Manifestationsorte von Metastasen -in erster Linie Lunge, Leber und Nebennieren

13. 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 - ggf. Schilddrüsenszintigraphie
- endoskopische Diagnostik (Gastro-, Kolo-, Rekto-, Zysto- oder Kolposkopie)

3.4. systemische Diagnostik (Ausbreitungsdiagnostik)

- Skelettszintigraphie (3-Phasen-Szintigraphie) - bei multiplem Myelom oft falsch negativ
- Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (Wertigkeit nicht ausreichend validiert)
- spezielle Tumoralordiagnostik:
 - 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).

9. Biopsie

Besteht nach Abschluß der o.g. noninvasiven Diagnostik weiterhin Tumorverdacht 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), Impfmastasen 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 Zuganges in der Schnittführung der wahrscheinlichen Definitiv-OP
- der direkte Zugang zum Tumor (kürzester Weg) ist zu bevorzugen, wobei die später notwendige Entfernung des Biopsiekanales in toto mit dem Tumorresektat 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 Gewebsmenge (mindestens 1 Kubikzentimeter)
- Meidung von Quetschung oder sonstiger Zerstörung des Gewebsverbandes
- die entnommene Gewebeprobe muß repräsentativ sein (vitales Gewebe aus der Tumorrandszone), 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 auf Grund 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 ggf. Einsatz von Stanzen)

Die Exzisionsbiopsie (komplette Tumorentfernung) kommt nur bei kleinen, oberflächlich gelegenen Weichgewebstumoren 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 potentiellen Manifestationsorte (Skelettstatus) nach wie vor unverzichtbar. Die Untersuchung erfolgt zur

Kontrastoptimierung in 10-15% reduzierter Aufnahmespannung (FREYSCHMIDT et al.1998). Folgende Regionen sollten untersucht werden:

- Schädel in 2 Ebenen
- Wirbelsäule (HWS, BWS, LWS in 2 Ebenen)
- Thoraxübersicht mit Rippendarstellung
- Beckenübersicht
- proximale Extremitätenabschnitte in 2 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. (1998) 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 (2-3mm). Die Stadieneinteilung nach DURIE UND SALMON 1975 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 paraossäre Tumorkomponenten mit hoher Sensitivität und Spezifität nachzuweisen (LUDWIG et al. 1987, LINDEN et al. 1992). Unter anderem kommt sie als Ganzkörper-MRT zum Einsatz. Die MRT-Untersuchung der Wirbelsäule kann frühzeitig paravertebrale bzw. intraspinale Tumoransammlungen 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
- Differentialblutbild

Weitere Untersuchungen siehe Punkt 2.4.

Knochenmarkdiagnostik

- obligat zur Feststellung der Plasmazellinfiltration (diagnostisches Hauptkriterium, wenn >30% Plasmazellen vorliegen)
- sicherste Durchführung im Bereich des hinteren Beckenkammes

- folgende Untersuchungen sind erforderlich (BARTL 2002):
 - Knochenmarkbiopsie (zu empfehlen ist die Durchführung in Lokalanästhesie mittels Jamshidi-Nadel)
 - Aspiration von Knochenmark zur zytologischen, zytochemischen, immunzytologischen zytogenetischen und molekulargenetischen Untersuchung sowie zur Bestimmung des Labeling-Index

Differentialdiagnosen

Vom multiplen Myelom sind differentialdiagnostisch abzugrenzen:

1. disseminierte Knochenmetastasen (z.B. beim Prostatakarzinom)
2. primärer Hyperparathyreoidismus
3. primäre oder sekundäre Osteoporose

Vom solitären Myelom (Plasmozytom des Knochens) sind abzugrenzen:

4. Knochenmetastasen
5. benigne Knochentumoren oder tumorähnliche Läsionen
6. maligne Knochentumoren
7. Lymphominfiltrate
8. entzündliche Prozesse.

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-Str.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, so daß 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 1983) des Tumors in Betracht.

Onkologische Qualität operativer Eingriffe nach ENNEKING (1983)

- intralesionale Resektion: Tumor intraoperativ eröffnet und/oder makroskopischer Tumorrest verblieben (bei Myelom nicht sinnvoll)
- marginale Resektion: En bloc-Resektion des nichteröffneten Tumors, jedoch tangiert die Resektionslinie die Pseudokapsel (bei Myelom nicht sinnvoll)
- weite Resektion: Tumor, Pseudokapsel, Biopsienarbe und -kanal werden mit ausreichendem Sicherheitsabstand (am Knochen beträgt dieser 5cm) 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 (bei Myelom kontraindiziert).

Bei der Auswahl der Therapiemethode ist die statistisch nachgewiesene hohe Progressionsrate zum multiplen Myelom (55% innerhalb von 10 Jahren nach KNOWLING et al. 1983 und WODDRUFF et al. 1979) im weiteren Verlauf zu berücksichtigen, weshalb verstümmelnde operative Eingriffe (z.B. Amputationen) nur in Ausnahmefällen in Betracht kommen. Bislang gibt es keine Hinweise auf die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie (KNOWLING et al. 1983, WODDRUFF et al. 1979). Engmaschige Kontrolluntersuchungen sind unverzichtbar.

Folgende Behandlungsverfahren kommen in Betracht:

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,

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 (BÖHRER und PÖNISCH 2001).

Ist die Diagnose eines multiplen Myeloms gestellt, muß geprüft werden, ob ein Therapiebeginn angezeigt ist. Dies hängt vom Stadium der Erkrankung und von Begleiterscheinungen 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 I A

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 (BÖHRER und PÖNISCH 2001). Eine einzelne Osteolyse mit drohender oder manifester Instabilität kann eine operative Stabilisierung und/oder Bestrahlung erforderlich machen.

multiples Myelom Stadium I B, II und III

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

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

Folgende Therapieverfahren kommen zur Anwendung:

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 12-18 Monaten erreichbar. Alternativ oder bei zunehmender Therapieresistenz kommen Kombinationschemata (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 Dexamethasonmonotherapie 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 2000 eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 3 Monaten. Jedoch muß von einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität ausgegangen werden.

Autologe und allogene Stammzelltransplantation

Mit Hochdosischemotherapie und autologem Stammzellsupport (Patienten <65 Jahre) sind höhere Ansprechraten und längere Überlebenszeiten erreichbar. Ob eine Heilung möglich ist, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden (ATTAL et al. 1996).

Eine Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation könnte zukünftig für die realtiv geringe Zahl jüngerer Patienten (<55 Jahre) eine Heilung ermöglichen. Bei diesem Verfahren entfällt die Gefahr der Transplantatkontamination mit pathologischen 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 (GAHRTON et al. 2001).

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

Eine Lokaltherapie ist angezeigt bei:

- manifester pathologischer Fraktur der unteren Extremitäten: Osteosynthese, Verbundosteosynthese, in gelenknahen Bereichen zementierte Endoprothesen, in seltenen Fällen zementierte Tumorendoprothesen

- drohender pathologischer Fraktur der unteren Extremitäten: Bestrahlung, in Abhängigkeit von der Stabilität (siehe unten - Mirels-Score ≥ 8) prophylaktische Osteosynthese
- manifester pathologischer Fraktur der oberen Extremitäten: Bestrahlung und Ruhigstellung, ggf. 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 infiltrierten Nachbarwirbeln problematisch)
- drohender Lähmung: in Abhängigkeit vom bestehenden Defizit ggf. 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, Caudasyndrom)
- unzureichende Erfolgsaussichten oder Wirkung einer lokalen Bestrahlung

20. 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 der Frühmobilisation) bei minimaler Belastung durch den Eingriff zu fordern. Eine weitere absolute Op-Indikation liegt bei progredienten Lähmungen insbesondere in Zusammenhang mit Wirbelmanifestationen vor.

21. 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 (1989) entwickelte 12-Punkte-Score zur Beurteilung des Frakturrisikos sein:

Score zur Frakturrisikobeurteilung bei Metastasen langer Röhrenknochen nach MIRELS (1989)

(Anmerkung: bezüglich der therapeutischen Konsequenzen sind Myelommanifestationen mit Metastasen gleichzusetzen)

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%		

22. Kontraindikation zum operativen Vorgehen/Differentialtherapie

Können eine Remobilisation des Patienten, eine Schmerzlinderung oder eine Pflegeerleichterung mit operativen Mitteln nicht erreicht werden, ist eine OP-Indikation ebensowenig 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 auf Grund der geringeren Morbidität zu bevorzugen.

Operationsverfahren

- Osteosynthese bei pathologischen Frakturen langer Röhrenknochen:
 - intramedulläre Schienung durch verriegelte Marknägel für Femur, Tibia und Humerus
 - Plattenosteosynthese (ggf. 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 Knieendoprothesen, ggf. mit meta- oder diaphysärem Ersatz
- Reposition und Stabilisierung pathologischer Wirbelfrakturen mittels Fixateur interne, sofern eine stabile Verankerung in oft gleichfalls infiltrierte 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 auf Grund 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

Tumornachsorge - Kontrolluntersuchungen

- alle 4 Wochen sind durch einen onkologisch erfahrenen Arzt folgende Laborparameter zu kontrollieren (MAHL et al. 2002):
 - quantitative Bestimmung der Myelomproteine (M-Proteine) im Serum und/oder Urin
 - Kreatinin, Harnstoff und Gesamteiweiß
 - Hämoglobin und Serumkalzium
- alle 6- 12 Monate ist eine Knochenmarkdiagnostik erforderlich
- Behandlung von Infekten bei symptomatischem Antikörpermangel mit Antibiotika und ggf. Immunglobulinsubstitution
- Behandlung renaler Komplikationen
- röntgenologische Verlaufskontrollen zum Ausschluß stabilitätsmindernder Osteolysen (Skelettstatus alle 6 Monate)
- alle 6-12 Wochen Kontrolle der Körpergröße

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

Stufenschema Therapeutisches Vorgehen

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

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 bei multiplem 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

medianes Überleben erreicht werden (DURIE und SALMON 1975, ALEXANIAN et al. 1975, WOODRUFF et al. 1979).

25% der Patienten überleben 5 und mehr Jahre, 5% der Patienten mehr als zehn Jahre (ANDERSON et al. 1999). Eine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse kann insbesondere bei jüngeren Patienten durch die autologe oder allogene Stammzelltransplantation erzielt werden.

Prävention

- Meidung von erhöhter Strahlenexposition

Perspektiven

- Optimierung der Chemotherapie
 - ggf. kurativer Therapieansatz bei ausgewähltem Patientenkollektiv mittels Hochdosischemotherapie und autologer 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
-