

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele

**Untersuchungen zum Überleben bei
zwei zeitlich definierten Kohorten
von Patienten mit multiplem Myelom**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

vorgelegt von

Christina Vollmuth

aus Würzburg

Würzburg, Juli 2010

Referent: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Koreferent: Prof. Dr. med. Meinrad Beer

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung : 23.12.2010

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Pathogenese	1
1.2	Symptome	6
1.3	Diagnose und Differentialdiagnosen	8
1.4	Myelomstadien und Tumorstaging	12
1.5	Remissionskriterien	14
1.6	Therapie	16
1.6.1	Zielsetzung der Therapie	16
1.6.2	Therapie solitärer und extramedullärer Myelome	16
1.6.3	Therapie des multiples Myeloms – Chemotherapieoptionen	17
1.6.4	Supportive Therapie	21
1.6.4.1	Bisphosphonate	21
1.7	Zielsetzung der Arbeit	23
2.	Material und Methoden	24
2.1	Datengewinnung	24
2.2	Einschlusskriterien und Definitionen	25
2.3	Statistische Analysen	26
3.	Ergebnisse	28
3.1	Die beiden Kohorten im Vergleich – Übersicht des Gesamtüberlebens in den Gruppen	28
3.2	Einflussfaktoren auf das Überleben	31
3.2.1	Deskriptive Statistiken zum Aufbau der einzelnen Kohorten	31
3.2.1.1	Geschlechterverteilung	34
3.2.1.2	Altersstruktur	34
3.2.1.3	Stadienverteilung	37
3.2.1.4	Myelomsubtypen	39
3.2.2	Univariate Analysen	43
3.2.2.1	Kohorte 1	46

3.2.2.2	Kohorte 2	47
3.2.3	Multivariate Analysen	47
3.2.3.1	Kohorte 1	48
3.2.3.2	Kohorte 2	49
3.3	Therapieformen	51
3.3.1	Korrelationen mit Risikofaktoren	51
3.3.2	Remissions-Status in Abhängigkeit von der Therapie	52
3.3.2.1	Kohorte 1	53
3.3.2.2	Kohorte2	53
3.4	Langzeit-Überleben einzelner Risikogruppen –Vergleich der beiden Kohorten	56
3.4.1	Betrachtung Patientenkollektiv unter 65 Jahren	56
3.4.2	Patientenkollektiv ab 65 Jahren	60
4.	Diskussion	63
4.1	Stellenwert der Hochdosis-Therapie für die Altersgruppe unter 65-Jähriger	63
4.2	Entwicklungen der Langzeitprognose für Patienten über 65 Jahren	68
5.	Zusammenfassung	70
6.	Literaturverzeichnis	71
7.	Danksagung	
8.	Lebenslauf	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	3
Molekulare Pathogenese des Myeloms mit multiplen onkogenen Ereignissen	
Abbildung 2	10
Myelom-assoziierte Organ- oder Gewebsschäden (ROTI: myeloma-related organ or tissue impairment)	
Abbildung 3	11
Diagnostik	
Abbildung 4	12
Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (1975)	
Abbildung 5	14
Remissionskriterien. International Myeloma Working Group - 2006	
Abbildung 6	28
Überlebenskurven der beiden Kohorten im Vergleich (Kaplan-Meier-Plot)	
Abbildung 7	30
Überlebenskurven der Patienten mit Stadium II oder III (Kaplan-Meier-Plot)	
Abbildung 8	32
Kohorte 1	
Abbildung 9	33
Kohorte 2	
Abbildung 10	35
Altersverteilung beider Kohorten	
Abbildung 11	36
Box-Plot zur Altersstruktur (nur behandlungsbedürftige Patienten)	
Abbildung 12	37
Vergleich der Stadienverteilung unter allen Patienten	
Abbildung 13	38
Stadienverteilung – nur Patienten mit Stadium II oder III	
Abbildung 14	41
Verteilung der Myelomtypen im Vergleich	
Abbildung 15	42
Patientenkollektiv mit Primärstadium II oder III – unter 65 Jahre	

Abbildung 16	45
Übersicht der Variablen zur univariaten Analyse - Vergleich der beiden Kohorten	
Abbildung 17	48
Multivariate Analyse: Kategoriale Variablen – Kohorte 1	
Abbildung 18	49
Multivariate Analyse: Kategoriale Variablen – Kohorte 1; Omnibustest	
Abbildung 19	50
Multivariate Analyse: Kategoriale Variable – Kohorte 2	
Abbildung 20	50
Multivariate Analyse: Kategoriale Variable – Kohorte 2 (Alter und β 2-Mikroglobulin)	
Abbildung 21	54
Kaplan-Meier-Kurven entsprechend des erzielten Remissions-Status innerhalb Kohorte 2	
Abbildung 22	55
HD-Patienten versus konventionell Therapierte – Kohorte 2	
Abbildung 23	56
Behandlungsbedürftige Patienten – jünger als 65 Jahre; Vergleich der beiden Diagnosezeiträume	
Abbildung 24	57
Konventionelle Chemotherapie – jünger als 65 Jahre	
Abbildung 25	58
Behandlungsbedürftige Patienten – jünger als 65 Jahre – ohne Bence Jones-Myelom	
Abbildung 26	59
Initial-Stadium II: behandlungsbedürftige Patienten, jünger als 65 Jahre, ohne Bence Jones-Myelom	
Abbildung 27	59
Initial-Stadium III: behandlungsbedürftige Patienten, jünger als 65 Jahre, ohne Bence Jones-Myelom	
Abbildung 28	60
Infiltration des Knochenmarkes unter 50%: Patienten Stadium II und III, jünger als 65 Jahre, ohne Bence Jones-Myelom	
Abbildung 29	60
Infiltration des Knochenmarkes mindestens 50%: Patienten Stadium II und III, jünger als 65 Jahre, ohne Bence Jones-Myelom	

Abbildung 30	61
Behandlungsbedürftige Patienten – 65 Jahre und älter; Vergleich der Diagnosezeiträume	
Abbildung 31	62
Initialstadium II: behandlungsbedürftige Patienten 65 Jahre und älter	
Abbildung 32	62
Initialstadium III: behandlungsbedürftige Patienten 65 Jahre und älter	

1. Einleitung

Das multiple Myelom ist eine chronische, maligne Plasmazell-Dyskrasie, mit einer jährlichen altersadjustierten Inzidenzrate in westlichen Ländern von 4,3 Fällen pro 100000 bei Frauen und 6,7 pro 100000 bei Männern, wobei das mediane Erkrankungsalter bei 70 Jahren liegt. Das Malignom gehört in die B-Zell-Reihe der Non-Hodgkin-Lymphome und ist bis heute unheilbar [1-3]. Das mediane Überleben liegt im Durchschnitt bei ungefähr drei Jahren vom Zeitpunkt der Diagnose an [2]. Die wesentlichen Symptome sind Abgeschlagenheit, Knochenschmerzen und immer wiederkehrende Infektionen [4].

1.1 Pathogenese

Die Entstehung des multiplen Myeloms ist multifaktoriell. Die B-Lymphozyten durchlaufen mehrere Reifungsstufen bis zu ihrer Befähigung zur Produktion von Antikörpern, den Immunglobulinen. Durch verschiedene Prozesse kann auf physiologischem Wege eine große Vielfalt in der Antikörperproduktion erreicht werden. Es kommt zur Verbindung von V- (variable), D- (diversity) und J- (junction) Gensegmenten in der schweren Globulinkette (IgH), dem Switchen zwischen den IgH Isotypen (IgG, A, M, D, E) und der Kombination mit den beiden Leichtkettenvarianten kappa und lambda (κ, λ). Einen weiteren wichtigen Schritt stellt die sogenannte somatische Hypermutation in den V Regionen dar [5-6]. Erst dieser bisher noch unverstandene Prozess ermöglicht das scheinbar unendliche Spektrum von Antikörpervarianten. Jede Plasmazelle ist infolgedessen zuständig für eine bestimmte Antigensequenz und auch nach Proliferation zum Klon nur befähigt, ein spezifisches Immunglobulin zu produzieren. Nach bisherigen Erkenntnissen bilden maligne Plasmazellen, selbst bei längerem Krankheitsverlauf, fortwährend den gleichen Typus von Immunglobulin. Vor diesem Hintergrund ist es wahrscheinlich, dass bei der Entwicklung des Lymphozyten zur Myelomzelle der Prozess der somatischen Hypermutation und Antigenselektion bereits durchlaufen worden ist [5, 7-8].

Bei den malignen Zellen handelt es sich folglich um terminal ausdifferenzierte B-Lymphozyten des Knochenmarks, langlebige Plasmazellen oder Plasmoblasten [8-9]. Während ihres Reifungsprozesses entsteht eine physiologische, genetische Instabilität, ohne welche die Rekombinationen in der VDJ-Region, die somatische Mutation sowie das Switchen zwischen den Isotypen nicht möglich wären [9]. Kuehl et al. postulieren, dass in dieser Phase Mutationen häufig in der Region der schweren Ketten (IgH) auf Chromosom 14 stattfinden, die primären Translokationen. Bei diesen Aberrationen wird vor allem die Expression von den Zellzyklus kontrollierenden Proteinen beeinflusst, wie Cyclin D1, -2 und D3. Eine Überexpression der Cyclin D-Enzyme ist in nahezu allen Myelomen nachweisbar und entsteht bereits früh in der Pathogenese [10]. Insgesamt weist das multiple Myelom, im Gegensatz zu anderen hämatologischen Malignomen, relativ viele chromosomale Anomalien auf [8, 10-11]. Die Inzidenz von Translokationen nimmt mit fortschreitender Tumorgenese zu, so dass im Stadium der HMCL (human multiple myeloma cell lines) circa 90 Prozent eine solche aufweisen. Besonders ungünstig erwies sich eine Aneuploidie oder Deletion des Chromosoms 13 [9, 12-17]. Gleiches gilt für eine Hypoploidie, sowie die Translokationen t(4;14), t(14;16) und t(14;20) und Deletion von Chromosom 17p. 25-30 % der Patienten weisen eine solche chromosomale Hochrisikokonstellation auf [14, 18-19].

Das folgende Diagramm aus der Zeitschrift ‚The Lancet‘ (2004) veranschaulicht die möglichen molekularen Ereignisse der Onkogenese:

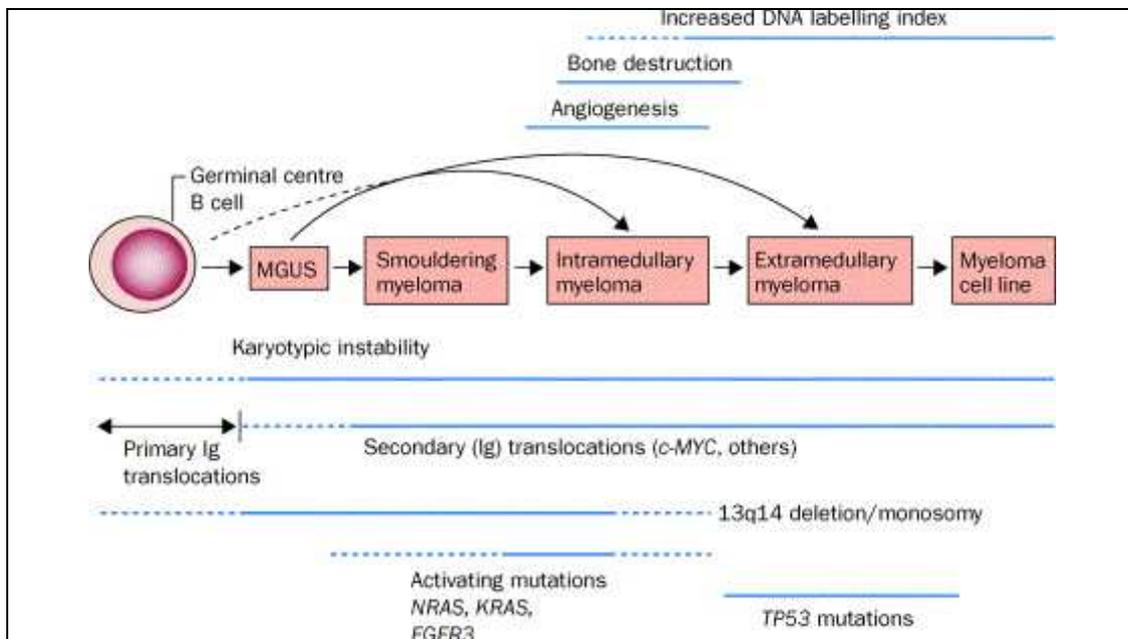


Abbildung 1: Molekulare Pathogenese des Myeloms mit multiplen onkogenen Ereignissen
 Figure 1 aus Sirohi B., Powles R.: Multiple Myeloma, The Lancet 363, 2004 [9]

Die Progression der prämaligen monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) zum Myelom wird durch aktivierende Mutationen ermöglicht, die vor allem das Onkogen *ras* und *FGFR3* betreffen. Diese Prozesse induzieren eine verstärkte Osteoklastenaktivität, die Neo-Angiogenese (via gesteigerter *VEGF*-Expression) und das Wachstum des Zellklons. Zudem begünstigen Mutationen des Tumorsuppressorgens *p53* (del 17p) und Aktivierungen, wie die von *c-myc* eine stärkere Tumorphiliferation. Die Inaktivierung von *p53* und die Dysregulation des Onkogens *c-myc* sind durch sekundäre Translokationen bedingt, entstehen also relativ spät in der Pathogenese des multiplen Myeloms. Der Tumor kann durch sie zu massivem, intramedullärem Wachstum und schließlich auch zu extramedullären Absiedelungen befähigt werden [9, 11].

Schließlich können bei einigen Patienten auch ausgeschwemmte Plasmazellen im Blut detektiert werden. Bei einer Zellzahl von $2,0 \times 10^9 / l$ oder mehr spricht man von einer sekundären Plasmazell-Leukämie. Sie geht mit einer schlechten Prognose einher [20].

Bis das monoklonale Protein mittels Serumelektrophorese detektiert werden kann, hat der Plasmazellklon bereits eine Proliferation zu mindestens 10^9 Zellen durchlaufen [8].

Als Präkanzerose des multiplen Myeloms gilt die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS), welche bei ungefähr 3 % der über 50-Jährigen vorliegt und deren Inzidenz mit zunehmendem Alter steigt. Obwohl als präaligne einzustufen, kommt es in der Mehrzahl der Fälle nicht zu einer Progression bis hin zum multiplen Myelom [21-22]. Das Risiko hierfür beträgt 1 % pro Jahr. Entsprechenden Studien zufolge dauert es im Schnitt zehn Jahre von der Detektion einer monoklonalen Gammopathie bis zur Transformation in ein multiples Myelom [21, 23-24]. Wie verschiedene unabhängige Studien zeigten, hängt das Progressionsrisiko einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz von der Höhe des Paraproteins und des Isotypes ab. Bei einer MGUS vom Typ IgA liegt dieses Risiko demnach am höchsten. Jedoch auch der IgM Typ birgt eine höhere Gefahr als die anderen [21-22, 25]. Während das monoklonale Immunglobulin in der MGUS noch unter 3 g/dl liegt und die monoklonalen Zellen maximal 10 % des Knochenmarks infiltrieren dürfen, hat das multiple Myelom diese Grenzen bereits überschritten [8].

Eine Zwischenstufe bildet das „smouldering Myelom“ (schwelendes Myelom). Dieses erfüllt zwar bereits die beiden Kriterien. Allerdings bleibt es asymptomatisch und wird nach derzeitigem Standard nicht therapiert. [9]. Das Risiko einer Wandlung zum symptomatischen, florierenden Typ, korreliert nach einer Studie von Kyle et al. mit der Höhe des M-Ig-Spiegels und der Tumorzellmasse im Knochenmark. Nach zehn Jahren besteht bei fast 87 % ein symptomatisches multiples Myelom [24].

Eine Sonderform bildet das solitäre Plasmozytom des Knochens (SPB – solitary plasmocytoma of bone). Es ist eine seltene Form, mit einem Anteil von etwa 3-5 % der Plasmazellneoplasien. Per definitionem stellt es einen, manchmal auch mehrere, solitäre Myelomprozesse in Knochen dar. Das Knochenmark ist typischerweise nicht betroffen (Infiltrationsanteil <5%). Außerdem weist es nur in der Hälfte der Fälle ein geringes M-Protein auf [9, 20]. Je höher allerdings der Spiegel und je größer die solitäre Tumormasse, desto höher auch das Risiko eines Rezidives. Dabei gilt das Überschreiten eines Durchmessers von 5 cm als kritische Grenze [9, 20, 26]. Dieses kann wiederum ein solitärer Prozess oder ein manifestes multiples Myelom sein. Zu wiederholten solitären Manifestationen ohne einen begleitenden systemischen Prozess kommt es nur bei 5 % der Patienten. Dagegen sind ungefähr 50m% der Rezidivfälle der systemischen Variante zuzurechnen. Dieser Prozess kann mit einer Latenzzeit von bis zu 15 Jahren

erfolgen. In erster Linie sind jedoch die ersten 3 bis 4 Jahre nach Auftreten des solitären Plasmozytomes kritisch [20].

Hier liegt ein wesentlicher Unterschied zum solitären extramedullären Myelom (EMPC – extramedullary plasmocytoma). Denn nur bei 15% dieser Form tritt später auch ein multiples Myelom auf. Folglich hat es eine günstigere Prognose [20, 27-28]. Es entsteht bevorzugt im oberen Respirationstrakt, also im Nasopharynx- und Larynxbereich, sowie in der Nasenhöhle und den Sinussystemen. Genauso kann jedoch auch jedes andere Gewebe, wie der Gastrointestinaltrakt oder das Nervensystem befallen sein [20]. Ebenso wie die solitäre Myelomform des Knochens geht der Weichteiltyp jedoch nicht mit systemischen Krankheitszeichen einher. Zehn Jahre krankheitsfreies Überleben erreichen 50 bis 80 % der Patienten [29].

In der retrospektiven Analyse der hier verwendeten Würzburger Patientendaten wurden beide Entitäten allerdings nicht berücksichtigt. Sie müssen zwar als potentielle Vorstufe des multiplen Myeloms gewertet werden, bedürfen jedoch keiner systemischen Therapie.

1.2 Symptome

Knochenschmerzen bis hin zu Spontanfrakturen sind das häufigste Symptom von Myelompatienten (70 %). Sie treten meist im Lendenwirbelbereich auf, jedoch kann auch jede andere Region befallen sein [30-31]. Ursache für die Schmerzen sind lytische Prozesse in der Knochenmatrix. Myelomzellen führen über gesteigerte Zytokinexpression und Sekretion zu einer Aktivierung von Osteoklasten und somit zu vermehrtem Knochenabbau. Dem „receptor activator of nuclear factor- κ B (NF- κ B) ligand“ (RANKL) wird in diesem Prozess die maßgebliche Rolle zugeschrieben. Er wird genauso wie sein Gegenspieler Osteoprotegerin (OPG) von Osteoblasten produziert. Die gesteigerte Expression von RANKL und gleichzeitig sinkende von OPG wird wahrscheinlich durch das von Tumorzellen sezernierte MIP-1 α (macrophage inflammatory protein 1 α) induziert [2, 32-33]. Die neoplastischen Zellen greifen außerdem noch über verschiedene andere Interaktionen in das Mikromilieu des Knochenmarkes ein. Über die Stromazellen werden Zytokinproduktionen (z.B. IL-6, TNF- α) verändert und die ossäre Destruktion vorangetrieben [11, 32].

Weitere sehr häufige Symptome sind Müdigkeit, Leistungsminderung und Abgeschlagenheit infolge des Tumorwachstums und der Anämie [30]. Die fortschreitende Infiltration des Knochenmarks durch Tumorzellen verdrängt die normalen hämatopoetischen Zellen. In der Regel liegen bei Diagnose moderate normochrome, normozytäre Anämien vor. Thrombopenien zu diesem Zeitpunkt sind selten (10-15 %). Leukopenien treten vor allem in der Aplasiephase nach Chemotherapien auf, ansonsten sind sie Zeichen für eine weit fortgeschrittene Tumorausbreitung [34].

Gleichfalls typisch sind eine erhöhte Infektionsrate beziehungsweise rekurrende, oft bakterielle Infekte. Dem zugrunde liegt ein Antikörpermangelsyndrom, welches sich in einer Verschiebung der Immunglobulinproduktion zeigt: eine verminderte Synthese polyklonalen Immunglobulins zugunsten einer Überproduktion monoklonalen Proteins. Hinzu kommt noch eine zelluläre Immundefizienz [30, 35-36].

Der veränderte Knochenmetabolismus ist schließlich noch maßgeblich an entstehenden Hyperkalzämien beteiligt. Die Auflösungen der Knochenmatrix führen zu Kalziumfreisetzungen. Das freie Kalzium gelangt dann in den extrazellulären Raum und

erhöht den Spiegel im Blut. So kann es schließlich auch in eine hyperkalzämische Krise münden und lebensbedrohlich wirken [36-37].

Im Zusammenspiel mit Paraproteinablagerungen, insbesondere durch Leichtketten in den renalen Tubuli, führt die Hyperkalzämie in späteren Krankheitsstadien zur Schädigung der Nieren, was in eine ausgeprägte Niereninsuffizienz münden kann. Weitere ungünstige Faktoren hierfür sind eine bestehende Amyloidose, ein Hyperviskositätssyndrom oder rezidivierende Infekte mit Nierenbeteiligung.

Zu selteneren Symptomen zählen zudem noch Neuropathien und Plegien durch nervenkomprimierende große Tumormassen [30].

1.3 Diagnose und Differentialdiagnosen

Die Diagnostik eines multiplen Myeloms umfasst neben hierfür spezifischen Untersuchungen zunächst auch die Bestimmung von Routinelaborparametern. Dazu zählt in erster Linie ein Differential-Blutbild, welches bereits eine Störung der myeloischen Reihe im Knochenmark oder auch Folgeschäden wie Anämien und Thrombopenien anzeigen kann. Zum Diagnosezeitpunkt ist dies jedoch eher selten [34, 38]. Weiterhin liegt bei zwei Dritteln der Patienten eine Sturzsenkung [39], sowie eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) und auch der Laktatdehydrogenase (LDH) vor. Das vermehrt ausgeschüttete Akute-Phase-Protein deutet indirekt eine erhöhte Interleukin-6 Aktivität an [40-42]. Der erhöhte Zellumsatz, vor allem bei aggressiven Tumoren, führt zum Anstieg der LDH [42]. Ebenfalls im Blut bestimmt wird das β_2 -Mikroglobulin, ein mittlerweile etablierter Tumormarker für das multiple Myelom. Dazu kann die Bestimmung einer Hypalbuminämie, Hyperkalzämie oder Hyperurikämie in der Diagnostik behilflich sein. Vielmehr jedoch kommt diesen Laborparametern eine prognostische Relevanz zu [40, 43-46]. Die derzeitigen Diagnosekriterien verlangen folgende Aspekte: mindestens 10% Plasmazellen in der Knochenmarksuntersuchung, monoklonales Protein in Serum und/ oder Urin und Endorgan-Schäden. Als Sonderfall zählen nicht-sezernierende Myelome, bei denen zwar kein M-Protein messbar ist, jedoch die anderen Kriterien erfüllt sind [2, 20].

Bei Verdacht auf eine Myelom-Erkrankung sollte sowohl das Serum als auch der Urin, vorzugsweise ein 24h-Sammelurin, hinsichtlich einer monoklonalen Komponente untersucht werden. Ein schmalbasiger M-Gradient in der Gelelektrophorese ist typisch. Als weiterführende Untersuchung sind die quantitative Bestimmung des M-Proteins und eine Immunfixation zur Bestätigung und Identifizierung des Isotyps erforderlich. Mit Hilfe der Immunelektrophorese kann also einerseits der Schwer- und Leicht- Kettentyp bestimmt werden und andererseits eine monoklonale Gammopathie von einer polyklonalen Immunglobulin-Vermehrung unterschieden werden [47]. Außerdem wird diese Methode im Krankheitsverlauf, bei vollständigem Verschwinden der monoklonalen Komponenten, unter anderem zur Bestätigung einer kompletten Remission herangezogen [48].

Der neuere Immunoassay zur Detektion der freien Leicht-Ketten im Serum (free light chains, FLC) stellt sowohl für die Diagnostik als auch das Verlaufsmonitoring eine hochsensitive Methode dar, die besonders für Leichtketten-, nicht-sezernierende Myelome und die primäre Amyloidose nützlich ist. Während Elektrophorese und Immunfixation(-selektrophorese) in den genannten Fällen noch unauffällig bleiben, können die freien Leichtketten bereits Wegweiser für stattgefundene Veränderungen sein [18, 34, 48-49]. Dieser Immunoassay etablierte sich allerdings erst in den vergangenen Jahren und fand deshalb in den hier untersuchten Diagnosezeiträumen keine Anwendung [18].

Die Beckenkambibiopsie erfolgt zur Begutachtung der Knochenmarkinfiltration. Jedoch nicht nur die Quantität, sondern auch die Zellmorphologie der Plasmazellen wird zytologisch und histologisch untersucht [42, 50-52]. Für die dementsprechende Klassifizierung des Myeloms nach dem Reifegrad seiner Plasmazellen kann in der retrospektiven Sicht über eine Gesamtperiode von zwölf Jahren nur schwerlich eine einheitliche und somit vergleichbare Methodik vorausgesetzt werden. Deshalb ist hier in erster Linie der Infiltrationsgrad, also die Menge der Plasmazellen im Knochenmark, berücksichtigt.

Die Methode der Immunophänotypisierung der Zellen macht sich die unterschiedliche Expression oberflächenspezifischer Proteine zunutze. Via Durchflusszytometrie können die Zelltypen voneinander getrennt erfasst und entsprechend ihrer Marker dargestellt werden. Somit ist einerseits die generelle Diskrimination der Plasmazellen (signifikant höhere Expression von CD38) vom Rest möglich, und gleichzeitig auch von normalen und myelomatösen Plasmazellen (maligne Zellen, assoziiert mit folgendem Muster: CD38⁺, CD56⁺⁺⁺, CD19⁻, CD45⁻) [53-59]. Durch die Kombination aus Durchflusszytometrie und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FACS – fluorescence activated cell sorting) können schließlich auch chromosomale Aberrationen maligner Plasmazellen detektiert werden. Diese Methoden haben erst in den letzten 15 Jahren an klinischer Relevanz gewonnen und fanden im untersuchten Kollektiv noch keine einheitliche Anwendung [18, 60].

In der Diagnostik sind noch zahlreiche weitere Parameter etabliert, die gleichzeitig eine prognostische Aussagekraft besitzen. Dazu gehört auch der Plasma Cell Labeling Index (PCLI). Er gibt den Anteil der Plasmazellen im Knochenmark an, die sich gerade in der

S-Phase des Zellzyklus befinden, und ist so ein Maß für die Proliferationsaktivität der monoklonalen Zellen. Ein hoher Wert deutet folglich eine ungünstigere Prognose an [61-62].

Die Schäden an Organen und Geweben aufgrund des fortschreitenden Proliferationsprozesses umfassen im Wesentlichen die bereits oben genannten Punkte: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Osteolysen, international kurz ‚CRAB‘ genannt (calcium, renal insufficiency, anemia or bone lesions) [2, 4, 20].

Myelom-assoziierte Organ- oder Gewebsschäden (ROTI:myeloma-related organ or tissue impairment)	
Hyperkalzämie	Serumkalzium > 0,25 mmol/l oberhalb des Referenzbereiches oder > 2,75 mmol/l
Niereninsuffizienz	Kreatinin > 173 mmol/l (2 mg/dl)
Anämie	Hämoglobin 2g/dl unterhalb des Referenzbereiches oder ein Hämoglobinwert < 10 g/dl
Knochenläsionen	Osteolysen oder Osteoporose mit Kompressionsfrakturen (MRT oder CT als eventuelle Ergänzung zum Röntgen)
Other	symptomatische Hyperviskosität, Amyloidose, wiederkehrende bakterielle Infekte (> 2 in 12 Monaten)

Abbildung 2: In Anlehnung an Tabelle II aus International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathie, multiple myeloma and related disorders: a report of the international myeloma working group; Br J Haematol 2003; 121,749-757 [20]

Die stetige Verbesserung in der Diagnostik führte zwangsweise dazu, dass sich die Kriterien im Laufe des zu untersuchenden Zeitraumes gewandelt haben. Eine präzisere Technik kam vor allem der hier analysierten Kohorte 2 zugute was zu einem unvermeidbaren Bias führt. Die Inzidenzrate scheint jedenfalls in den letzten Dekaden angestiegen zu sein, genauso wie die Mortalitätsrate unter älteren Patienten. Dabei ist jedoch unklar, ob es sich um einen tatsächlichen Anstieg oder nur ein Artefakt dank besserer Diagnostik und Staging-Kriterien handelt [63-64].

Differentialdiagnostisch wird, wie bereits angedeutet, zwischen verschiedenen Stufen und verwandten Erkrankungen unterschieden. Außer den Varianten von der MGUS über das asymptomatische, symptomatische bis zum extramedullären Myelom, muss das solitäre Plasmozytom, die primäre Amyloidose, andere niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome und die chronisch lymphatische Leukämie in Betracht gezogen

werden. Außerdem können Parallelen zu jedem metastasierten Karzinom bestehen, besonders solche mit paraneoplastischen Symptomen [20].

Zusammenfassend für die diagnostische Vorgehensweise soll folgende Übersicht dienen, die nicht nur die myelomspezifischen Verfahren, sondern auch die vorausgehenden, allgemeinen Untersuchungen aufführt:

Diagnostik
<ul style="list-style-type: none">• Anamnese und körperliche Untersuchung• Blutbild inklusive Differentialblutbild• Serum-β_2-Mikroglobulin, CRP, BSG, LDH• Klinische Chemie: Albumin, Kalzium, Kreatinin• Quantitative Immunglobulinbestimmung• Serum Free-light-chain-Assay• Serumproteinelektrophorese, Immunofixation• 24h-Sammelurin: Eiweißgesamtmenge, Elektrophorese und Immunofixation• Knochenmarkaspiration: Zytologie, Histologie, Immunhistochemie; Durchflusszytometrie; FISH, PCLI• Röntgenskelettübericht, CT: inklusive Wirbelsäule, Becken, Schädel, Humeri und Femora (evtl. MRT)
<p>Abbildung 3: In Anlehnung an Tabelle 3 aus Katzel J.A., Parameswaran H., Vesole D.H.: Multiple Myeloma: Changing toward a bright future. CA Cancer J Clin 2007, 57, 301-318 [18]</p>

1.4 Myelomstadien und Tumorstaging

Um verlässliche prognostische Aussagewerte zu erhalten und zudem über ein möglichst standardisiertes Procedere den bestmöglichen Effekt für Patienten zu erzielen, wurden Staging Systeme entwickelt, die versuchen jeden Fall möglichst eindeutig einem bestimmten Stadium zuzuweisen. Obwohl seit den 60er Jahren zahlreiche Klassifikationen publiziert wurden, fand das 1975 von Durie und Salmon postulierte Vorgehen die größte Verbreitung [65-66]. Es wertet die Höhe des monoklonalen Immunglobulins in Serum und Urin, den Hämoglobingehalt, das Serumkalzium und das Ausmaß der Knochendestruktion als Indikatoren für die Tumorzelllast und somit als Prognoseparameter [67]. Nach diesen Kriterien richtet sich auch die Einteilung des hier untersuchten Kollektivs.

Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (1975)
<p>Stadium I: Alle folgenden Kriterien sind erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none">- Hämoglobin >10 g/dl- Serumkalzium normal- normale Knochenstruktur oder nur ein solitärer Herd (Röntgen)- niedrige Myelomproteinkonzentration:<ul style="list-style-type: none">IgG <50 g/l (Serum)IgA <30 g/l (Serum)Bence Jones-Protein <4 g/24 h (Urin) <p>Stadium II: Weder Stadium I noch Stadium III</p> <p>Stadium III: Mindestens eines der folgenden Kriterien ist erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none">- Hämoglobin <8,5 g/dl- Serumkalzium erhöht- radiologisch fortgeschrittene Osteolysen- hohe Myelomproteinkonzentration:<ul style="list-style-type: none">IgG >70 g/l (Serum)IgA >50 g/l (Serum)Bence-Jones-Protein >12 g/24 h (Urin) <p>Zusatz:</p> <ul style="list-style-type: none">„A“ = normale Nierenfunktion„B“ = eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin >173 mmol/l)
<p><i>Abbildung 4 aus Berger D.P., Engelhardt R., Mertelsmann R., Das Rote Buch, Hämatologie und internistische Onkologie, 2002</i></p>

Die Untergliederung in Risikogruppen erbrachte zudem eine Verbesserung der diagnostischen Vorgehensweise. Allerdings setzt das Durie und Salmon System eine

gewisse Erfahrung mit der Erkrankung voraus, da zum Beispiel der Terminus ‚Knochenläsionen‘ nicht näher präzisiert wird.

Durch weitere Forschung und Studien wurden seit der Einteilung nach Durie und Salmon zahlreiche neue prognoserelevante Parameter entdeckt. In den 1980er Jahren kam das Serum- β 2-Mikroglobulin als wichtiger Tumormarker hinzu [40, 68-70]. Zusätzlich werden, wie im Kapitel ‚Diagnose und Differentialdiagnosen‘ (1.3) bereits erwähnt, Parametern wie Serumalbumin oder CRP und nicht zuletzt auch chromosomalen Veränderungen ein erheblicher prognostischer Stellenwert beigemessen [9, 12-16, 18, 40, 43-46, 71]. Infolgedessen entstanden weitere Staging Systeme, die es ermöglichen sollen, Überlebenstendenzen präziser vorherzusehen und ebenso den neuen therapeutischen Möglichkeiten Rechnung zu tragen. Ziel ist es außerdem, eine einfachere und damit reproduzierbare Diagnostik zu etablieren, die nicht nur an Myelomzentren, sondern ebenfalls in der Peripherie standardisiert durchgeführt werden kann [66, 71-72].

Das „International Staging System“ (ISS) hat hierbei die wahrscheinlich größte klinische Relevanz. Das ISS nutzt lediglich den β 2-Mikroglobulinwert und den Albuminspiegel im Serum. Mit steigendem Tumormarker und sinkenden Albuminwerten wird die Prognose schlechter. Die Diskrimination der drei Stufen führt zu signifikanten Unterschieden der Überlebenswahrscheinlichkeit und ist diesbezüglich auch dem System von Durie und Salmon überlegen [71-72].

1.5 Remissionskriterien

Um den Verlauf einer Myelomerkrankung zu überwachen, sollten, je nach Stadium und Befinden des Patienten, regelmäßige Kontrolluntersuchungen stattfinden. Nach durchgeführtem Chemotherapie-Regime sollte zudem ein Restaging stattfinden, das den Erfolg und die aktuelle Krankheitslast misst. Eine Veröffentlichung der 'International Myeloma Working Group' aus dem Jahr 2006 zeigt die aktuell gültigen Remissionskategorien mit den zugehörigen Kriterien [48]. Die Differenzierung in eine stringente komplette und sehr gute partielle Remission als Erweiterung zur kompletten, respektive partiellen Remission, konnte für diese retrospektive Analyse jedoch nicht berücksichtigt werden. Abbildung 5 gibt eine Übersicht der erforderlichen Kriterien für den jeweiligen Therapieerfolg:

Remissionskriterien International Myeloma Working Group - 2006
<p>CR: (alle Kriterien)</p> <ul style="list-style-type: none"> - kein monoklonales Protein in Serum und Urin - <5% Plasmazellen im KM - vollständiges Verschwinden eines Weichteilplasmozytoms <p>sCR: zusätzlich zu CR</p> <ul style="list-style-type: none"> - normale Ratio freier Leichtketten im Serum, und.. - keine klonalen PZ im KM (Immunhistochemie, Immunzytologie) <p>VGPR: (alle Kriterien)</p> <ul style="list-style-type: none"> - unauffällige EP, positive IEP - $\geq 90\%$ Reduktion des monoklonalen Proteins und <100mg im 24h-Sammelurin <p>PR: *</p> <ul style="list-style-type: none"> - $\geq 50\%$ Reduktion des monoklonalen Proteins im Serum - $\geq 90\%$ Reduktion monoklonalen Proteins oder <200mg im 24h-Sammelurin - $\geq 50\%$ Größenreduktion Plasmozytom <p>SD: keine der anderen Kategorien</p> <p>PD: (ein Kriterium)</p> <ul style="list-style-type: none"> - $\geq 25\%$ Anstieg monoklonales Protein im Serum ($\geq 5\text{g/l}$ absolut) oder Urin ($\geq 200\text{mg/d}$ absolut) - $\geq 25\%$ Anstieg PZ im KM (nur im Bereich von $\geq 10\%$) - Vergrößerung oder neue Osteolysen/ Weichteilplasmozytome - Auftreten einer Hyperkalzämie ($> 2,65\text{ mmol/l}$)
<p>Abbildung 5: nach International Myeloma Working Group [20] Abkürzungen: (CR) complete remission, (sCR) stringent complete remission, (VGPR) very good partial remission, (PR) partial remission, (SD) stable disease, (PD) progressive disease, (KM) Knochenmark, (PZ) Plasmazelle, (EP) Eiweißelektrophorese, (IEP) Immunelektrophorese, (*) gültig für sekretorische Myelome, bzw. detektierbares monoklonales Protein (zusätzliche, nicht aufgeführte, Kriterien für asekretorische Myelome)</p>

Noch vor vierzig Jahren wurde nicht zwischen diesen Remissions-Kategorien unterschieden, da das vollständige Verschwinden des Paraproteins in Urin und Serum, sowie des Markraumbefalls nach einer Chemotherapie kaum vorkam. Seit 1968 gab es eine Reihe von Publikationen mit dem Bestreben, ein sinnvolles Verfahren zur Feststellung und Einteilung der Therapieantwort zu etablieren [73-75].

Erst Ende der 80er Jahre wurde der Begriff „komplette Remission“ (CR) geprägt. Allerdings herrschte noch Uneinigkeit, ob lediglich eine Eiweißelektrophorese oder die sensitivere Immunfixationsmethode für die Kontrolle des M-Proteins nötig sei. Einheitlich wurde allerdings verlangt, dass für eine CR der Befund von Knochenläsionen stagnieren oder rückläufig sein muss sowie Weichteilplasmozytome verschwinden müssen [76-81].

Um überhaupt ein objektives Ansprechen der Therapie diagnostizieren zu können, also eine partielle Remission, war bereits vom `Committee of the Chronic Leukemia and Myeloma Task Force` (CLMTF) des U.S. Nationalen Krebs Institutes 1968 die Reduktion des monoklonalen Proteins um mindestens 50% in Serum und Urin gefordert worden. Gleiches galt für die Infiltration des Knochenmarkes, die sich um die Hälfte reduzieren sollte [73-74]. Strengere Kriterien verwendete die `Southwest Cancer (jetzt: Oncology) Chemotherapy Study Group` (SWOG): nämlich mindestens 75% weniger Paraprotein im Serum und weniger als 10% des Ausgangslevels im Urin [75]. Diese beiden Modelle wurden seitdem hauptsächlich in der Praxis angewendet. Ein signifikanter Vorteil für eine der beiden Varianten konnte bisher nicht belegt werden [82].

Der Terminus „stabiler Krankheitsprozess“ (SD/ stable disease) steht für die Fälle, die weder einer kompletten, noch einer partiellen Remission oder Progression (PD/ progressive disease) entsprechen. Um eine Plateau-Phase attestieren zu können, muss die Stabilität mindestens über drei Monate hinweg belegt sein [82-83].

1.6 Therapie

1.6.1 Zielsetzung der Therapie

Zu Beginn einer jeden Behandlung ist es wichtig, im Einverständnis mit dem Patienten das bestmögliche Ziel zu definieren. Die Behandlungsstrategie kann natürlich jederzeit bei Eintreten unvorhergesehener Ereignisse geändert und erneut individuell angepasst werden. In der Regel kommt der Heilung eines Tumors, zumindest anfänglich, die höchste Priorität zu. Im Falle des multiplen Myeloms ist dieses Ziel bisher jedoch kaum zu erreichen. Bei diesem Malignom, bei der die 5-Jahres-Überlebensrate lange bei unter 20 % lag, steht die Verlängerung der Lebensdauer, vor allem für junge Patienten, an oberster Stelle. Gleichzeitig müssen jedoch immer Lebensqualität und Schmerzbekämpfung berücksichtigt werden. Kann der Tumorprozess nicht vollständig zurückgedrängt werden, geht es um das Verhindern einer weiteren Krankheitsausbreitung. Vor allem in fortgeschrittenen Stadien gewinnen Symptom- und Schmerzlinderung zunehmend an Bedeutung.

Es ist also essentiell, dass für den Patienten sichere und gut tolerierbare Therapieregimes zur Anwendung kommen, die eine verlässliche objektive Therapieantwort versprechen. Im Laufe der Jahre haben sich deshalb Unterschiede für jüngere und ältere Patienten herauskristallisiert, da sie verschiedene Voraussetzungen im Hinblick auf Organfunktion und ihr körperliches Erholungspotential mitbringen.

1.6.2 Therapie solitärer und extramedullärer Myelome

Das solitäre und auch das extramedulläre Myelom sind zwei hoch radiosensitive Tumoren. Deshalb stellt die Radiotherapie mit einem kurativen Ansatz das therapeutische Mittel der Wahl dar. In 50-67 % der Fälle gelingt dies. Eine lokale Kontrolle kann sogar bei über 80 % der Patienten erreicht werden [27, 29]. Bei Progression in ein multiples Myelom gelten dann dessen Therapiemöglichkeiten.

1.6.3 Therapie des multiplen Myeloms – Chemotherapieoptionen

In der Regel bedürfen Patienten im Stadium I nach Durie und Salmon keiner Therapie. Nur in Ausnahmefällen, bei Niereninsuffizienz zum Beispiel, muss interveniert werden. Ansonsten sind sie engmaschig zu beobachten. Patienten im Stadium II oder III, d.h. symptomatische oder solche mit rascher Progredienz, werden mit Hilfe von Chemotherapien behandelt [84-85].

Anfang der 1960er Jahre konnte durch die Einführung von Alkylantien in die Therapie des multiplen Myeloms das mediane Überleben von weniger als einem Jahr auf annähernd drei Jahre, rund 24-30 Monate, erfolgreich gesteigert werden [86-88]. Das damals konzipierte Therapieregime aus dem Zytostatikum Melphalan in Verbindung mit Prednison hat sich bis heute behauptet. Vor allem für ältere Patienten war es bis vor Kurzem noch immer das Standardkonzept unter den konventionellen Therapien [9, 88]. Melphalan führt durch die Alkylierung der DNA und RNA zu Strangbrüchen und sogenanntem cross-linking [31]. Jedoch liegt die Ansprechrate nur bei 40-60% und ein Rückfall (relapse) der Tumoraktivität tritt in der Regel innerhalb von 18 Monaten ein, weshalb die 5-Jahres-Überlebensrate unter 20% lag [83, 88-89].

Im Bemühen diese Faktoren zu verbessern, wurden weitere therapeutische Möglichkeiten entwickelt. Dazu zählt der Einsatz von Interferon-alpha (IFN- α) seit den 1970er Jahren [90]. Als Monosubstanz mit relativ schwachem Erfolg, entwickelt es in Kombination mit Melphalan und Prednison oder der Kombinationstherapie VBMCP, einen stärkeren zytotoxischen und antiproliferativen Effekt auf die Tumorzellen [91-93]. Eine 2001 veröffentlichte Meta-Analyse von der 'Myeloma Trialists' collaborative Group` stellte eine leichte Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls nach Induktions- oder Erhaltungstherapie mit IFN- α um 6 Monate fest. Kleine Studien wie von Oken et al. aus dem Jahr 1996 verzeichneten dabei bessere Ansprechraten und ein häufigeres Erreichen einer kompletten Remission mit IFN [92, 94]. Für das mediane Gesamtüberleben (overall survival) ergab sich eine Verbesserung von insgesamt vier Monaten. Ein eindrucksvoller Effekt blieb folglich aus [94-95].

Schließlich brachte die Anwendung von hochdosierten Zytostatika Hoffnung für therapierefraktäre Fälle. Bei Patienten, die primär auf Melphalan nicht angesprochen hatten, erzielte eine Dosisescalation (100-140mg/m² iv.) doch Erfolg [96].

In den 80er Jahren wurde versucht mithilfe von Kombinationstherapien ein besseres Überleben und eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate zu erreichen. Zu den am besten untersuchten Regimes zählen VMBCP (Vincristin, Carmustin [BCNU], Melphalan, Cyclophosphamid und Prednison), VMBP (ohne BCNU) und VMAP (Vincristin, Melphalan, Doxorubicin und Prednison) [97]. Obwohl mehrere Studien ein signifikant höheres Therapieansprechen (60-72%) gegenüber der Standardchemotherapie Melphalan/ Prednison bestätigen, sowie eine prolongierte Remissionsdauer (24 versus 18 Monate), konnte die allgemeine Überlebensrate nicht wesentlich gesteigert werden [97-99]. Allerdings konstatierten die `Eastern Cooperative Oncology Group` (ECOG) und die `Southwest Oncology Group` (SWOG) ein besseres 5-Jahres-Überleben für VMBCP (26-30%) [97]. Eine Meta-Analyse von 27 randomisierten Studien konnte dagegen keinen signifikanten Überlebensvorteil der Kombinationsprotokolle feststellen [100]. Für ältere Patienten birgt eine intensive Multi-Chemotherapie dennoch die Gefahr einer höheren therapieinduzierten Sterberate. Der potentielle Therapienutzen gilt folglich in erster Linie für Jüngere, welche die etwas häufigeren Nebenwirkungen wie Nausea, periphere neurotoxische Effekte und eine stärkere Neutropenie besser tolerieren [99].

Wichtig ist schließlich noch die Kombination aus Vincristin Doxorubicin und Dexamethason (VAD), welche als primäre Therapie ähnliche Effekte wie die anderen dargestellten Varianten erzielt. Gleichzeitig wirkt sie weniger toxisch auf Progenitorzellen des Knochenmarkes und erzeugt einen schnelleren Therapieeffekt [97, 101]. Deshalb wird das VAD-Regime oft als Induktionstherapie vor einer Stammzell-Transplantation genutzt [9].

Zwar konnte keine Heilung, wohl aber eine bessere Langzeitprognose mit den dargestellten Therapieansätzen erreicht werden. Eine stetige Intensivierung der Myelombehandlung war auf Grund der generellen Zytotoxizität, vor allem der Myelosuppression im Knochenmark, nicht möglich. Hierfür erschien eine autologe periphere Stammzell-Transplantation (ASCT) sehr vielversprechend, wie Barlogie et al. herausfand [102-103]. Mit Hilfe von GCSF (granulocyte-colony-stimulating factor) werden Blutstammzellen mobilisiert und peripher gesammelt. Nach einer hochdosierten Zytostatikaverabreichung kann die lebensbedrohliche Aplasiephase durch die Reinfusion der Stammzellen verkürzt werden. In der Regel wird hochdosiertes

Melphalan ($200\text{mg}/\text{m}^2$) zur Konsolidierung nach einer vorausgehenden drei- bis viermonatigen Induktionstherapie (z.B. VAD oder Thalidomid plus Dexamethason) appliziert [2, 9, 97].

Dadurch konnten sowohl das Gesamtüberleben, als auch das progressionsfreie Intervall nach Chemotherapie verlängert werden, wenngleich die Heilung der Neoplasie weiterhin unerreicht blieb. Mit der französischen Myelomforschungsgruppe konnte Attal et al. in einer 1996 veröffentlichten Studie erstmals zeigen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate von 12 Prozent mit konventioneller Therapie auf 28 Prozent mit Hochdosis-Therapie und anschließender ASCT gesteigert werden kann [81]. Weitere Studien konnten ein ähnliches Überleben nach Hochdosis-Therapie mit ASCT bestätigen [104-105]. Mittlerweile gilt diese Option als anzustrebende Standardtherapie für Patienten unter 65 Jahren. Ihr früher Einsatz bringt dabei einen Vorteil im Hinblick auf das progressions- und symptomfreie Intervall nach Therapie. Dieser Effekt ist schwächer nach refraktärer oder Rezidiv-Krankheit [104]. Ferner kann durch eine zweite Transplantation im Abstand von drei bis vier Monaten das Überleben zusätzlich verbessert werden. Vor allem solche, die nach der Ersten keine gute partielle oder komplette Remission erreichen konnten, profitieren von einer Wiederholung der Behandlung. Die Tandem-Transplantation steigert das mediane Gesamtüberleben von 48 Monaten noch einmal auf 58. Zusätzlich verlängert sich das ereignisfreie Überleben (‘event-free-survival’ - EFS) [106]. Dennoch kann die vielversprechende Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzell-Transplantation bis heute keine tatsächliche Heilung erzielen.

Myeloablative Konditionierungsverfahren mit anschließender Transplantation allogener Stammzellen sind beim multiplen Myelom mit einer ausgesprochen hohen transplantationsbedingten Mortalität (TRM) assoziiert (30-50%) und werden deshalb praktisch nicht mehr durchgeführt. Weniger toxisch ist die nicht-myeloablative Konditionierung (RIC = reduced intensity conditioning) [2, 84, 107], die aber derzeit noch nicht standardisiert, sondern nur im Rahmen von Studien, in der Primärtherapie des multiplen Myeloms eingesetzt wird. Ab dem ersten chemosensitiven Rezidiv kommen sie jedoch auch unabhängig von Studien an universitären Zentren zur Anwendung. Der Patient profitiert dabei, im Gegensatz zur autologen Stammzelltransplantation, von einem tumorzellfreien Transplantat und einem Graft-

versus-Myeloma-Effekt. Problematisch stellen sich jedoch vor allem die TRM, sowie akute und chronische Graft-versus-Host-Disease (GvHD) dar. Obwohl sich vielversprechende Verläufe nach allogener Transplantation mit einem PFS von über fünf Jahren zeigen, werden danach bislang noch Rezidive beobachtet [84, 108]. Die Überlegenheit gegenüber autologer Transplantationsverfahren, sowie einem autologen Tandemkonzept gegenüber autologer/ allogener Transplantation in der Primärtherapie werden derzeit noch in Studien untersucht [108].

In den letzten Jahren fanden außerdem Thalidomid und sein immunmodulatorisches Derivat Lenalidomid vermehrt Anwendung. Zu ihren Wirkungsmechanismen zählen unter anderem immunmodulatorische Effekte (Inhibition von $\text{TNF-}\alpha$, IL-6) und auch das Eingreifen in die für den Tumor wichtige Angiogenese. Sie verhindern die gesteigerte Sekretion von VEGF und können auch direkt die Apoptose induzieren. In Kombination mit Dexamethason kann Thalidomid bei refraktären Myelomen eine Ansprechrate von 47 % erzielen [2, 109]. Nebenwirkungen wie Sedation, Obstipation, sensorische Neuropathien oder thrombembolische Ereignisse sind jedoch relativ häufig. Das neuere Lenalidomid schneidet diesbezüglich deutlich besser ab [9, 109-110]. Das Ansprechen kann durch Cyclophosphamid oder Melphalan von 47 % noch einmal auf 70% gesteigert werden. Deshalb zählen Thalidomid und seine Derivate allein oder in Kombination zu den Standardverfahren für refraktäre Myelome [2].

Abschließend soll noch ein weiteres wichtiges Agens für solche therapieresistenten Fälle genannt werden: Bortezomib als Proteasom-Inhibitor. Es reduziert vor allem die Aktivität von $\text{NF-}\kappa\text{B}$, verhindert ebenfalls die Myelom-induzierte Sekretionssteigerung von IL-6 durch Stromazellen, mindert die VEGF-Konzentration und kann zur Apoptose führen. Bei fortschreitender Erkrankung nach Hochdosis-Therapie und Thalidomid konnte Bortezomib in einer Studie noch ein Ansprechen von 35% hervorrufen. Neben Lenalidomid stellt Bortezomib momentan die bedeutendste Therapieoption für fortgeschrittene resistente Myelome dar [110-111]. Es wird zunehmend auch bei nicht vorbehandelten Patienten eingesetzt [112-114].

1.6.4 Supportive Therapie

Myelom-Patienten leiden unter einer Reihe von Symptomen, wie weiter oben bereits dargestellt. Deshalb sind außer einer Chemotherapie oft zusätzliche Supportivmaßnahmen nötig, die von Bluttransfusionen bis Infektionsbekämpfung reichen. Da Knochendestruktionen den häufigsten Symptomkomplex darstellen, soll die Gruppe der Bisphosphonate, welche hier auch prophylaktisch zum Einsatz kommen, gesondert erwähnt werden.

1.6.4.1 Bisphosphonate

Der genaue Mechanismus von Bisphosphonaten ist noch nicht gänzlich geklärt. Allerdings gibt es wahrscheinlich einen Synergismus zwischen Zytostase-Effekten und einer gesteigerten Apoptose-Induktion. Sowohl Osteoklasten als auch Tumorzellen sind davon betroffen. In vitro lässt sich zudem eine direkte Tumortoxizität messen [9, 115-116]. Über die Stromazellen des Knochenmarkes kann die Sekretion von IL-6 und die Expression der Metalloproteinase-1 (MMP-1) indirekt herabgesetzt werden. Die Metalloproteinasen spielen eine wesentliche Rolle in der Osteoresorption [115].

Die `Myeloma Aredia Study Group` konnte 1998 zeigen, dass der langfristige Einsatz von Pamidronat neben der Chemotherapie, die Anzahl der osteolytisch bedingten Ereignisse minimiert und das Überleben nach Salvagetherapie begünstigt [117]. Die Erkenntnisse wurden in einer Langzeitstudie über 15 Jahre bestätigt, in der Knochensymptome signifikant seltener unter der Gabe von Pamidronat und Ibandronat auftraten [118]. Bisphosphonate können darüber hinaus knochenläsionsbedingte Schmerzen lindern [85].

Allerdings können als irreversible Nebenwirkung Osteonekrosen vor allem im Bereich der Kiefer auftreten, wo die Bisphosphonate besonders angereichert werden. Jeder Patient sollte sich deshalb einer zahnärztlichen oder kieferchirurgischen Untersuchung unterziehen, bevor er langfristig Bisphosphonate erhält. Als ebenfalls ernsthafte und gelegentlich dosislimitierende Nebenwirkung muss die Nephrotoxizität von intravenös applizierten Bisphosphonaten angesehen werden. Diese tritt vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion unter den häufig verwendeten Substanzen Zolendronat und Pamidronat auf. Deshalb sind eine genaue Überwachung der Nierenparameter und

der gegebenenfalls dosisreduzierte Einsatz dringend einzuhalten. Ibandronat scheint dagegen bei renal vorgeschädigten Patienten sicher anwendbar zu sein [119-121].

Auf die Anwendung dieser Pharmaka soll auch in der retrospektiven Analyse kurz eingegangen werden, wobei jedoch vor allem Patienten aus dem späteren Diagnosezeitraum (1997-2002) von ihnen profitierten.

1.7 Zielsetzung der Arbeit

In dieser retrospektiven Studie sollen die Fortschritte in der Behandlung des multiplen Myeloms an den von der Universitätsklinik Würzburg betreuten Patienten überprüft werden. Das Hauptaugenmerk ist dabei in erster Linie auf die vielversprechende Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzell-Retransfusion gerichtet, welche unbestritten den größten Fortschritt für die Langzeitprognose brachte. Sie sollte seit der 1996 publizierten Studie der französischen Studiengruppe um Attal vermehrt Anwendung gefunden und sich als fester Bestandteil in der Myelomtherapie etabliert haben. Mittlerweile gilt sie als Standardtherapie für Patienten unter 65 Jahren. Deshalb wird in besonderem Maße das erzielte Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall der potentiellen HD-ASCT Kandidaten im Würzburger Kollektiv untersucht. Der Unterschied der Hochdosis-Therapie im Vergleich zu konventionellen Chemotherapien, gleich ob Melphalan/ Prednison oder Kombinationstherapien, soll dabei herausgearbeitet werden, um die Effekte und die Anwendung der Therapieoptionen am universitären Zentrum Würzburg zu überprüfen.

2. Methoden

2.1 Datengewinnung

Das Tumorregister der Universitäts-Klinik Würzburg wurde für zwei Zeiträume, die Periode 1 von 1990 – 1996 und die Periode 2 von 1997 – 2002, nach Patienten mit der Diagnose ‚Myelom‘ durchsucht. Die Zensur nach dem Jahr 1996 wurde aufgrund der Publikation von Attal et al. in jenem Jahr gewählt, welche die Option einer autologen Stammzell-Transplantation nach Hochdosis-Chemotherapie als signifikant vorteilhaftes Therapiekonzept im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Phase III-Studie proklamierte. Demnach wurde davon ausgegangen, dass die umfassende Etablierung und damit spürbaren Auswirkungen der Therapie auf Patienten erst nach diesem Zeitpunkt messbar wären.

In der Datenbank werden alle Patienten mit einer malignen Erkrankung registriert, die zeitweise an der Universitätsklinik ambulant oder stationär in Betreuung sind. Es werden Geburtsdatum, Geschlecht, Diagnosezeitpunkt, sowie Primärstadium und das Krankenhaus, in dem die Diagnosestellung erfolgte, festgehalten. Weitere Informationen über Primärmanifestation, Laborparameter oder Zweitkarzinome liegen in verschlüsselter Form vor. Der Therapieverlauf wird, wenn möglich, ebenfalls dokumentiert und zeigt Art der Therapie, Datum und den erzielten Effekt. Um eine möglichst lückenlose Datenlage zu erreichen, sind Krankenhäuser und niedergelassene Ärzte im Einzugsgebiet der Universitätsklinik Würzburg angehalten, relevante Daten an das Register weiterzugeben.

Das Register ist primär für solide Tumoren ausgelegt und weist für hämatologische Neoplasien vor allem hinsichtlich relevanter Diagnose- und Laborparameter, sowie im Verlauf Unzulänglichkeiten in der Dokumentation auf. Deshalb wurden zusätzlich die Patientenakten aus den Diagnosejahren herangezogen, sowie für den Verlauf teils Akten, teils das elektronische Datensystem der Klinik konsultiert. Zur Komplettierung der Daten sind behandelnde niedergelassene Ärzte befragt worden.

2.2 Einschlusskriterien und Definitionen

Um verlässliche Ergebnisse zur Myelomerkrankung zu erhalten, wurden Patienten mit einem Zweitkarzinom ausgeschlossen. Ebenfalls unberücksichtigt blieben solche, deren Diagnoseumstände oder Krankheitsverläufe nicht zuverlässig eruiert werden konnten, da die Behandlung an der Würzburger Universitäts-Klinik nur kurz stattgefunden hatte und kein Kontakt mit einem betreuenden Arzt hergestellt werden konnte.

Für die erste Periode konnte so eine Kohorte von $n = 76$ und für die zweite $n = 131$ Patienten ermittelt werden. Die Zahlen beinhalten sowohl primär solitäre als auch multiple Myelome. Die Gruppe mit den lediglich lokalen Prozessen wurde gesondert betrachtet. Das Hauptaugenmerk gilt den Fällen behandlungsbedürftiger Stadien, also II und III. Hierunter fallen 44 Patienten der Kohorte 1 (K.1) und 81 der Kohorte 2 (K.2).

Für die Untersuchungen wurden die Basisparameter Geschlecht, Alter, Diagnosejahr und das Primärstadium nach Durie und Salmon herangezogen. Die Analyse ging von der Situation zum Zeitpunkt der Diagnose aus und berücksichtigte grundlegende Laborparameter wie Hämoglobin (Hb), Thrombozyten, Lactatdehydrogenase (LDH), Serumkalzium (Ca), Serumkreatinin (Krea) und die alkalische Phosphatase (AP). Dazu kamen die spezifischen Werte für die Myelomerkrankung, prozentuale Infiltration des Knochenmarkes mit Myelomzellen, Vorhandensein und Anzahl von Osteolysen, eine mögliche Bence Jones-Proteinurie. Das M-Protein zur Typisierung ist ebenfalls erfasst worden. Auf die prognostische Bedeutung des Serumlevels der schweren und leichten Immunglobulin-Komponenten konnte wegen der sonst zu kleinen Kollektivgrößen nicht eingegangen werden.

Zur Erforschung des Krankheitsverlaufes wurden die angewendeten Behandlungsformen zunächst in die Kategorien konventionelle Chemotherapie (CT) und Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation (HD/SCT) unterteilt. Auf eine präzisere Bestimmung der im Einzelnen verwendeten Zytostatika wurde aufgrund der Datenlage verzichtet [100]. Die Gruppe der HD/SCT enthält sowohl ‚single‘ Transplantationen als auch Tandem-Verfahren.

Zur Bestimmung des Therapieansprechens erfolgte eine Vereinfachung der beschriebenen Kriterien und Kategorien (Kapitel ‚Remissionskriterien‘ 1.5). Um eine einheitliche Bezeichnung über den Zeitraum von zwölf Jahren hinweg zu erreichen, wurden stabile und progressive Verläufe zu der gemeinschaftlichen Kategorie ‚keine Remission‘ zusammengefasst. Aus gleichen Gründen wurde auf die zusätzliche Präzisierung einer stringent kompletten oder sehr guten partiellen Remission verzichtet. Für die Diagnose einer PR galten die beiden beschriebenen Modelle der CLMTF und SWOG (Kapitel 1.5, Remissionskriterien). Die strengere Untergliederung von Bladé et al. aus dem Jahr 1998 fiel erst in den späteren Diagnosezeitraum [82]. Dadurch erzeugte Unterschiede in der Dokumentation des Therapieerfolges wurden durch die Reduzierung auf die drei großen Gruppen unterbunden: „Komplette Remission“, „Partielle Remission“, „Keine Remission“.

Die adjuvante Bisphosphonattherapie wurde ebenfalls erfasst.

2.3 Statistische Analysen

Die beiden Kohorten wurden bezüglich verschiedener Charakteristika nach signifikanten Unterschieden mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft. Anwendung fand dies für die unter Einschlusskriterien (Kapitel 2.2) genannten Basisparameter, sowie für die Aufteilung in die verschiedenen Myelomtypen. Für kleine Gruppenstärken wurde der exakte Test nach Fisher herangezogen.

Die Überlebensanalysen erfolgten mit Hilfe von Kaplan-Meier-Plots und des Log rank-Tests zur Detektion signifikanter Unterschiede im Gesamtüberleben (OS/ overall survival). Kaplan-Meier-Plots bieten die Möglichkeit, kumulatives Überleben einer Gruppe auch in Anwesenheit von zensierten Daten abzuschätzen. So können in die retrospektive Analyse auch Patienten, deren Verlauf nicht bis zum Tod erfasst wurde, in die Schätzung mit eingehen [122].

Um die Krankheitsverläufe der beiden Diagnosezeiträume und verschiedener Risikogruppen zu vergleichen, wurden 1-Jahres- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten angegeben. Zur zusätzlichen Veranschaulichung dienten das mediane und mittlere Überleben einer Kohorte.

Um die prognostische Bedeutung einzelner Faktoren zu ermitteln, wurden sie uni- und multivariaten Analysen unterzogen. Die beiden Kohorten wurden dabei getrennt betrachtet, um unterschiedliche Resultate entsprechend den Therapievarianten gegenüberstellen zu können.

Für die univariate Erschließung wurden die Laborwerte vom Zeitpunkt der Diagnose in dichotomer Form geprüft und Differenzen zwischen den Subgruppen mithilfe des Log rank-, Breslow- und Tarone ware-Tests ermittelt. Belegten mindestens zwei Methoden eine Signifikanz, wurden die Faktoren in die multivariate Analyse mit einbezogen. Die tolerierte Irrtumswahrscheinlichkeit sollte maximal 5% betragen.

Um den Zusammenhang des `event free survivals` (EFS) nach Primärtherapie und des OS zu ermitteln, fand die Regressions-Analyse Verwendung. Das EFS ist definiert als die Zeitspanne zwischen Therapiebeginn und einer dokumentierten, folgenden Progression oder Rezidiv nach kompletter Remission, also ein kontinuierlicher Parameter. Das terminale Ereignis resultierte entweder in der Applikation einer neuen Chemotherapie, und damit im Beginn eines neuen EFS, oder im Tod.

Die multivariaten Analysen wurden mithilfe von Cox-Regressionen beziehungsweise des Cox-Proportional-Hazards-Modells durchgeführt. Dieser Berechnungsmodus erlaubt es, in Anwesenheit der teilweise zensierten Daten und den dazugehörigen Einflussgrößen, eine Schätzung für das Überleben vorzunehmen. Mit der rückwärts bedingten Berechnungsvariante, die auf der Grundlage des Log rank-Tests das schwächste Glied aussortiert, konnte die Hierarchie der Prognoseparameter bestimmt werden. Da gleichzeitig mehrere Variablen in dem Modell anwesend sind, kann ein möglicher Selektionsbias ausgeglichen werden. Der angegebene Regressionskoeffizient ist folglich adjustiert und ein Maß für die Korrelation zwischen den Parametern und dem Langzeit-Überleben. Die Hazard Funktion gibt außerdem die Odds Ratio an, auch Hazard Ratio genannt. Sie stellt den Faktor dar für das gesteigerte Mortalitätsrisiko bei Erhöhung des Variablenwertes um eine Einheit [123-124].

Die Berechnungen wurden mithilfe des Programms SPSS Version 14.0 für Windows durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Die beiden Kohorten im Vergleich – Übersicht des Gesamtüberlebens in den Gruppen

Zu Beginn der Analysen sollen die beiden Kohorten jeweils in ihrer Gesamtheit herangezogen werden, um einen ersten Vergleich als Übersicht zu ermöglichen. Es wird also weder nach Stadien, Alter oder Therapie unterschieden:

Überlebenskurven der beiden Kohorten im Vergleich

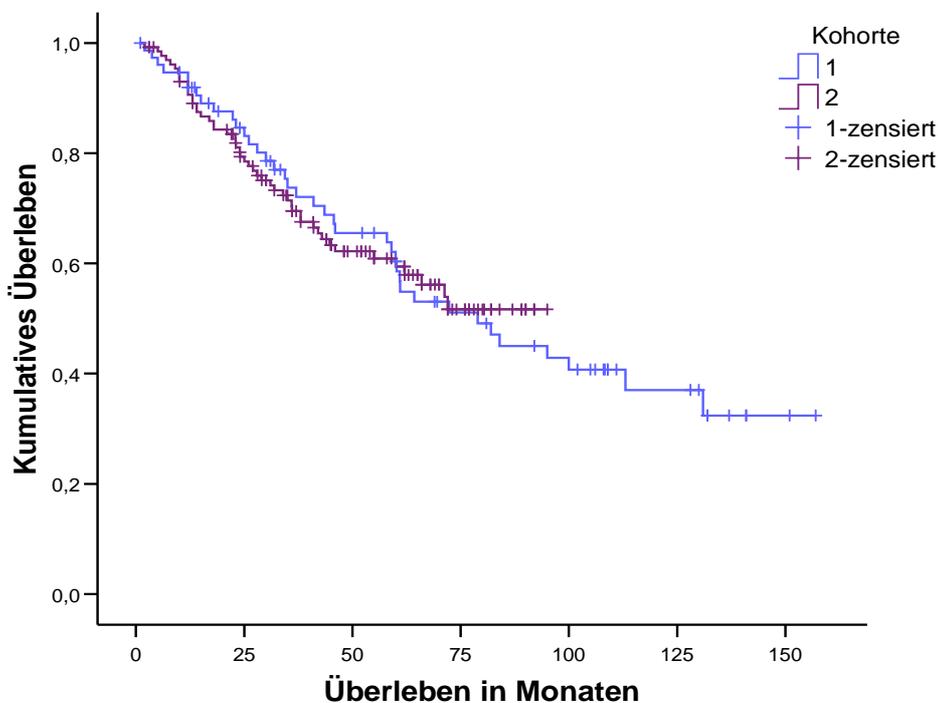


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot zum Vergleich von Kohorte 1 und 2 unter Berücksichtigung aller Patienten

Der Log Rank-Test zu diesen beiden Kurven bestätigt den Eindruck, dass nämlich mit $p=0,96$ kein signifikanter Unterschied vorliegt. Bis zum 75. Monat nach Diagnosestellung überschneiden sich die Kurven zweimal und berühren sich auch an zwei Punkten. Dass die Überlebenskurve der Kohorte 1 oberhalb der von Kohorte 2 liegt, ist insofern kaum messbar.

Die Erfassung der 1-Jahres- (Kohorte 1: 88,0%; K 2: 88,5%) und der 2-Jahres-Überlebensraten (K1: 73,7%; K2: 73,3%) untermauern das Testergebnis. Lediglich das 5-Jahres-Überleben (K1: 44,7%; K2: 31,3%) weisen einen Unterschied auf.

Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate laut der `American Cancer Society` von 28,8% in den 90er Jahren liegt deutlich unter der von Kohorte 1 [125]. Hierfür wesentliche Erklärungen sind, dass für dieses Diagramm auch solitäre und extramedulläre Plasmozytome mit ihrem bekannten, signifikant besseren Überleben hinzugezogen wurden, sowie das Stadium I jeweils überdurchschnittlich häufig repräsentiert war, wie im Abschnitt ‚deskriptive Statistik‘ erläutert.

Ein möglicher Erklärungsansatz für das schlechtere Abschneiden der Kohorte 2 in den ersten Monaten nach Diagnosestellung wäre auch die initial höhere Mortalität durch eine Hochdosis-Therapie mit ASCT.

Um die Differenzierung zwischen konventioneller Therapie und dem myeloablativen Verfahren mit anschließender ASCT zu ermöglichen, werden nun ausschließlich diejenigen mit sofortiger, systemischer Therapienotwendigkeit betrachtet. Patienten des Stadiums I werden also vorerst ausgegliedert. Die beiden Sonderentitäten SBP und EMPC sind ebenfalls ausgeschlossen. Schließlich sind nur so Vergleiche mit internationalen Studien möglich, die zur Überprüfung von Therapie- und Überlebensfortschritten den Fokus auf behandlungsbedürftige Patienten richten. Losgelöst vom Studiendesign, sind jedoch kaum verlässliche Überlebensdaten erhältlich wie eine Meta-Analyse aus den USA andeutet. Denn nur in 68 % der Fälle gaben die Autoren die Stadienverteilung ihres Patientenkollektives an, obwohl diese schließlich eine beträchtliche Auswirkung auf die Prognose hat.

Überlebenskurven der Patienten mit Stadium II oder III

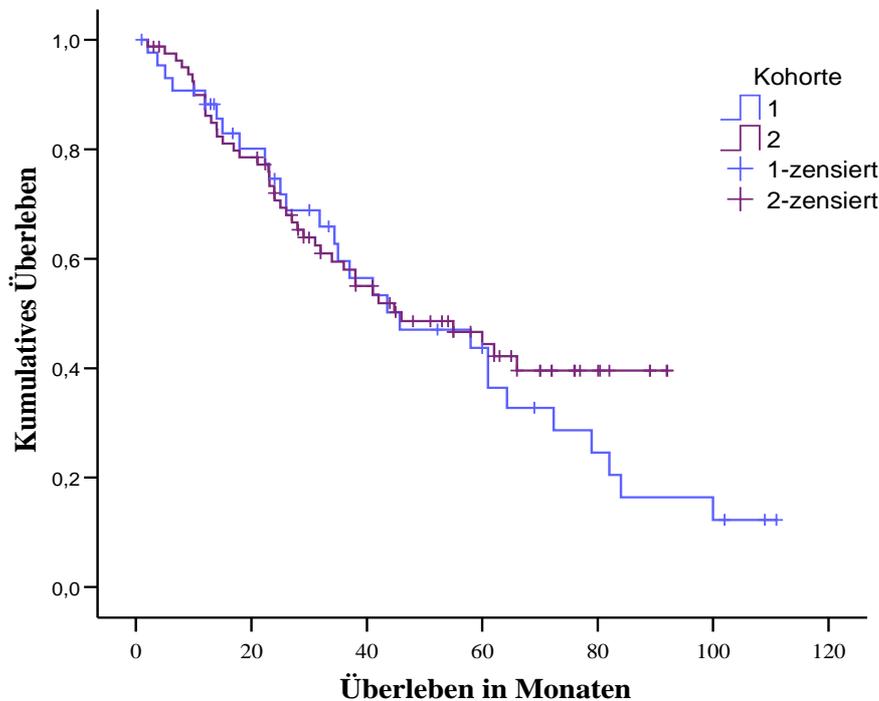


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot zum Vergleich der beiden Kohorten unter Berücksichtigung aller Patienten mit Stadium II oder III

Auch diese Abbildung zeigt keine tatsächliche Überlegenheit einer Kohorte, was der Log-Rank-Test mit $p=0,441$ unterstützt. Das mediane Überleben ist mit jeweils 46 Monaten gleich (95%-Konfidenzintervall in Monaten - K1: 18-73; K2: 22-70). In einer ähnlichen Untersuchung der Mayo Clinic, mit jedoch größeren Kollektivzahlen, ergab sich für das nach 1996 erkrankte Kollektiv ein vergleichbares medianes Überleben von 44,8 Monaten über alle Stadien hinweg [126].

An den Untersuchungsmarken 12 und 24 Monate ist das Kollektiv 2 mit 85% und 67% überlebender Patienten leicht im Vorteil (K1: 80% und 59%). Eine längere Frist kann aufgrund der dann zu kleinen Kohortenzahlen und der zensierten Fälle nur ungenau abgelesen werden.

3.2 Einflussfaktoren auf das Überleben

Ein erster zusammenfassender Vergleich der beiden Kohorten liefert keine verwertbaren Aussagen hinsichtlich der Prognose. Da Kaplan-Meier-Plots nur auf der Basis einer möglichst vergleichbaren Konstellation auch verlässliche Ergebnisse und Überlebenstrends liefern können, muss zunächst eine eventuell vorliegende heterogene Zusammensetzung der beiden Gruppen überprüft werden. Nur dann kann ein gültiges Resümee gezogen werden.

3.2.1 Deskriptive Statistiken zum Aufbau der einzelnen Kohorten

Unter den in Methoden beschriebenen Suchkriterien konnten insgesamt 207 Patienten für beide Untersuchungszeiträume zusammen ermittelt werden. Davon zählen 76 zur Periode 1 mit den Diagnosejahren 1990 bis 1996 und werden somit als Kohorte 1 betrachtet. Ihnen gegenüber stehen 131 Patienten der Periode 2 aus den Diagnosejahren 1997-2002 (Kohorte 2). Da zunächst die beiden Gruppen ungleich erscheinen, sollen sie bezüglich einiger wichtiger Parameter gegenübergestellt werden. Dies ermöglicht, den Einfluss einzelner Faktoren auf das Überleben zu erkennen und so die Langzeitprognose der Kohorten in Relation zu den erzielten Therapieeffekten zu setzen.

Die beiden folgenden Tabellen geben einen Überblick über wesentliche Merkmale der beiden Kohorten zum Zeitpunkt der Primärdiagnose. Die Kategorie „nur konventionelle Therapie“ steht für Patienten, die im kompletten Krankheitsverlauf ausschließlich mit konventionellen Chemotherapien behandelt wurden. Alle, bei denen entweder zu Beginn oder erst im späteren Krankheitsverlauf eine Hochdosis-Chemotherapie zur Anwendung kam, sind unter „Hochdosis-Therapie mit autologer oder allogener ASCT“ zusammengefasst. Dagegen hat die letzte Gruppe während des kompletten Krankheitsverlaufes nie eine systemische Therapie erhalten. Sie wurde lediglich mit lokaler Radiotherapie oder auch in einigen Fällen durch eine chirurgische Resektion der Tumormasse behandelt.

Ergebnisse

Kohorte 1	gesamte Kohorte 1	nur konventionelle Therapien	Hochdosis-Therapie	nur
			mit autologer/ allogener SCT	lokale Therapien
Gesamt*	76	58	8	10
Geschlecht*				
M/F	37/39	27/31	3/5	7/3
Alter (Jahre)**	63,0+/-11,0	66,0+/-10,0	47,5+/-8,5	58,4+/-9,5
Durie/Salmon Stadium*				
I	27	20	2	5
II	21	20	1	0
III	23	18	5	0
M-Komponente*				
IgG	52	42	6	4
IgA	12	9	2	1
Bence Jones Protein	6	6	0	0
IgM	1	1	0	0
Solitäres Myelom	2	0	0	2
Extramedulläres Myelom	3	0	0	3
Hämoglobin (g/dl)**	12,2+/-2,2	12,1+/-1,8	10,6+/-3,2	14,2+/-2,0
Thrombozyten (Tsd./μl)**	220+/-76	216+/-75	209+/-86	220+/-76
Serumkalzium (mmol/l)**	2,5+/-0,5	2,5+/-0,5	2,6+/-0,8	2,4+/-0,1
Serumkreatinin (mg/dl)**	1,2+/-0,7	1,2+/-0,7	1,2+/-0,8	1,0+/-0,4
Laktatdehydrogenase (U/l)**	190+/-49	192+/-49	174+/-61	187+/-51
Serum-β_2-Mikroglobulin (mg/l)**	3,2+/-2,9	3,6+/-3,3	2,6+/-1,5	2,3+/-1,8
Knochenmarkinfiltration (% der Zellen, histologisch)	40+/-27	45+/-24	44+/-29	8+/-11

Abbildung 8: Abkürzung: SCT, Stammzelltransplantation

*Anzahl

**Mittelwert +/- Standardabweichung

Ergebnisse

Kohorte 2		gesamte Kohorte 2	nur konventionelle Therapien	Hochdosis- Therapie mit autologer/ allogener SCT	nur lokale Therapien
Gesamt*		131	77	38	16
Geschlecht*					
	M/F	70/61	37/40	22/16	11/5
Alter (Jahre)**		63,7+/-11,3	68,5+/-8,7	52,1+/-8,3	67,9+/-8,6
Durie/Salmon Stadium*					
	I	36	14	10	12
	II	24	14	10	0
	III	57	42	15	0
M-Komponente*					
	IgG	78	47	21	10
	IgA	21	12	8	1
	Bence Jones Protein	16	11	5	0
	IgM	2	1	0	1
	IgD	1	0	1	0
Solitäres Myelom		7	4	2	1
Extramedulläres Myelom		6	2	1	3
Hämoglobin (g/dl)**		11,9+/-2,2	11,3+/-2,0	12,3+/-2,3	13,7+/-1,7
Thrombozyten (Tsd./µl)**		221+/-88	226+/-101	222+/-93	198+/-35
Serumkalzium (mmol/l)**		2,4+/-0,2	2,4+/-0,2	2,4+/-0,2	2,4+/-0,1
Serumkreatinin (mg/dl)**		1,2+/-0,9	1,3+/-1,1	1,1+/-0,5	1,0+/-0,2
Laktatdehydrogenase (U/l)**		175+/-71	180+/-73	171+/-83	162+/-26
Serum-β₂-Mikroglobulin (mg/l)**		3,3+/-4,5	4,1+/-5,8	2,7+/-2,2	1,6+/-0,4
Knochenmarkinfiltration (% der Zellen, histologisch)		34+/-28	39+/-28	34+/-29	14+/-9

Abbildung 9: Abkürzung: SCT, Stammzelltransplantation

*Anzahl

**Mittelwert +/- Standardabweichung

3.2.1.1 Geschlechterverteilung

Kohorte 1 hat 39 Frauen und 37 Männer, womit der weibliche Anteil sich mit 51,3 % nicht wesentlich von dem männlichen unterscheidet. In Kohorte 2 ergibt sich dagegen ein kleiner Überschuss an Männern. Diese stellen 70 von 131 Patienten und bestreiten damit einen Prozentsatz von 53,4 % der Kohorte gegenüber den verbleibenden 61 weiblichen Patienten.

Unter den behandlungsbedürftigen Patienten ergibt sich eine ähnliche Struktur. Kohorte 1 verzeichnet nun 44 Patienten und Kohorte 2 noch 81, die zu Beginn eine systemische Therapie erhielten. In beiden Gruppen machen Frauen und Männer jeweils circa die Hälfte aus (K1 jeweils 50%; K2 Männer 50,6% und Frauen 49,4% - 41 zu 40).

Weltweit liegt die Inzidenzrate der Männer, unter Berücksichtigung aller Altersklassen, bei 6,9 pro 100000 Einwohner und Jahr, basierend auf Berechnungen für die Jahre von 1975 – 2004. Im Vergleich mit der Rate der Frauen, 4,5 pro 100000, ergibt sich somit ein Verhältnis von ungefähr 3:2 [1]. Statistiken der American Cancer Society der letzten Jahre zeigen eine etwas höhere Mortalitätsrate für Männer als für Frauen (4,5 zu 3,0) [127-128]. Weltweit erhobene Daten belegen den Überlebensvorteil für Frauen [129].

In den hier gegenübergestellten Kohorten gibt es allerdings keinen signifikanten Unterschied der Geschlechterverteilung, da Männer und Frauen nahezu jeweils 50% stellen. Insofern kann die leicht ungünstigere Prognose für Männer keine relevante Auswirkung auf das insgesamt Überleben einer der beiden Gruppen haben.

3.2.1.2 Altersstruktur

Generell ist die allgemeine Altersverteilung bezüglich des Diagnosezeitpunktes deutlich in Richtung älterer Jahrgänge verschoben. Während die Inzidenz bei unter 65-Jährigen noch 2,1 beträgt, schnellte sie für über 65-Jährige auf 29,7 hoch. Der Peak von 37,4 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner und Jahr trifft die 80-84-Jährigen [1]. Allerdings steigt im Falle des multiplen Myeloms nicht nur das Erkrankungsrisiko mit dem Alter. Zahlreiche Studien belegen eine zusätzlich schlechtere Prognose und damit eine geringere Überlebenszeit für ältere Patienten. Ein signifikanter Nachteil wird je nach Studie für über 65- oder 70-Jährige konstatiert [46, 130-131]. Letzteres nicht zuletzt auch deshalb, weil therapeutische Optionen, wie Hochdosis-Chemotherapie und

Stammzelltransplantationen, für über 65- oder 70-Jährige bislang in den seltensten Fällen in Betracht kommen.

In den vorliegenden Patientengruppen ist das mediane Erkrankungsalter von 64,96 in Kohorte 1 und 64,34 Jahren, Kohorte 2, gleich. Lediglich das 5 %-Konfidenzintervall der Mittelwerte ist für Kohorte 1 mit 2,48 minimal größer als die 1,93 Jahre für Kohorte 2. Das bessere Therapie-Outcome durch intensive Behandlungsmethoden wurde in Studien in erster Linie für unter 65-Jährige untersucht [81, 105]. Deshalb wurde zur Sicherheit diese Altersgrenze für eine weitere Untergliederung herangezogen und die Gruppen mit dem Chi²-Test überprüft. Eine signifikante Ungleichverteilung konnte mit $p=0,958$ ausgeschlossen werden. Dabei entfallen von Kohorte 1 gleichmäßig jeweils 38 Patienten auf die beiden Altersgruppen, von Kohorte 2 auf die jüngere Gruppe 66 und 65 auf die ältere.

Altersverteilung beider Kohorten

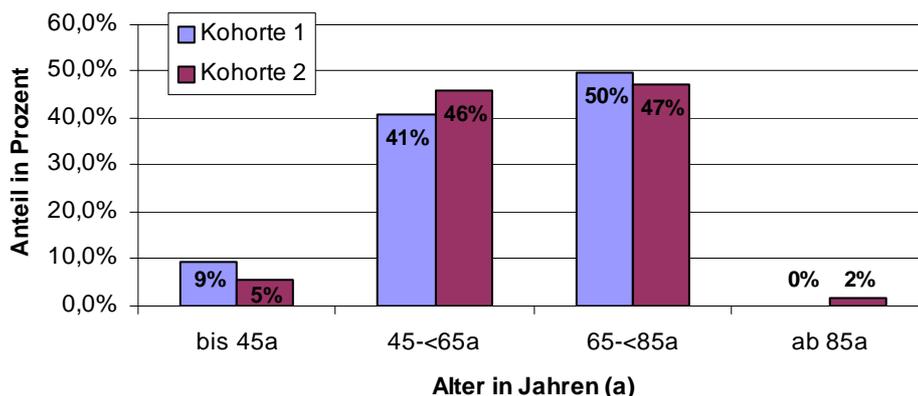


Abbildung 10: Vergleich der beiden Kohorten hinsichtlich der prozentualen Anteile einzelner Altersklassen

Allerdings bleibt das hier ermittelte mediane Alter zum Diagnosezeitpunkt etwas unter dem empirisch erwarteten von 70,0 Jahren. Dies ist am ehesten auf die Auswahlkriterien zurückzuführen, wodurch Patienten mit Zweittumor und auch jene mit unklarem Verlauf unberücksichtigt blieben. Beides trifft häufiger auf ältere Patienten zu. Sie lehnen eher langwierige therapeutische Interventionen ab oder leiden oft bereits an einer schweren Begleiterkrankung, die schließlich unabhängig vom Myelom und fern des universitären Zentrums zum Tode führen kann. Dadurch wurde das mediane Erkrankungsalter scheinbar nach unten verschoben.

Berücksichtigt man nur die Stadien II und III, die somit potentiell bereits zum Diagnosezeitpunkt für eine Hochdosis-Chemotherapie in Betracht kamen, erhält man eine ähnliche Altersverteilung. Beide Kohorten sind dann im Mittel 63,9 Jahre alt (Kohorte 1: Standardabweichung 12,2; Kohorte 2: Standardabweichung 10,7 Jahre). Der Median differiert jedoch um 3 Jahre und Kohorte 1 ist breiter gestreut bezüglich des Alters.

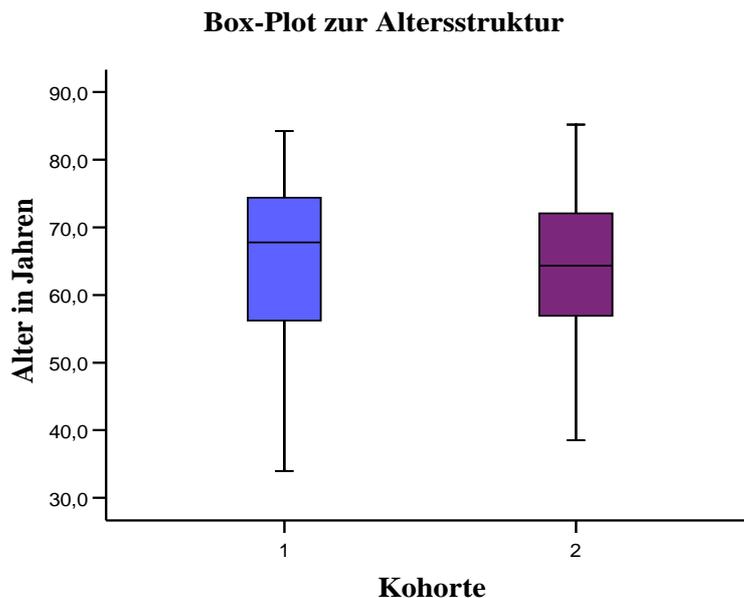


Abbildung 11: Box-Plot: (nur behandlungsbedürftige Patienten)

Kohorte 1:
 Median von 67,8a mit Spannweite von 50,3a.
 25. Perzentile bei 56,1a,
 75. Perzentile bei 75,0a.
 Minimum bei 34,0a;
 Maximum bei 84,3a.

Kohorte 2:
 Median von 64,3a mit Spannweite von 46,7a.
 25. Perzentile bei 56,3a;
 75. Perzentile bei 72,7a.
 Minimum bei 38,5a;
 Maximum bei 85,2a.

Nach der zuvor bereits gesetzten 65-Jahres-Marke entsprechen die 41 jüngeren Patienten (von 81) aus Kohorte 2 einem Anteil von 50,4%, wohingegen in Kohorte 1 nur 20 (von 44), also 45,5 %, jünger als 65 Jahre sind. Zwar verwirft der Chi²-Test mit $p=0,581$ die These einer Ungleichverteilung, jedoch könnte ein leichter Nachteil für Kohorte 1 bestehen. Auch der Median von über 67 Jahren (siehe Box-Plot) weist in die gleiche Richtung. Deshalb soll das Überleben in beiden Altersgruppen separat verglichen werden.

3.2.1.3 Stadienverteilung

Diese prognostisch relevante Einteilung berücksichtigt selbstverständlich nur multiple Myelome und nicht die als selbständig anzusehenden solitären Prozesse. Der erste Vergleich durch einen Kaplan-Meier-Plot hatte diesen Parameter außer Acht gelassen.

In den beiden Kohorten sind die Stadien (nach Durie und Salmon) nicht gleichmäßig verteilt. In Kohorte 1 stellen die Patienten im Stadium I mit 38 % die größte Gruppe, Stadium II ist mit 29,6 % und Stadium III mit 32,4 % vertreten.

Kohorte 2 besitzt auch eine große Patientengruppe im Stadium I, nämlich 30,8 %. Jedoch ist der Anteil des Stadiums III mit 48,7 % weitaus größer als der des Stadiums II, in dem sich 20,5 % befinden. Er ist ebenfalls erheblich größer als der Anteil von Kohorte 1 im Initial-Stadium III.

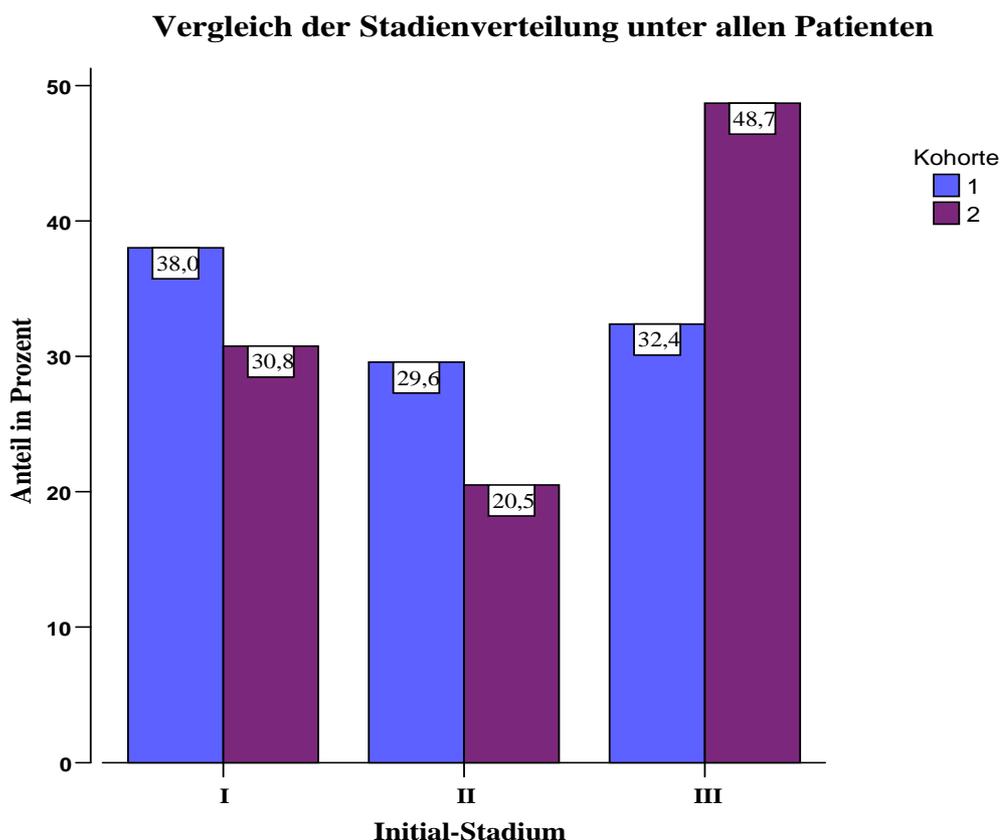


Abbildung 12: Vergleich der beiden Kohorten, prozentuale Anteile der drei Stadien

Mit dem zweiseitigen Chi²-Test lässt sich bei der vorliegenden Stadienverteilung der Unterschied jedoch nicht bestätigen (p= 0,11). Er ist also nicht signifikant.

Das Stadium I ist überproportional häufig vertreten und die verschobenen Verhältnisse wahrscheinlich Resultat einer `selection bias`. Patienten mit relativ langer Lebensdauer, die womöglich nach Jahren wieder in der Universitäts-Klinik vorstellig wurden, konnten verlässlicher erfasst werden, als diejenigen, die im ersten Diagnosezeitraum womöglich bald verstarben.

Um eine differenziertere Darstellung zu erreichen, soll die Verteilung unter den zum Zeitpunkt der Primärdiagnose behandlungsbedürftigen Patienten näher betrachtet werden.

Hier stehen zunächst 81 Patienten der Kohorte 2, entsprechend 61,8 % der gesamten Kohorte, den nun verbleibenden 44 Patienten der Kohorte 1 gegenüber, die allerdings mit 57,8 % einen nahezu gleichen Anteil ihrer Gesamtstärke stellen. Jedoch sind die Stadien II und III nun unterschiedlicher vertreten. Dies belegt der Chi²-Test, der die angenommene Nullhypothese, nämlich eine gleiche Stadienverteilung, mit $p=0,044$ auf dem Signifikanz-Niveau von 5% ablehnt.

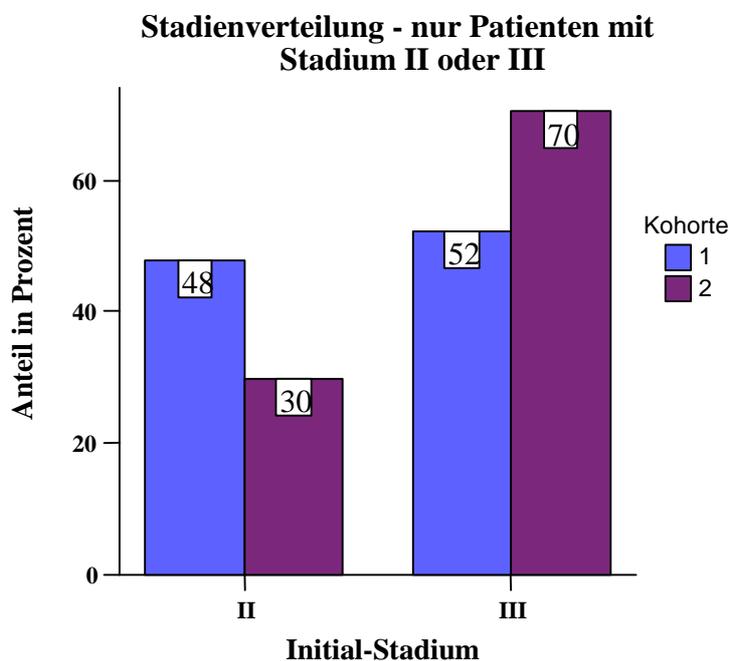


Abbildung 13: Vergleich der Kohorten, prozentuale Verteilung der Stadien II und III, Stadium I bleibt für die Verteilung unberücksichtigt

Von den 44 Patienten in Kohorte 1 wurde circa die Hälfte, 21, dem Stadium II und die verbleibenden 23 dem Stadium III zugeteilt. Dahingegen sind von den 81 später diagnostizierten Patienten nur 24 im Stadium II, jedoch 57 bereits zu Beginn dem Krankheitsstadium III zuzuordnen.

Wie im Einleitungsteil beschrieben, versucht das Staging System eine für die Prognose und den Krankheitszustand relevante Einteilung vorzunehmen, woraus für die Kohorte 2 als Gesamtheit eine ungünstigere Ausgangsposition zu erkennen ist. Die Prognose für Patienten im Stadium III ist signifikant schlechter als für Stadium II, wobei eine schlechte Nierenfunktion den Unterschied zusätzlich verschärft [40, 71]. Diese

Erkenntnis ist für die Interpretation der Ergebnisse essentiell und darf angesichts der Ungleichverteilung nicht unberücksichtigt bleiben.

Zieht man nur die unter 65-Jährigen als Kandidaten für Hochdosis-Therapie in Betracht, verringert sich die Differenz, wie der Chi²-Test mit $p=0,402$ zeigt. Dennoch bleibt der Überhang von Stadium III in Kohorte 2 stehen (70 % versus 60 % aus K 1).

Auf die zusätzliche Untergliederung der fortgeschrittenen Krankheitsstadien in die Subgruppen `A` und `B`, abhängig vom Nierenfunktionsparameter Kreatinin, wird an dieser Stelle verzichtet. Auf Grund der dann zu kleinen Patientenzahl ist diese Aufspaltung, vor allem auch im Hinblick auf spätere Analysen, nicht sinnvoll und erlaubt keine relevanten Schlussfolgerungen mehr.

3.2.1.4 Myelomsubtypen

Das Paraprotein, die sogenannte M-Komponente, spielt in der Diagnostik des multiplen Myeloms eine wesentliche Rolle. Wie in der Einleitung bereits vorgestellt wurde, ist hierbei die Höhe dieses Laborparameters in Serum und/ oder Urin relevant, um einerseits eine Grenze zu ziehen zwischen der noch prämaligen monoklonalen Gammopathie und einem manifesten Myelom. Andererseits wird anhand der Konzentration des monoklonalen Proteins eine Stadieneinteilung vorgenommen und damit eine risikoadaptierte Vorgehensweise in der Therapie erleichtert.

Der pathologische Anstieg des monoklonalen Proteins kann zur Supprimierung der polyklonalen Immunglobulinproduktion führen, was konsekutiv zur Schwächung des Immunsystems beiträgt [35].

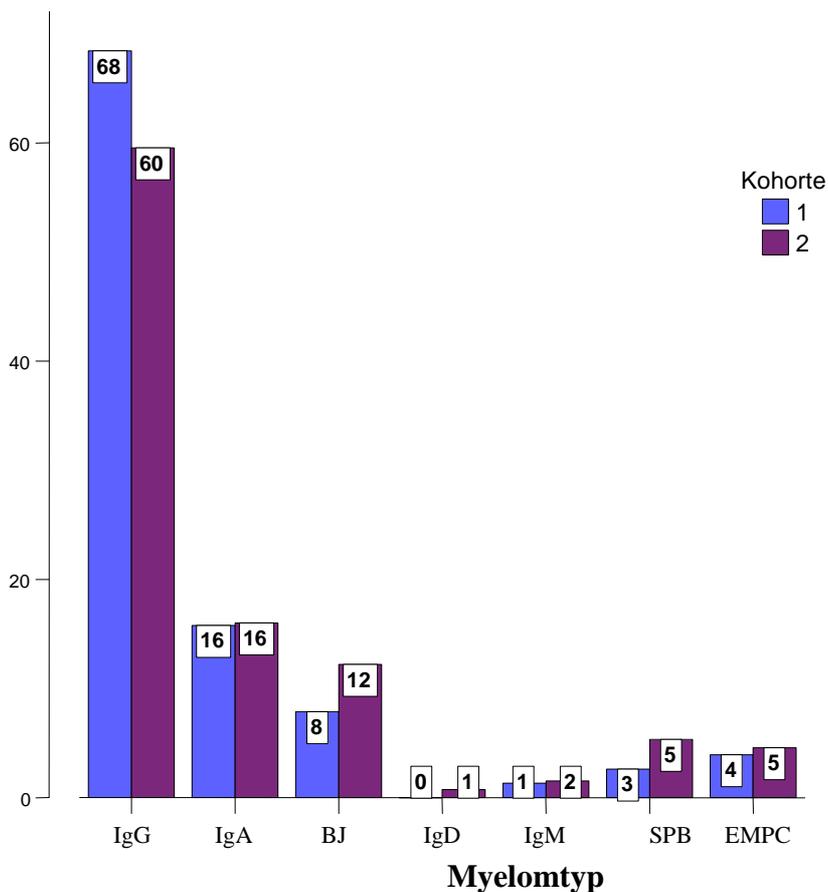
Das Myelom wird also an Hand der M-Komponente charakterisiert. Die Häufigkeitsverteilung dieser Subgruppen verhält sich bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv wie in den international veröffentlichten Studien. Der Ig-G-Typ ist in der Regel am häufigsten vertreten (53 %), danach folgt der IgA-Typ (20 %). Myelome der Gruppen IgD (2 %) und IgM sind sehr selten, solche mit dem Immunglobulin IgE in der Literatur kaum zu finden [9]. Eine Sonderform bilden die Leichtketten-Myelome, sogenannte Bence Jones-Myelome. Bei ihnen kommt es nicht zu einer Vermehrung der schweren Ketten des Immunglobulins, sondern zu einem Anstieg der leichten Ketten. Sie sind im Urin nachzuweisen und können die Nieren durch Ablagerung in den Tubuli

besonders schädigen. Dieser letzte Subtyp stellt unter den multiplen Myelomen die drittstärkste Gruppe dar, circa 10-20%. Es bleibt das nicht-sezernierende (nonsecretory) Myelom, welches zu 1-5% auftritt [2, 4, 132].

In einigen Studien wurde der prognostische Wert des Immunglobulintypus untersucht und Unterschiede festgestellt. Bence Jones-Myelome fielen zum Beispiel durch ein schlechteres Gesamtüberleben auf, vor allem wenn trotz Hochdosistherapien keine komplette Remission erreicht werden konnte. Bei nur partieller Remission und einem kurzen Event-free-Survival schnitten diese Patienten ungünstiger ab als jene vom Typ IgG oder IgA. Ebenso stellte eine Studie von Sirohi et al. für das Leichtkettenmyelom ein signifikant schlechteres medianes Überleben fest, 2,8 Jahre gegenüber 4,5 Jahren bei IgG-Myelom [133-134]. Dagegen scheinen nicht-sezernierende Myelome einen Überlebensvorteil zu haben [132].

Um diesem prognostischen Parameter Rechnung zu tragen, soll eine Darstellung der Verteilung des Myelomsubtyps erfolgen. Wie bereits für die drei Kriterien Geschlecht, Alter und Stadium sollen beide Kohorten verglichen werden, um spätere Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens in beiden Diagnosezeiträumen folgerichtig darstellen zu können. In dieser ersten Übersicht sollen zur vollständigen Darstellung auch die solitären Plasmozytomformen erwähnt werden, um ihren prozentualen Ausprägungsgrad zu veranschaulichen. Für die sonstigen Analysen des multiplen Myeloms bleiben sie jedoch definitionsgemäß unberücksichtigt.

Verteilung der Myelomtypen im Vergleich



Anteil in Prozent

Abbildung 14: Vergleich der Kohorten, prozentuale Verteilung der einzelnen Myelomtypen, multiple Myelome (IgG, IgA, BJ, IgD, IgM), solitäre Plasmozytome (SPB: solitäres Plasmozytom des Knochens und EMPC: extramedullärer Weichteiltyp)

Auf den ersten Blick scheint eine ähnliche Verteilung innerhalb der beiden Kohorten vorzuliegen, wobei sich jeweils das Gros der Patienten auf die drei häufigsten Formen verteilt. Zu sehen ist ein höherer Anteil von Kohorte 1 an IgG-Fällen. und gleichzeitig weniger Bence Jones-Myelome (BJ) gegenüber Kohorte 2. Der exakte Test von Fisher hilft, eine signifikante Ungleichverteilung mit $p=0,89$ auszuschließen.

Zur Sicherheit soll noch eine Spezifizierung des Patientenpotentials durchgeführt werden. Berücksichtigt man nur diejenigen mit einem Bedarf an systemischer Therapie, also Stadien II und III, spricht der exakte Test nach Fisher gegen eine signifikante Verschiebung in der Verteilung der Myelomtypen ($p=0,396$).

Bei ausschließlicher Betrachtung der unter 65-Jährigen, also derjenigen Patienten, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender ASCT in Frage kommen, ändert sich das Testergebnis. Auf einem Signifikanzniveau von 10% gibt der zweiseitige Fisher-Test mit $p = 0,069$ eine Ungleichverteilung an. Kohorte 1 reduziert sich in der Gruppe der unter 65-Jährigen auf 20 Patienten. Hiervon stellt die IgG-Fraktion 85%. Nur ein Patient hat ein Bence Jones-Myelom. Dagegen haben 49% der Kohorte 2 ein IgG-Myelom, 24% ein IgA, sowie 22% eines vom Bence Jones-Typ.

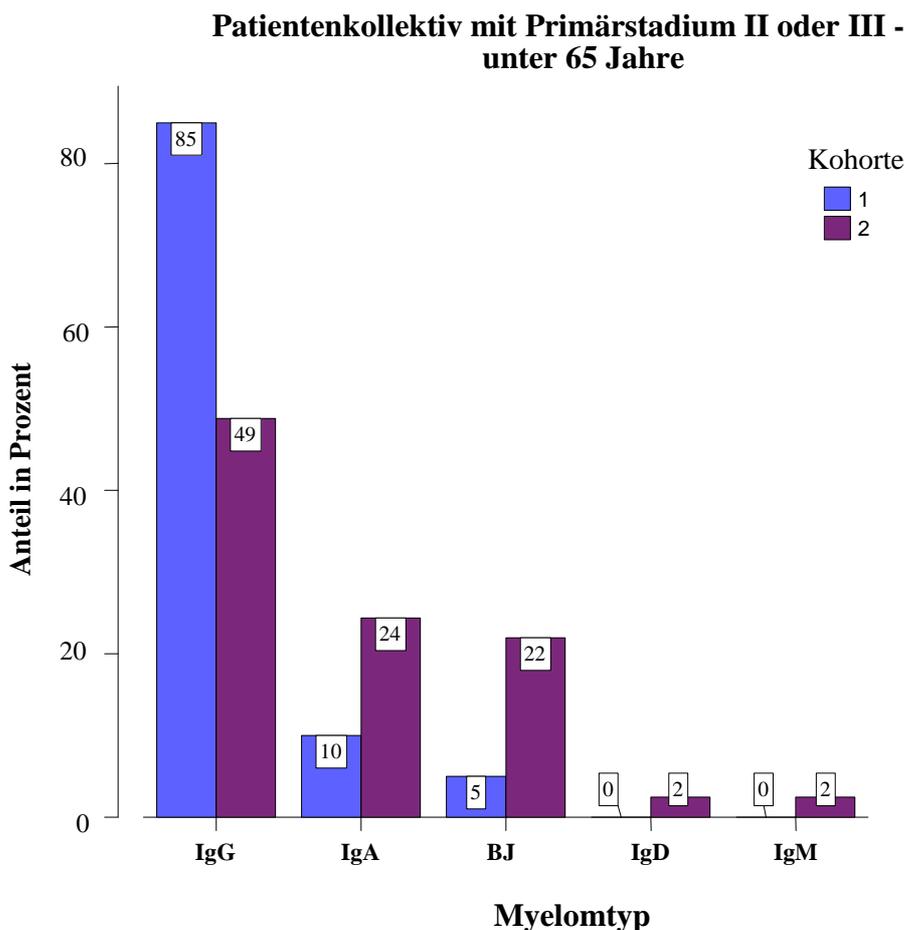


Abbildung 15: Vergleich der Kohorten, nur multiple Myelome der Stadien II und III

Da, wie oben erläutert, der IgG-Typ eine günstigere Prognose als das Leichtkettenmyelom und auch als das IgA-Myelom hat, muss die hier ersichtliche Diskrepanz zwischen den beiden Kohorten in späteren Überlebensanalysen berücksichtigt werden. Ansonsten kann für Kohorte 1 ein von der Therapie unabhängiger Vorteil entstehen.

3.2.2. Univariate Analyse

Neben den dargestellten wichtigen Bedingungen wie Alter und Stadium, gibt es allerdings noch weitere Faktoren, die das Überleben und auch Therapieeffekte beeinflussen. In dem Bestreben, eine verlässliche Prognose zu stellen und die Parameter mit der größtmöglichen Vorhersagekraft zu detektieren, wurden zahlreiche Studien durchgeführt. Große Relevanz kommt der Menge der Myelomzellen im Knochenmark zu, also dem Knochenmarkinfiltrationsgrad [135].

Schon lange bekannt ist zudem, dass Anämie, Hyperkalzämie und ein stark erhöhtes M-Protein im Serum mit einer vermehrten Tumoraktivität und damit einem kürzeren Überleben assoziiert sind. Ebenfalls ungünstig zeigten sich Thrombopenien, eine sich verschlechternde Nierenfunktion, ein niedriger Albuminspiegel, erhöhte Laktat-Dehydrogenase-Werte (LDH) und ein erhöhtes CRP [40, 43, 45, 68-69, 135-137]. Diese Faktoren sind in der Regel leicht messbar und werden für die meisten Patienten routinemäßig bestimmt.

Der mittlerweile etablierte Tumormarker β 2-Mikroglobulin ist in dieser retrospektiven Studie jedoch erst für die später diagnostizierte Patientengruppe zuverlässig erfasst worden.

Wesentlich für die Prognoseerfassung sind schließlich noch die Interleukine, IL-2 und IL-6, sowie der Labeling Index oder Chromosomenstörungen [16, 138-139]. In den letzten Jahren kam das VEGF hinzu, als für die Tumorangiogenese wichtiger Faktor und damit relevanter Indikator [140]. Diese Parameter sind hier allerdings nicht berücksichtigt.

Zu beachten ist, dass viele Laborparameter miteinander korrelieren, das heißt nicht alle ermöglichen neue, zusätzliche Aussagen. Ziel ist es deshalb, außer der Signifikanz auch die Unabhängigkeit zu prüfen, um ein möglichst genaues aber auch einfaches Modell für Vorhersagen und Therapieentscheidungen zu erstellen.

Zunächst sollen möglichst umfassend alle potentiellen Einflussfaktoren für die Langzeitprognose der Würzburger Patienten untersucht werden. Um eine sinnvolle Aussage treffen zu können, werden die Parameter zuerst einzeln hinsichtlich ihrer Signifikanz geprüft. Dafür wurden sie sowohl als kontinuierliches, als auch dichotomes Maß getestet, um den prognostischen Effekt sicher zu erfassen. Die folgende Tabelle

zeigt jeweils das Ergebnis zweier Signifikanztests für die dichotom aufgeteilten Parameter. Die Bezugsgröße ist für beide Kohorten das Langzeitüberleben (OS/ overall survival).

Obwohl die Höhe des M-Protein-Levels im Serum nach Studienerkenntnissen Einfluss auf die Prognose nimmt, wird hier nicht darauf eingegangen. Ebenfalls findet der Myelomsubtyp keine Berücksichtigung, da sonst zu kleine und inhomogene Kollektivgrößen entstanden wären.

Alle Faktoren, die sich in der univariaten Analyse in zwei unabhängigen Tests als signifikante Prognosewerte erweisen, sollen anschließend in das multivariate Regressionsmodell aufgenommen werden.

		Kohorte 1	Kohorte 2
Variable	OS		OS
	Signifikanztest (p-Wert)		Signifikanztests (p-Wert)
Stadium	II	LR: 0,01	BR: 0,1
	III	TW: 0,02	TW: 0,2
Alter	<65Jahre	LR: 0,3	LR: 0,000
	≥65Jahre	TW: 0,7	BR: 0,001
Geschlecht	männlich	LR: 0,4	LR: 0,7
	weiblich	TW: 0,3	TW: 0,8
Hämoglobin	>10g/dl	BR: 0,1	LR: 0,4
	≤10g/dl	TW: 0,2	TW: 0,4
Thrombozyten	≥150000/l	LR: 0,8	LR: 0,7
	<150000/l	BR: 0,8	TW: 0,8
Calcium	≤2,7 mmol/l	LR: 0,009	LR: 0,07
	>2,7 mmol/l	BR: 0,01	BR: 0,05
Kreatinin	≥2mg/dl	BR: 0,6	BW: 0,3
	<2mg/dl	TW: 0,7	TW: 0,3
Bence Jones-Proteinurie	ja	LR: 0,8	LR: 0,4
	nein	BR: 0,4	BR: 0,3
LDH	≥300U/l	BR: 0,4	LR: 0,2
	<300U/l	TW: 0,5	TW: 0,2
β ₂ -Mikroglobulin	≥5,0 mg/l		LR: 0,03
	<5,0 mg/l	*	BR: 0,03
Osteolysen	max. 1	LR: 0,03	LR: 0,7
	mind. 2	BR: 0,03	BR: 0,9
Knochenmark-Infiltration	<50%	LR: 0,000	LR: 0,2
	≥50%	TW: 0,001	BR: 0,2

Tabelle 7: OS: overall survival; (*): β₂-Mg nicht für Kohorte 1 verfügbar; Signifikanztests: LR: log Rank (Mantel-Cox); BR: Breslow (gen. Wilcoxon); TW: Tarone-Ware

3.2.2.1 Kohorte 1

Wie die Tabelle zeigt, haben die einzelnen Faktoren nicht die gleiche Vorhersagekraft für die beiden Kollektive. Für Kohorte 1 sind in erster Linie die Tumorzellmasse im Knochenmark ($p < 0,001$) und das Serumkalzium ($p = 0,009$) relevant. Wichtig ist außerdem das Stadium ($p = 0,01$), jedoch lediglich auf einem Signifikanzniveau von 5%. Gleiches gilt für die Anzahl der Osteolysen ($p = 0,03$), die bei Diagnose- bzw. Behandlungsbeginn per Röntgenuntersuchung nachweisbar sind. Die anderen Parameter zeigten für diese Gruppe keinen signifikant prognostischen Wert.

Für das Kalzium sind Korrelationen mit dem Primärstadium und der Knochenmarksinfiltration auf dem 5%-Signifikanzniveau nachzuweisen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verbreitung der Osteolysen und dem erhöhten Kalziumwert zum Zeitpunkt der Diagnose ist hier rechnerisch nicht feststellbar.

Das Stadium korreliert sehr stark mit dem Hämoglobin und die Infiltration des Knochens durch Tumorzellen außerdem mit dem LDH-Wert. Diese beiden Zusammenhänge sind für die Erstellung eines Vorhersagemodells mittels Cox-Regression allerdings nicht relevant, denn sowohl Hämoglobin als auch LDH besitzen für das Patientenkollektiv keine signifikante Aussagekraft für die Langzeitprognose der Kohorte 1. Deshalb gehen sie nicht in das multivariate Modell ein.

3.2.2.2 Kohorte 2

Für Kohorte 2 erweisen sich die getesteten Variablen als weniger stark signifikant. Das Alter ragt als prognostischer Wert heraus ($p < 0,001$). Dieses korreliert jedoch auf dem 0,01 Niveau (zweiseitige Signifikanz $p < 0,001$) mit der Durchführung einer Hochdosis-Therapie. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson und Spearman-Rho ist jeweils $-0,7$, das heißt, es besteht eine umgekehrte Korrelation. Tatsächlich erhielten nur Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 65 Jahre waren, eine HD-Therapie mit anschließender Stammzelltransplantation. Die Therapie scheint also ein wesentlicher Faktor für den Krankheitsverlauf zu sein, hängt allerdings stark vom Alter ab. Deshalb wird nur Letzteres als eigenständiges Element in das Regressions-Modell für Kohorte 2 aufgenommen. Um den objektiven Erfolg der intensiven Chemotherapie zu ermitteln, darf als Konsequenz nur die Gruppe der unter 65-Jährigen betrachtet werden, was später erfolgen soll. Vergleichbare Erkenntnisse bezüglich der altersabhängigen Therapieoptionen und daraus resultierenden Prognoseunterschiede gewannen auch Kumar et al. von der Mayo Clinic oder zum Beispiel die schwedische Gruppe um Kristinsson [126, 129].

Zu den weiteren Einflussgrößen zählt das β_2 -Mikroglobulin, mit einer Signifikanz ($p=0,03$) auf dem 5%-Niveau. Unter den anderen Parametern ist das Serumkalzium noch interessant, sein Einfluss ist hier jedoch geringer als in Kohorte 1. Die Signifikanz schwankt nämlich zwischen 5% und 10% tolerierter Irrtumswahrscheinlichkeit (log rank=0,05; Breslow=0,07). Aus der Knochenmarkinfiltration lässt sich für Kohorte 2 keine Aussage ableiten.

Korrelationen zwischen dem Tumormarker und dem Kalzium in Kohorte 2 sind nicht messbar.

3.2.3 Multivariate Analyse

Die bisherige Prozedur einzelner, isolierter Faktorenanalysen ist ein vereinfachtes Modell. Die Parameter, mit einer soeben dargestellten signifikanten Auswirkung auf das OS, können mithilfe der Hazard-Funktion, auch Cox-Regression genannt, in einen komplexeren Prozess überführt und so im Zusammenspiel geprüft werden. Mithilfe dieses multivariaten Verfahrens kann zum einen der Korrelationskoeffizient bestimmt

werden, der den Zusammenhang zwischen den Parametern und der Überlebenswahrscheinlichkeit im Beisein weiterer Einflussgrößen wiedergibt. Zum anderen können die relevanten Einflussgrößen zu einem Modell zusammengefasst, und somit eine gemeinsame prognostische Relevanz ermittelt werden.

3.2.3.1 Kohorte 1

Für Kohorte 1 wird unter Einschluss aller vier detektierten Faktoren eine adjustierte Signifikanz für dieses Prognosemodell errechnet. Der Omnibustest zeigt so für die Einflusskraft einen Wert von $p=0,013$ an.

Variable	Regressionskoeffizient (B)	Standardfehler	Signifikanz (p-Wert)	Exp(B)	Abbildung 17: Kategoriale Variablen:
Infiltration des Knochenmarkes	2,1	0,8	0,009	8,6	<i>Knochenmark:</i> <50% Infiltration: '1' ≥50% Infiltration: '2'
Osteolysen	0,3	0,5	0,55	1,3	<i>Osteolysen:</i> max.1: '1' mind.2: '2'
Serumkalzium	0,3	0,7	0,71	1,3	<i>Kalzium:</i> <2,7 mmol/l: '1' ≥2,7 mmol/l: '2'
Stadium	0,2	0,7	0,75	1,2	<i>Stadium:</i> II: '1' III: '2'

Die Tabelle zeigt die Regressionskoeffizienten der vier Kriterien nach der Hazard-Funktion. Die Variablen wurden dazu nicht in kontinuierlicher Form, sondern dichotom mit den oben gezeigten signifikanten Grenzen verwendet. Da alle Koeffizienten ein positives Vorzeichen haben, steigt also die Wahrscheinlichkeit für das Ereignis ‚Tod‘ an, wenn die Variablen um einen Wert erhöht werden. Das bedeutet hier den Sprung in die nächsthöhere Gruppe. Der Wert ‚exp(B)‘ (e-Funktion des Hazard-Koeffizienten) gibt die Odds Ratio an, also den Wert, um den die Wahrscheinlichkeit, bzw. hier das Risiko, zu sterben, steigt. Der Koeffizient für den Infiltrationsgrad hat die höchste Signifikanz. Das Sterblichkeitsrisiko erhöht sich um den Faktor 8,6 bei einer Infiltration des Knochenmarkes von 50% oder mehr im Gegensatz zur Gruppe mit weniger als 50%. Obwohl die Odds Ratio der anderen Parameter ebenfalls ein größeres Risiko für einen frühen Tod andeuten, sind die zugehörigen Regressionskoeffizienten nicht

signifikant. Der jeweils postulierte Einfluss auf die Mortalitätsrate birgt folglich eine hohe Irrtumswahrscheinlichkeit in sich.

In der schrittweisen, rückwärtigen Methode, die das schwächste Glied nach einem ersten Zwischenergebnis ausschließt, behauptet sich der Infiltrationsgrad als stärkste Kraft. Das Diagnosestadium hat den kleinsten Vorhersagewert und fällt zuerst aus dem Modell. Die Regressionskoeffizienten und der exp(B)-Wert, also die Odds Ratio, stellen sich wie folgt dar:

Variable	Regressionskoeffizient (B)	Standardfehler	Signifikanz (p-Wert)	Exp(B)	Omnibustest des Modells (p-Wert)
Infiltration des Knochenmarkes	2,2	0,8	0,009	8,6	} 0,005
Serumkalzium	0,4	0,6	0,50	1,5	
Osteolysen	0,3	0,5	0,60	1,3	
Infiltration d. KM	2,2	0,8	0,009	8,7	} 0,002
Serumkalzium	0,3	0,5	0,6	1,3	
Infiltration d. KM	2,3		0,003	9,9	} 0,001

Abbildung 18: Kategoriale Variablen: Knochenmark: <50% Infiltration: ,1', ≥50% Infiltration: ,2'; Osteolysen: max.1: ,1'; mind.2: ,2'; Kalzium: <3,0mmol/l: ,1', ≥3,0mmol/l: ,2'; Stadium: II: ,1', III: ,2'

Wie viele Osteolysen bei einem Patienten vorliegen hat nach dem Hazard-Modell die geringste Aussagekraft für den Krankheitsverlauf. Dem prozentualen Anteil der Myelomzellen im Knochenmark kommt dagegen ein erheblicher Prognosewert zu. Mit p=0,001 divergiert das Überleben der zwei Kategorien der Infiltration signifikant. Das Mortalitätsrisiko erhöht sich beim Sprung in die ungünstigere Gruppe um das 8-10 -fache, je nachdem welche Parameter mit in die Erwägungen einbezogen werden.

3.2.3.2 Kohorte 2

Für diese Kohorte werden das β_2 -Mikroglobulin, die Altersverteilung und das Serumkalzium in die Cox-Regression aufgenommen. Bei Berücksichtigung aller Kriterien errechnet der Omnibus einen signifikanten Wert von p=0,005 für die Vorhersagekraft.

Ergebnisse

Variable	Regressions- koeffizient (B)	Standard- fehler	Signifkanz (p-Wert)	Exp(B)	<i>Abbildung 19:</i> <i>Kategoriale</i> <i>Variablen:</i> <i>Alter:</i> <65J.: '1' ≥65J.: '2' <i>β₂-MG:</i> <5,0mg/l= '1' ≥5,0mg/l= '2' <i>Kalzium:</i> <2,7 mmol/l= '1' ≥2,7 mmol/l= '2'
Alter	1,2	0,5	0,015	3,2	
β₂- Mikroglobulin	1,3	0,5	0,013	3,6	
Serumkalzium	1,8	1,1	0,102	6,1	

Eine Signifikanz für den Zusammenhang, den die Regressionskoeffizienten herstellen, ist für das Serumkalzium nicht nachweisbar. Obwohl also die Odds Ratio ein 6,1faches Risiko zu sterben für Patienten mit einem erhöhten Kalziumwert ab 2,7mmol/l angibt, ist dieser Prognosefaktor aufgrund der mangelnden objektiv nachweisbaren Signifikanz am schwächsten. Dagegen werden die Koeffizienten für das Alter und das β₂-Mikroglobulin auf einem 5%-Niveau als signifikant getestet. Hier steigt das Risiko um den Faktor 3,2 für die älteren Patienten gegenüber den Jüngeren, und um den Faktor 3,6, falls der Tumormarker auf mindestens 5,0 mg/l erhöht ist.

In dem rückwärtsbedingten Verfahren, wird das Serumkalzium deshalb als schwächster Faktor aussortiert. Die verbleibenden beiden Parameter, das Alter und das β₂-Mikroglobulin, sind laut Omnibustest ein signifikantes Vorhersagemodell (p=0,004).

Variable	Regressions- koeffizient (B)	Standard- fehler	Signifkanz (p-Wert)	Exp(B)	<i>Abbildung 20:</i> <i>Kategoriale</i> <i>Variablen:</i> <i>Alter:</i> <65J.: '1' ≥65J.: '2' <i>β₂-MG:</i> <5,0mg/l= '1' ≥5,0mg/l= '2'
Alter	1,0	0,5	0,023	2,8	
β₂- Mikroglobulin	1,2	0,5	0,018	3,2	

Das höhere Risiko für einen baldigen Tod bringt nach dem Cox-Regressionsmodell das erhöhte β₂-Mikroglobulin. Der Faktor für das Risiko ist 3,2 und der Zusammenhang weist eine Signifikanz von p=0,018, also auf dem 0,05-Niveau auf.

3.3 Therapieformen

Wie die Tabellenübersicht der beiden Kohorten gezeigt hat, kamen bei einzelnen Subgruppen die Kategorien „konventionelle Chemotherapie“ und „Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation“ unterschiedlich oft zum Einsatz. Um den Effekt der Behandlungsmethoden objektiv zu erfassen, muss zunächst eine deskriptive Darstellung erfolgen.

Relevant für diese Untersuchung sind nur die Patienten der Diagnosestadien II und III aus den zwei Kohorten. Es stehen demnach 44 des ersten Diagnosezeitraumes den 81 Patienten der späteren Periode gegenüber. Wichtig ist die Feststellung, dass lediglich die jüngeren Patienten (< 65 Jahre) eine Hochdosis-Therapie erhalten haben. Dementsprechend ist die Kollektivaufgliederung an Hand dieser Altersmarke wichtig, um das Therapie-Outcome zu beurteilen.

Unterhalb dieser Altersgrenze finden sich, wie aus dem Teil der deskriptiven Statistiken bekannt, 20 Patienten aus K1 und 41 aus K2. Von den 20 der ersten Gruppe haben sechs die dosisintensive Therapie erhalten. Das entspricht 30%. In Kohorte 2 kam das Konzept 61% zugute, also 25 von 41 Patienten. Anhand des zweiseitigen χ^2 -Tests lässt sich der Unterschied mit $p=0,023$ kontrollieren.

Die ältere Patientengruppe gehört, wie bereits erwähnt, geschlossen dem Kreis der konventionell Behandelten an.

3.3.1 Korrelationen mit Risikofaktoren

Wie die Erläuterungen unter „deskriptive Statistiken“ zeigen, gibt es Unterschiede bezüglich wichtiger Kriterien im Vergleich der beiden Kohorten. Deshalb sollen mögliche Korrelationen zwischen dem Erhalt einer Hochdosis-Therapie und den Prognosefaktoren geprüft werden.

In Kohorte 1 weisen die uni- und multivariaten Analysen die Parameter Stadium, Serumkalzium und Knochenmarksinfiltration als entscheidend aus. Die Gruppen entsprechend der Einteilung dieser Risikofaktoren und die sechs Patienten mit HD-Therapie korrelieren jedoch nicht signifikant miteinander.

Kohorte 2 zeigt ebenfalls keine nennenswerten Korrelationen zwischen HD-Behandlung und den Variablen Kalzium und β_2 -Mikroglobulin auf. Der Risikofaktor Alter entfällt auf Grund der Kollektivauswahl. Ein relevanter Zusammenhang mit dem Myelomtyp entsprechend dem M-Protein, und dem Stadium besteht ebenfalls nicht. Die beiden Letzten sind wegen der Verteilungsdiskrepanz zwischen Kohorte 1 und 2 gesondert überprüft worden.

3.3.2 Remissions-Status in Abhängigkeit von der Therapie

Wie eine 2007 veröffentlichte Meta-Analyse zeigt, belegen mehrere Studien den Zusammenhang zwischen der Qualität einer therapieerzielten Remission und dem Überleben eines Patienten. Der Remissionsgrad, ob nach einer HD- oder konventionellen Therapie, beeinflusst den Langzeit-Verlauf (OS) signifikant [141]. Dabei verlängert das Erreichen einer kompletten Remission schon im Gegensatz zu einer partiellen nach HD-Chemotherapie das Gesamt- und das ereignisfreie Überleben deutlich [142].

Aus diesem Grund soll der Remissions-Status nach Therapie als eigenständige Einflussgröße gesondert berücksichtigt werden. Dabei werden die Patienten entsprechend der erhaltenen maximalen Therapie (konventionell versus HD) und dem stärksten Effekt innerhalb der Kohorten unterschieden.

Das EFS stellt wie das OS ein zeitliches Intervall dar, was für den Patienten vor allem aufgrund der Lebensqualität wichtig ist. Seine Verlängerung ist insofern gleichermaßen Zweck einer Behandlung. In Kohorte 1 korrelieren die beiden Zeitspannen zum Beispiel sehr stark miteinander (Koeffizient nach Pearson =0,69, $p<0,001$). Da das Event free Survival allerdings ebenfalls, genauso wie das Überleben, von der Situation vor Therapiebeginn abhängt, stellt es keine unabhängige Größe dar. Deshalb wird im Rahmen dieser retrospektiven Studie darauf verzichtet, es als Einflussgröße für das OS oder auch als selbständige Zielgröße zu betrachten.

3.3.2.1 Kohorte 1

In Kohorte 1 ist die Gruppe der Hochdosis-Patienten sehr klein. Bei Gegenüberstellung der 6 Fälle zu den 14 verbleibenden unter 65-Jährigen ergibt sich keine messbare Korrelation zwischen der durchgeführten Therapie und dem Therapieeffekt in Form des Remissions-Status. Der exakte Fisher-Test bestätigt dies ($p=0,59$). Eine komplette Remission (CR) erreichten zwei HD-Kandidaten (33,3%) und 15,4% der konventionell Therapierten. Bei den meisten konnte eine partielle (PR) bestätigt werden (HD: 66,6% PR; KT:69%PR/ 15,4% progression disease - PD).

Der Zusammenhang zwischen Überleben, Therapie und Remission wird zusätzlich noch mit dem Cox-Regressionsmodell kontrolliert, da die Überlebenszeit zensierte Daten enthält. Jedoch auch mit diesem Verfahren kann kein signifikanter Zusammenhang oder Vorhersagewert festgestellt werden. Die Regressionskoeffizienten für das Therapieverfahren und den Effekt können nicht als signifikante Parameter gelten ($p=0,493$ und $p=0,262$). Gleiches gilt für den Omnibustest unter Verwendung der beiden Kriterien als Prognosemodell ($p=0,416$).

In der rückwärts bedingten Hazard-Methode behauptet sich zwar das Remissionskriterium als stärkerer Parameter, jedoch steht sein Koeffizient nicht für einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,27$). Dennoch impliziert der Regressionskoeffizient von 0,81 (Odds Ratio: $\exp(B)=2,25$) ein höheres Sterblichkeitsrisiko für den Fall, lediglich eine partielle oder eben keine Remission zu erreichen.

3.3.2.2 Kohorte 2

In Kohorte 2 lässt sich im Gegensatz zu K1 eine starke Korrelation zwischen der Therapieentscheidung und dem Remissions-Status erkennen, nämlich auf dem 5%-Niveau. 87% der Patienten mit einer erreichten kompletten Remission hatten eine Hochdosis-Therapie erhalten. Umgekehrt bedeutet es, dass 52% dieser Therapiegruppe ein komplette und 48% eine partielle Remission erreichten. Dagegen konnte nur bei 12,5% der konventionellen Therapiegruppe ein vollständiges Verschwinden des Myeloms festgestellt werden. Während außerdem bei 50% eine partielle Remission

vorlag, konnte in 37,5% keine der beiden Optionen bestätigt werden. Der χ^2 -Test bestätigt die Differenz zwischen den zwei Behandlungsverfahren mit $p=0,001$.

Mit der Hazard-Funktion sollen die beiden Faktoren – Therapievariante und Remissions-Status – gegeneinander abgewogen werden. Beide zusammen stellen entsprechend dem Omnibustest ein signifikantes Vorhersagemodell dar ($p=0,007$). In der bedingten Berechnungsmethode wird die Therapieoption als schwächerer Parameter aussortiert. Die Odds Ratio zeigt eine Erhöhung des Sterblichkeitsrisikos um den Faktor 2,9 an, falls statt einer kompletten nur eine partielle Remission, bzw. statt dieser eben keine erreicht wird. Der Regressionskoeffizient des Therapieeffektes ($B=0,95$) ist mit $p=0,04$ signifikant im Gegensatz zur Therapieart ($B=0,45$; $p=0,45$).

Die Kaplan-Meier-Methode veranschaulicht den Überlebensunterschied zwischen den drei Remissionsvarianten ($\log \text{rank}=0,001$)

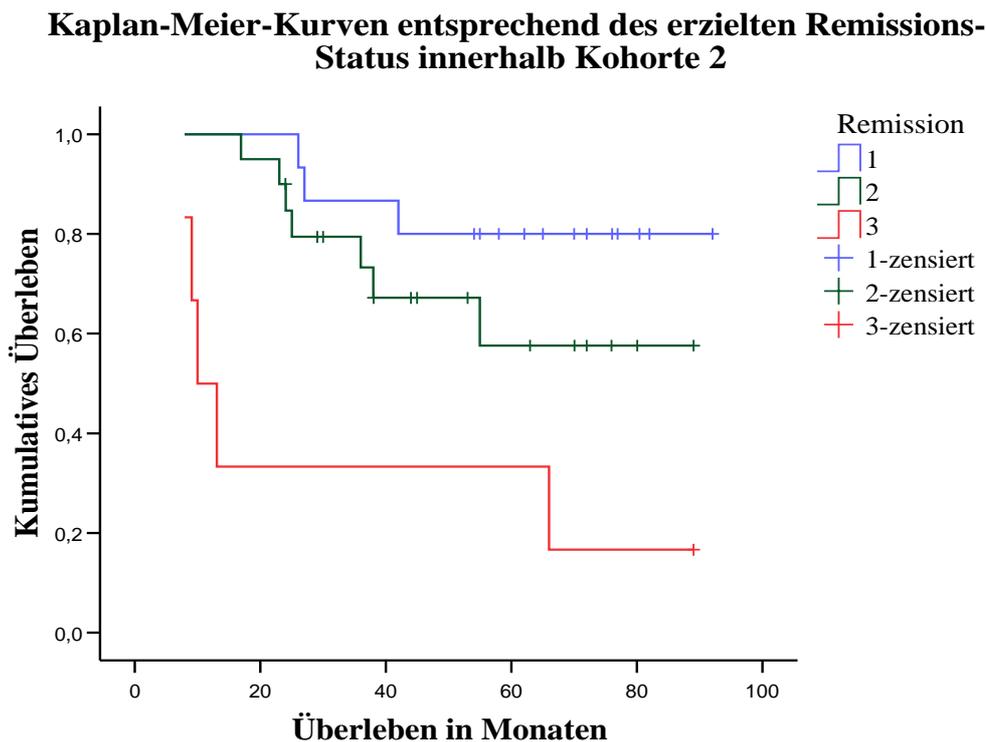


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot zu Kohorte 2 (behandlungsbedürftige Patienten, jünger als 65 Jahre), Remission (1): Komplette R., (2): Partielle R., (3): keine R.

HD-Patienten versus konventionell Therapierte - Kohorte 2

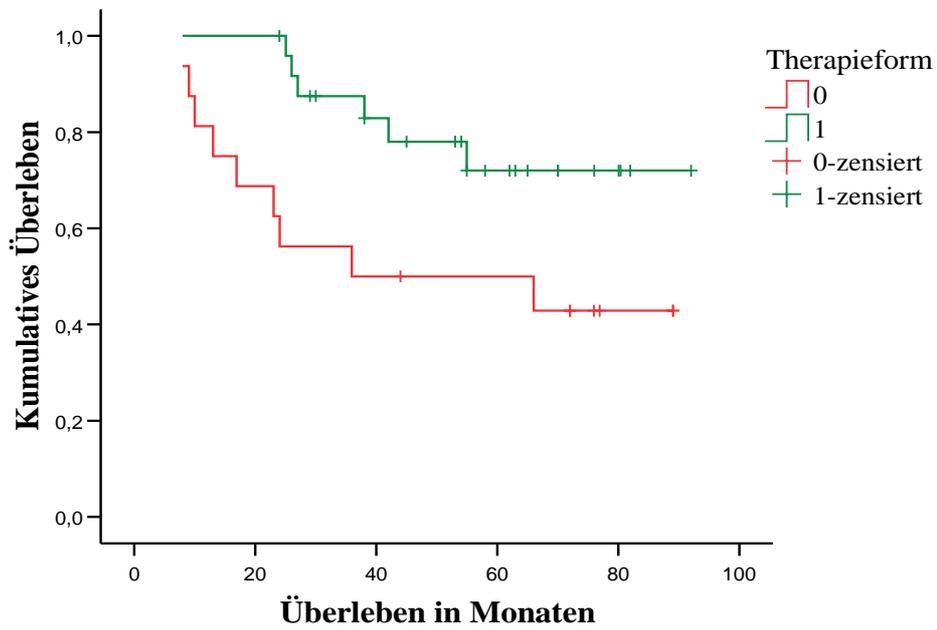


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot – Kohorte 2 (behandlungsbedürftige Patienten, jünger als 65Jahre); Therapieformen (0): konventionelle Chemotherapie, (1): HD-Chemotherapie; Log rank=0,028

3.4 Langzeit-Überleben einzelner Risikogruppen – Vergleich der beiden Kohorten

Um nicht nur die beiden Kohorten zu vergleichen, sondern im Besonderen auf die Therapie-abhängigen Unterschiede einzugehen, muss, wie bereits erläutert, eine Trennung nach der Alterskategorie durchgeführt werden.

3.4.1 Betrachtung Patientenkollektiv unter 65 Jahren

In einer ersten Gegenüberstellung zeigt der Kaplan-Meier-Plot einen signifikanten Überlebensunterschied ($\log \text{rank}=0,007$). Die 1-Jahres-Überlebensraten betragen 90% für Kohorte 1 und 93% für Kohorte 2. Nach 5 Jahren differieren die Kurven deutlicher: 30% Überlebensrate für K.1 und 41% für K.2.

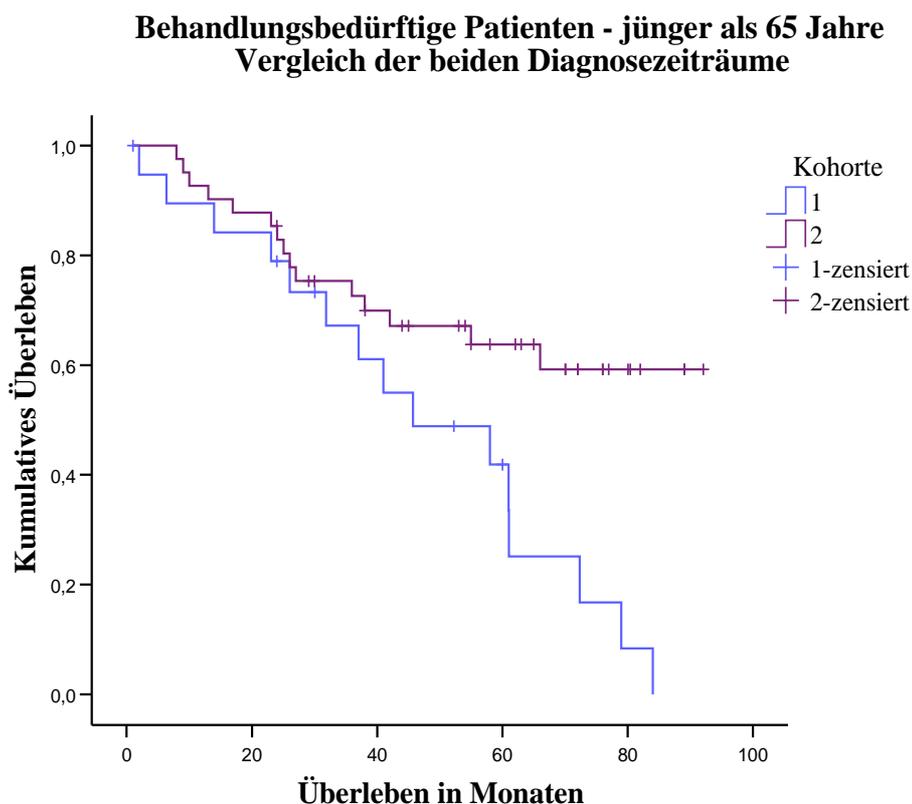


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot zum Vergleich beider Kohorten, nur Berücksichtigung der Patienten mit Stadium II und III, ungeachtet jedoch der applizierten Chemotherapie

Werden alle Patienten mit erhaltener HD-Therapie außer Acht gelassen und nur konventionell behandelt verglichen, ergibt sich kein signifikanter Unterschied (log rank=0,204):

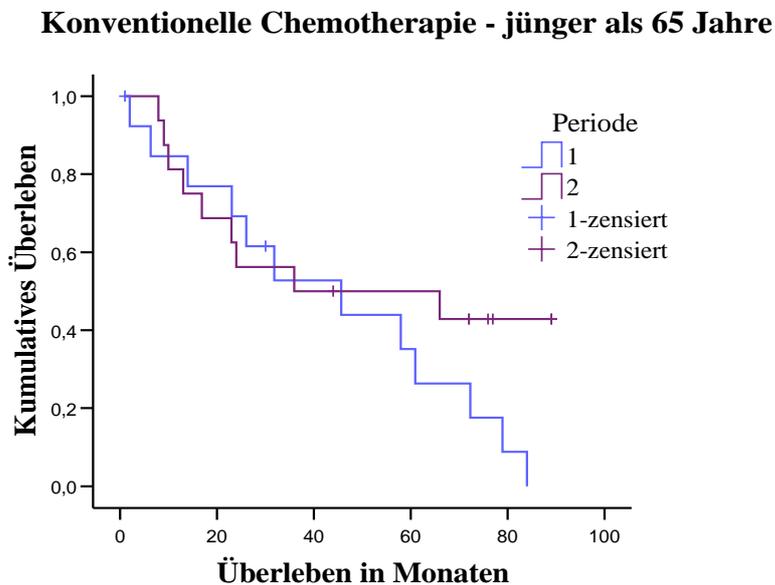


Abbildung 24: Vergleich beider Kohorten, nur Berücksichtigung Patienten mit Stadium II und III, welche nie eine HD/ ASCT erhalten haben

Wie das Kapitel ‚deskriptive Statistiken‘ und die analysierten Variablen zeigen, beeinflusst die Art der durchgeführten Therapie jedoch nicht alleine das Überleben. Getrennte Vergleiche mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode für jede potentielle Einflussgröße sind aufgrund der sich als Folge dann ergebenden zu kleinen Kohortenzahlen jedoch nicht sinnvoll durchführbar.

Zum differenzierten Vergleich sollen jedoch die Myelomtyp- und Stadienverteilung innerhalb der Kohorten berücksichtigt werden. In der Literatur finden sich Berichte, die für das Bence Jones-Myelom ein schlechteres Langzeitüberleben bei Erreichen einer nur partiellen Remission feststellen konnten. Da innerhalb der hier erhobenen Patientenkohorten nur 1 Patient (5%) von K1 zu diesem Risikotyp zählt, von Kohorte 2 jedoch 22%, wurde diese Untergruppe für die folgenden Untersuchungen ausgegliedert. Die Ungleichverteilung wird durch das Diagramm 9, Kapitel ‚3.2.1.4 Myelomsubtypen‘ gezeigt, und der hierzu durchgeführte zweiseitige Fisher Test unterstützt auf einem 10% Signifikanzniveau ($p=0,069$) ebenfalls diese Einschätzung.

So soll eine möglichst homogene Kohortenkonstellation als Grundlage für die Überlebensanalysen und darauf basierenden Rückschlüsse für das Therapieoutcome geschaffen werden. Dennoch bleibt zu berücksichtigen, dass im Klinikalltag keine anderen Therapieoptionen für diesen Myelomsubtyp zur Verfügung stehen und bei Erzielen einer kompletten Remission auch kein signifikant schlechteres Gesamtüberleben zu verzeichnen ist [134].

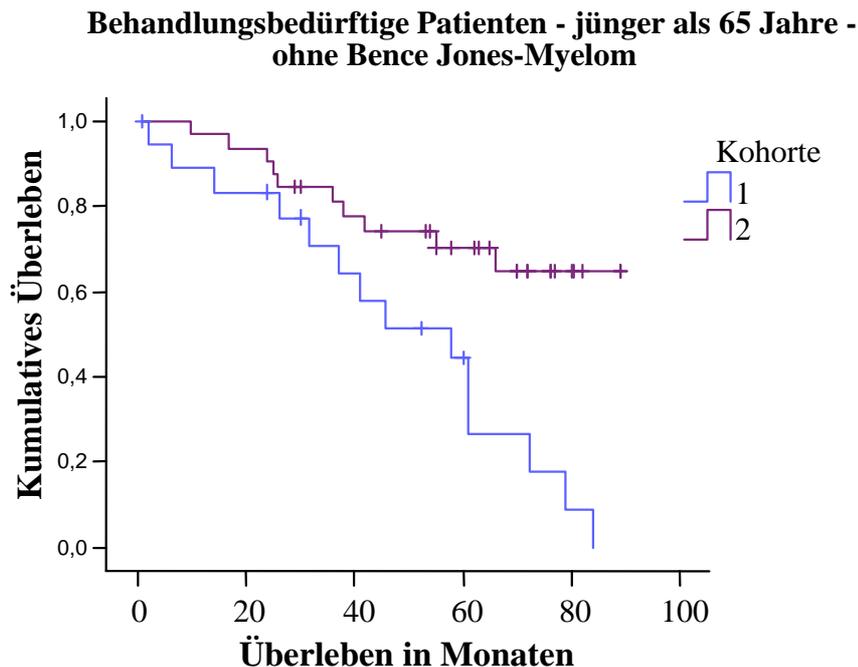
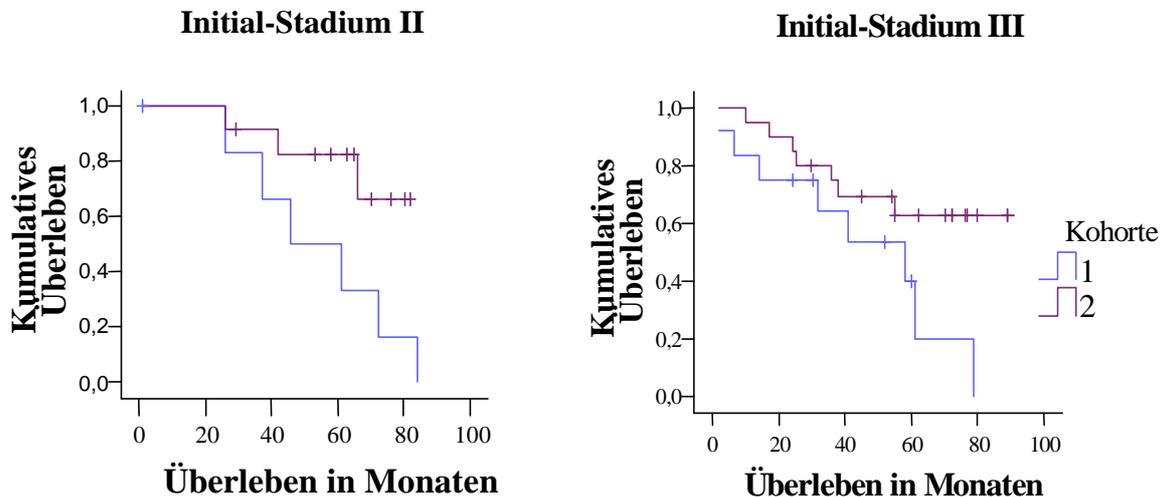


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot: log rank=0,002; Kohorte 1: 1-Jahres-ÜL – 89%, 5-Jahres-ÜL – 32%; Kohorte2: 1-Jahres-ÜL – 97%, 5-Jahres-ÜL – 50%

Wie aus diesem Kaplan-Meier-Plot ersichtlich, tritt der Unterschied zwischen den Kohorten ohne die Bence Jones-Myelome noch etwas deutlicher hervor.

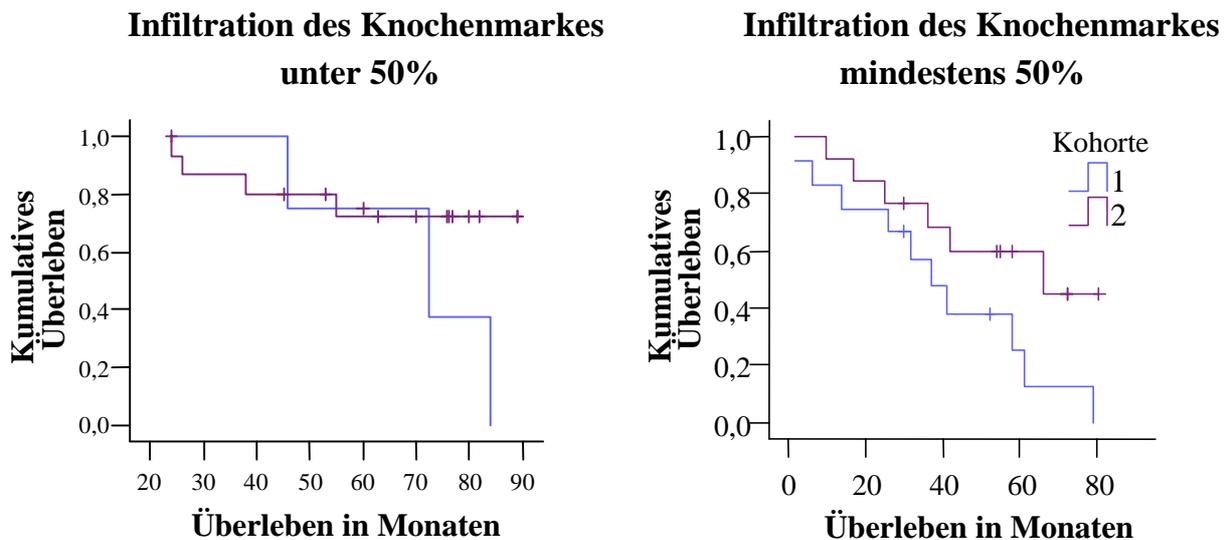
Folgende Kurven zeigen das Resultat im Einzelnen für die Stadien II und III. Der Log rank-Test (II: $p=0,069$; III: $p=0,054$) deutet ebenso wie die Überlebensraten (5-J.-ÜL St.II: 57% K1/ 58% K2; St.III: 17% K1/ 45% K2) eine stärkere Diskrepanz der Kohorten für die fortgeschrittenen Fälle an. Ähnliches beinhalten die Werte für das mittlere Überleben, welches für Kohorte 1 mit 54 in Stadium II (Standardabweichung 9Mo., 95%-Konfidenzintervall 37-72Mo.), auf 46 Monate in Stadium III (SD 9Mo., 95%-KI 29-63Mo) absinkt. In Kohorte 2 hält sich das mittlere Überleben in St.III dagegen auf

67 Monaten (SD 7Mo., 95%-KI 54-81Mo.) im Vergleich zu 71 in St.II (SD 6Mo., 95%-KI 60-82Mo.).



behandlungsbedürftige Patienten, jünger als 65 Jahre, ohne Bence Jones-Myelom
Abb. 26: Stadium II: Log rank=0,069; **Abb. 27:** Stadium III: Log rank=0,054;
 Kohorte 1: 5-J-ÜL: 57%; Kohorte 1: 1-J.-ÜL: 83%, 5-J.-ÜL:17%;
 Kohorte2: 5-J-ÜL: 58% Kohorte 2: 1-J-ÜL: 95%, 5-J-ÜL: 45%

Um den anderen Risikofaktoren Rechnung zu tragen, soll eine weitere Spezifizierung vorgenommen werden. Per Cox-Regression konnten die Infiltration des Knochenmarkes mit Myelomzellen (K.1) und der Tumormarker β_2 -Mikroglobulin (K.2) jeweils als stärkste Prognoseparameter detektiert werden. Da das β_2 -Mikroglobulin im Zeitraum von 1990-96 nicht einheitlich bestimmt wurde, ist ein Vergleich bezüglich dieser Variablen nicht möglich. Jedoch wird ein Vergleich der Risikogruppe mit einer prozentualen Knochenmarksinfiltration ab 50% gegenüber der günstigeren Variante von weniger als 50% gezogen. Für letztere Gruppe weicht das mittlere Überleben in Kohorte 1 (70 Monate: SD 9Mo., 95%-KI 52-89Mo.), kaum von K.2 ab (74 Monate: SD 6Mo., 95%-KI 62-87Mo.). Eine Ungleichheit tritt nur in dem prognostisch ungünstigeren Kollektiv auf: mittleres Überleben K.1 von 40 Monaten (SD 8Mo., 95%-KI 25-55Mo.) gegenüber 57Mo. in K.2 (SD 8Mo., 95%-KI 42-71Mo.), bzw. 5-Jahres-Überlebensrate von 17% (K.1) versus 31% (K.2).



Patienten Stadium II und III, jünger als 65 Jahre, ohne Bence Jones-Myelom
Abbildung 28: $KM < 50\%$: Log rank=0,260; **Abbildung 29:** $KM \geq 50\%$: Log rank=0,078;
 Kohorte 1: 5-J.-ÜL 60%; Kohorte 1: 5-J.-ÜL 17%;
 Kohorte 2: 5-J.-ÜL 60%; Kohorte 2: 5-J.ÜL 31%

3.4.2 Patientenkollektiv ab 65 Jahren

Eine potentiell divergierende Prognose der beiden Kohorten kann für Patienten ab einem Alter von 65 Jahren nicht auf Therapieabweichungen zurückgeführt werden. Jedenfalls nicht auf die Möglichkeit einer Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation, denn die kam unter den dokumentierten Patienten nur bei den Jüngeren zum Einsatz. Da dennoch eine Weiterentwicklung von Behandlungsmöglichkeiten stattfand, vor allem auch von Salvage-Therapien, werden die zwei Gruppen zur Vervollständigung der Betrachtungen gegenübergestellt.

Bei Anwendung der Kaplan-Meier-Methode stellt sich heraus, dass das Kollektiv aus den Jahren 1990-96 keineswegs schlechter abschneidet als das der späteren Diagnosejahre. Der Log rank-Test weist auf keinen signifikanten Unterschied hin ($p=0,134$). Das mediane Überleben von 24 Monaten (K.1: 25.Perzentile 12Mo., 75.P. 68Mo.) und 25 Monaten (K.2: 25.P. 13Mo., 75.P. 41Mo.) ist nahezu identisch. Die Berechnung der 5-Jahres-Überlebensrate anhand der zensierten Lebensdaten ergibt jedoch eine Überlegenheit für Kohorte 1 (29% K.1 versus 8% K.2).

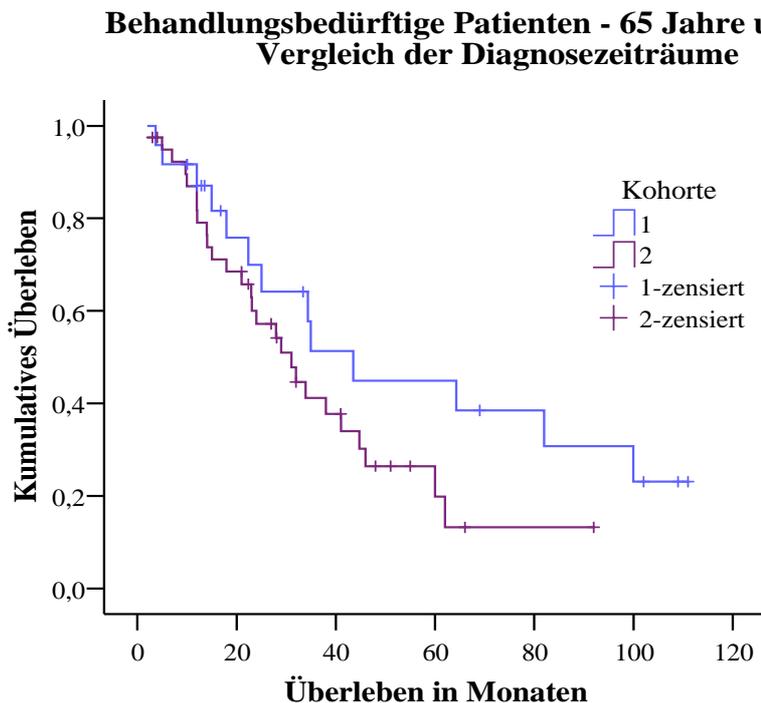
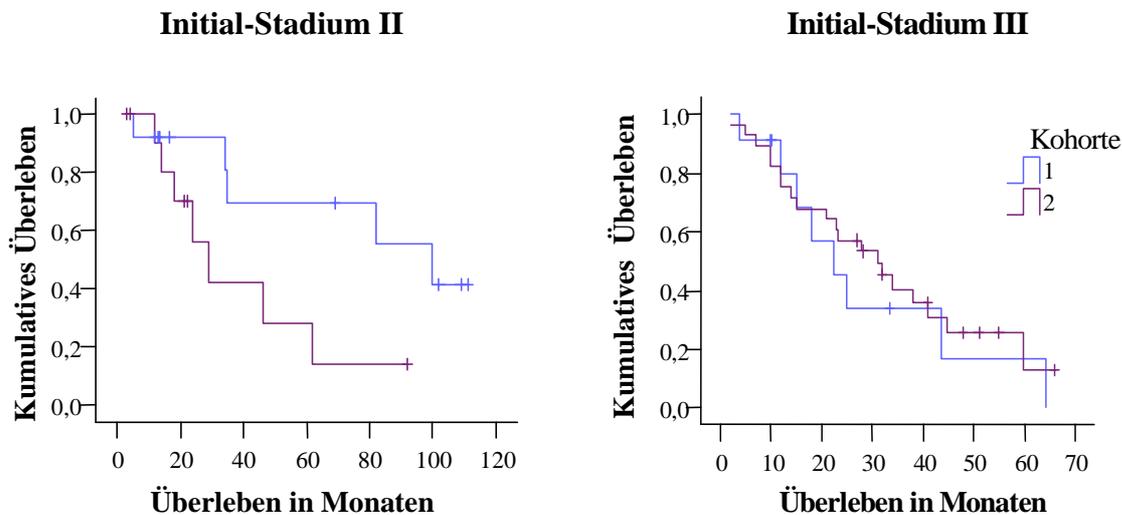


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot zum Vergleich der Kohorten, nur Stadien II und III

Um präzisere Rückschlüsse zu ziehen, sollen die Krankheitsstadien mit berücksichtigt werden. 30% der Kohorte 2 lassen sich dem Stadium II zuordnen, während 70% bei fortgeschrittenem Krankheitsprozess bereits Stadium III haben. In Kohorte 1 ist das Verhältnis relativ ausgeglichen, nämlich 54% in St.II und 46% in St.III. Der χ^2 -Test bestätigt die Abweichung mit $p=0,055$.

Eine Diskrepanz bezüglich der vertretenen Myelomtypen lässt sich nicht attestieren. In beiden Kohorten liegt überwiegend der Typus IgG vor (67% in K.1; 68% in K.2) und zu ungefähr gleichen Anteilen IgA- und Leichtketten-Myelome (17% IgA, 17% IgL in K.1 respektive 18% und 15% in K.2).

Eine Untersuchung hinsichtlich der detektierten Risikolaborparameter führt ebenfalls zu keinen signifikanten Unterschieden. Entsprechend der Knochenmarks-Infiltration ergeben sich nach dem zweiseitigen χ^2 -Test ($p=0,465$) und dem exakten Test nach Fisher ($p=0,306$) für die Serumkalzium-Werte keine relevanten Überlebensvorteile für eine der beiden Kohorten.



behandlungsbedürftige Patienten, 65 Jahre und älter, Vergleich der Kohorten

Abb.31: Stadium II: Log rank=0,05;
 Kohorte 1: 1-J.- ÜL 85%, 5-J.-ÜL 46%;
 Kohorte 2: 1-J.-ÜL 100%, 5-J.-ÜL 33%

Abb.32: Stadium III: Log rank=0,59;
 Kohorte 1: 1-J.-ÜL 64%, 5-J.-ÜL 9%;
 Kohorte 2: 1-J.-ÜL 75%, 5-J.ÜL 4%

Eine Differenz besteht lediglich für das Krankheitsstadium II. Sie tritt vor allem im Langzeit-Verlauf deutlich hervor. Nicht nur die 5-Jahres-Überlebensraten weichen voneinander ab, sondern auch das mediane Überleben von 35 Monaten der ersten Periode (25.Perzentile 13Mo., 75.P. 101Mo.) im Vergleich zu 22 Monaten der zweiten (25.P. 13Mo., 75.P. 42Mo.).

Dagegen liegen die Überlebenskurven in Stadium III annähernd gleich auf. Wobei Kohorte 2 bis zum fünften Jahr nach Diagnose leicht im Vorteil ist, allerdings nicht signifikant wie der Log rank-Test zeigt. Der Median von 28 Monaten (25.P. 12Mo., 75.P. 41Mo.) ist jedoch erheblich besser als der von 18 Monaten der Kohorte 1 (25.P. 10Mo., 75.P. 33Mo.).

4. Diskussion

Basierend auf den Überlebensanalysen der unter 65-Jährigen, ist die Verbesserung der Prognose unbestreitbar. Die beiden Kohorten unterscheiden sich am stärksten hinsichtlich der Art der applizierten Chemotherapien und diese korrelieren zudem signifikant mit der Remissionsqualität. Folglich profitieren die Patienten der Universität Würzburg von der Einführung hochdosierter Zytostatika mit einer anschließenden autologen Stammzellretransfusion.

Für die Gruppe der älteren Patienten lässt sich dagegen aus den Analysen kein vergleichbarer Effekt ableiten. Obwohl es außer der HD/ SCT noch andere Entwicklungen in der Myelomtherapie gegeben hat, zum Beispiel in Form neuer Pharmaka wie Bortezomib oder Thalidomid, kann kein direkter Aufwärtstrend für diese Altersgruppe bestätigt werden.

4.1 Stellenwert der Hochdosis-Therapie für die Altersgruppe unter 65-Jähriger

Wie der Vergleich der beiden Kohorten ungeachtet etwaiger Risikofaktoren zeigt, schneidet Kohorte 2 sowohl bezüglich der 1-Jahres-Überlebensrate, als auch der 5-Jahres-Überlebensrate besser ab als der frühere Diagnosezeitraum. Dieser Effekt tritt vor allem in der Langzeitprognose deutlich hervor. Bei der Querschnittsuntersuchung nach fünf Jahren, liegen die Patienten des Zeitraumes 1997-2002 merklich vor dem Kollektiv der Jahre 1990-1996, nämlich mit 41% gegenüber 30%. Die wahrscheinlichste Erklärung der Prognoseverbesserung ist in der Anwendung von Hochdosis-Chemotherapien mit konsekutiver autologer Stammzelltransplantation zu sehen. Dass der Vorteil von Kohorte 2 verschwindet, wenn nur konventionell Therapierte dem Vergleich unterzogen werden, untermauert die These. Die Ergebnisse internationaler Studien [81, 129] lassen sich offensichtlich auch auf Würzburg übertragen [siehe Abbildung 23].

Positiv in der Entwicklung ist, dass Patienten mit einer initial ungünstigen Ausgangsposition besonders stark profitieren. Die separate Analyse der Diagnosestadien II und III zeigt dies. Während der Kaplan-Meier-Plot für Patienten im

Stadium II zwar einen signifikanten Vorteil für das später diagnostizierte Kollektiv bestätigt, schlägt sich dies in der 5-Jahres-Bilanz nur unmerklich nieder. Dagegen verbesserte sich der Anteil der Überlebenden nach fünf Jahren vor allem im Stadium III [Abbildung 27: 45% in K.2 versus 17% in K.1].

Das Alter stellt auch nach der Einführung neuer Behandlungsmethoden einen wichtigen prognostischen Faktor dar [143]. Um den Effekt der Hochdosis-Therapie präziser zu eruieren, wurde hier allerdings bereits vor jeglicher Analyse eine Separation der unter 65-Jährigen versus älterer Patienten durchgeführt. Schließlich erhielten nur Jüngere dieses Therapiekonzept. Auf eine weitere Untergliederung in Altersklassen wurde aufgrund der sich sonst zu stark reduzierenden Kollektivstärke verzichtet. Dass 60-64-Jährige ebenfalls, wenn auch weniger stark als Patienten unter 60 Jahren, von intensiven Regimes profitieren, zeigt eine 2006 veröffentlichte Studie von Lenhoff et al.[131]. Vor diesem Hintergrund wurde keine ergänzende Risikoeinteilung vorgenommen.

Patienten mit langfristig schlechten Aussichten, profitierten am deutlichsten im Laufe der Jahre. Was bereits die Stadieneinteilung zeigte, attestiert auch die Klassifizierung entsprechend der Knochenmarksinfiltration durch Myelomzellen. Da als unabhängiger, prognostischer Parameter detektiert, wurden die Gruppen mit weniger respektive mehr als 50% Tumorzellen im Knochenmark einzeln beleuchtet. Den Patienten mit fortgeschrittener Tumorinvasion nutzten die Therapieverbesserungen augenscheinlich mehr als den anderen. Ihr 5-Jahres-Überleben verbesserte sich von 17% in Kohorte 1 auf 31% in K.2, wohingegen sich die prognostisch günstigere Variante nicht signifikant verbessern konnte [Abbildung 29].

Das HD/ SCT-Konzept verhalf folglich in erster Linie den Risikogruppen zu einer merklichen Prognosesteigerung. Die Abbildung 22 zeigt das bessere Abschneiden sowohl von Kohorte 2 gegenüber K.1, als auch den signifikanten Vorteil der Patienten mit Hochdosis-Therapie gegenüber konventionell Therapierten innerhalb der gleichen Kohorte. Wesentlich scheint neben der Therapievariante auch der damit erreichte Remissions-Status [Abbildung 21]. Dass der Einsatz von konventionellen Chemotherapien nur bei 12,5% der Patienten eine komplette Remission erzielte, jedoch 52% derjenigen mit HD/ SCT zu dieser Gruppe zählen, untermauert das Gewicht der

Behandlungsart. Eine aggressive Methode mit konsekutiv vollständigem Verschwinden der Tumorlast ist wesentlich für die Prognose der Patienten.

Ein interessantes Phänomen zeigt zudem die Analyse der prognostischen Parameter innerhalb der beiden Kohorten. Für Kohorte 2 konnten weniger unabhängige Faktoren ermittelt werden als für K.1. Die Dominanz des Serumkalziums verschwindet in Kohorte 2 und die Knochenmarksinfiltration verliert sogar im Vergleich komplett an Relevanz. Dies konvergiert mit der Erkenntnis, dass vor allem Risikopatienten von der HD/ SCT profitieren konnten. Die Daten sind demnach konsistent. Nicht zu vergleichen ist der Stellenwert des β_2 -Mikroglobulins, da es in Kohorte 1 nicht flächendeckend bestimmt wurde. Folglich ist lediglich das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose in Kohorte 2 wichtiger als in K.1. Da es jedoch stark mit der Therapiewahl vernetzt ist, verliert es für Kohorte 2 seine unabhängige Vorhersagekraft. Denn die Kandidaten für eine HD-Therapie kamen hier ausschließlich aus der jüngeren Patientengruppe. Wahrscheinlich wird also die Aussagekraft der Prognoseparameter durch die intensiven Therapieschemata mit folgender Stammzellretransfusion in den Hintergrund gedrängt. Das bekräftigt die Wirkung dieser Behandlungsmethode und somit seine Bedeutung.

Die vielversprechende Bilanz der Kohorte 2 ist wahrscheinlich noch positiver zu bewerten als die hier möglichen Gegenüberstellungen der Kohorten zeigen. Obwohl den unter 65-Jährigen von K.2 nur in 61% der Fälle eine HD/ SCT appliziert wurde, ergab sich für die gesamte Altersgruppe ein Überlebensvorteil. In Anbetracht der ungleichen Verteilung von Basisparametern wie dem Myelomtyp und dem Initialstadium gewinnt der positive Trend hinsichtlich des Überlebens zusätzlich an Gewicht. Die Verteilung der Bence Jones-Myelome [Abbildung 15: 22% in K.2 gegenüber 5% in K.1; $p=0,069$] in den zu vergleichenden Kollektiven, implizierte für Kohorte 2 eine ungünstigere Ausgangsposition. Unter Ausgliederung dieser Patienten, trat der positive Effekt der HD/ SCT noch deutlicher hervor [Abbildung 25]. Kohorte 2 verzeichnete so nicht nur einen ausgeprägteren Überlebensvorteil nach fünf Jahren (50% versus 32%), sondern setzte sich auch im 1-Jahres-Überleben von K.1 ab (97% versus 89%). Hinzu kommt der bereits angedeutete Effekt durch die heterogene Stadienverteilung. Obwohl die Behandlungsstrategie für Patienten im Stadium III einen vergleichsweise größeren Erfolg erzielte, ist dennoch das Überleben in dem weiter fortgeschrittenen

Krankheitszustand schlechter als noch in Stadium II [Abbildung 26]. Insofern schmälert der prozentuale Überhang an Stadium III rechnerisch den Prognosevorteil von Kohorte 2.

Schließlich soll auch der anzunehmende Selection Bias mit in Betracht gezogen werden. Durch die Schwierigkeiten der Datenrückverfolgung entfielen vermutlich aus Kohorte 1 vor allem Patienten mit kurzem, fulminantem Krankheitsverlauf.

Inwieweit die möglichst schnelle Weiterleitung an ein universitäres Zentrum von Vorteil ist, lässt sich aus dieser retrospektiven Studie nicht ableiten. Zu diesem Thema gibt es international unterschiedliche Ergebnisse. Während eine nordische Studie keine signifikanten Unterschiede feststellt, zeigt eine Multicenterstudie aus den USA den deutlichen Vorteil großer Myelomzentren [144-145]. Gleiches deutet eine nationale, schwedische Studie an [129].

Dennoch können anderweitige Veränderungen in der klinischen Realität der Patienten nicht ausgeschlossen werden. Eine möglicherweise erhöhte Sensibilität für die Erkrankung seitens der Ärzte durch bessere Diagnosemöglichkeiten und gesteigertes Wissen, muss ebenso wie die Fortschritte in der Erhaltungs- und Salvagetherapie in Betracht gezogen werden. Effekte durch Zytostatika wie Thalidomid, Bortezomib überlagern sich mit denen der Hochdosis-Therapie. Solche Interferenzen bleiben hier unberücksichtigt.

Hinzu kommt der gesteigerte Einsatz von Bisphosphonaten, welche das Auftreten von ossären Komplikationen vermindern und entsprechend einzelner Studien möglicherweise einen zusätzlichen Überlebensvorteil bringen [117-118]. In der Periode von 1990-1996 nahmen von den unter 65-Jährigen 30% ein Bisphosphonat im Laufe der Myelomerkrankung ein, was lediglich 6 von 20 jungen, behandlungsbedürftigen Patienten entspricht. Dahingegen erfolgte bei über 80% der zweiten Periode, 33 von 41 Patienten der Stadien II und III, die Durchführung dieser adjuvanten Therapie. Zur Entwicklung bestehender Osteolysen oder deren Neuauftreten in Abhängigkeit einer Bisphosphonat-Therapie kann allerdings im Rahmen dieser Arbeit keine Aussage getroffen werden. Einzig die Beziehung zum Krankheitsverlauf kann mittels der Kaplan-Meier-Methode veranschaulicht werden. Für Kohorte 2 zeigt die Überlebenskurve der Gruppe mit Bisphosphonat-Einnahme dabei eine signifikante

Überlegenheit (log rank=0,001). Zur Kontrolle wird mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher ein eventuell signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erhalt einer HD-Therapie und Bisphosphonaten überprüft. Tatsächlich lässt sich eine solche Verbindung jedoch nicht belegen ($p=0,401$). Gleiches gilt für die Stadienverteilung. Mit $p=0,398$ ist folglich eine Bevorzugung des prognostisch günstigeren Stadiums II nicht festzustellen. Die Verabreichung von Pamidronat oder einem Analogon kann insofern als empfehlenswert gelten. Eine gewissenhafte Kontrolle auf beschriebene Nebenwirkungen muss dennoch vor allem bei längerer Anwendung durchgeführt werden [119, 146].

Jedoch ist eine wirklich isolierte Analyse einer additiven Wirkung durch Bisphosphonate, unabhängig von den Effekten der HD/ SCT, retrospektiv nicht durchführbar. Zudem gibt es insgesamt bisher noch wenige, eindeutige Resultate, welche die erzielten Überlebensvorteile auf der Basis von Bisphosphonaten belegen [115-116]. Deshalb gilt der momentane Stellenwert dieser Substanzgruppe den Osteoklasten-hemmenden und schmerzlindernden Effekten, woran sich auch aktuelle Empfehlungen wie die der Mayo Clinic von 2006 orientieren [147]. Dahingegen ist das Wirkungspotential der HD/ ASCT relativ intensiv untersucht. Deshalb muss das bessere Überleben des jüngeren Patientenkollektives aus Kohorte 2 in erster Linie auf diese Behandlungs-Strategie zurückgeführt werden.

Da das multiple Myelom lediglich 1% der malignen Erkrankungen ausmacht, sind große Datenmengen oft nur durch die Zusammenarbeit vieler Myelomzentren erhältlich. Um in einer retrospektiven Analyse Entwicklungen in der Therapie und erzielte Fortschritte auch objektiv aufzuzeichnen, losgelöst also von pharmaspezifischen Studien im Zuge der Einführung einzelner Chemotherapeutika, wäre eine deutschlandweite Tumorregistrierung wünschenswert. Nicht nur der Inzidenzrate sollte hierbei Aufmerksamkeit geschenkt werden, sondern vor allem dem Krankheitsverlauf und Überleben. Hierfür wäre natürlich, neben der Mitwirkung von universitären Kliniken, besonders auch die Arbeit kleinerer Krankenhäuser und niedergelassener Ärzte nötig.

4.2 Entwicklungen der Langzeit-Prognose für Patienten über 65 Jahren

Auf Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im 65. Lebensjahr waren, hatte die Einführung der HD/ SCT im untersuchten Zeitraum noch keine Auswirkung. Schließlich hat keiner von ihnen in der Universitätsklinik Würzburg eine solche Therapie erhalten. Gleichmaßen beruht die Hoffnung der weltweit durchgeführten und publizierten Studien hauptsächlich auf einem Kollektiv von unter 65 oder manchmal auch unter 70 Jahren [106, 131]. Dass der Erkrankungsmedian jedoch international bei einem Alter von 68 Jahren liegt deutet bereits die Problematik an [1]. Ein großer Teil der Myelompatienten kann nicht oder nur bedingt als Nutznießer der neuern, intensiven Behandlungskonzepte gelten.

Der trotzdem erhoffte Aufwärtstrend im Verlauf der Myelomerkrankung kann hier für das ältere Patientenkollektiv in einem ersten Vergleich nicht bestätigt werden. Das mittlere Überleben ist äquivalent (24 K.1 respektive 25 Monate K.2) und während die 1-Jahres-Überlebensrate der Kohorte 2 noch leicht besser ausfällt, ist diese nach fünf Jahren hinter der von Kohorte 1 zurückgeblieben [Abbildung 30].

Allerdings ist es wichtig, hier die Verteilung der Initialstadien in die Interpretation mit einzubeziehen. Die katastrophale Überlebensrate von 4-9% nach fünf Jahren für das Stadium III [Abbildung 32] verringert die Prognose eines Kollektivs von Patienten ab 65 Jahren erheblich. Da 70% der Fälle von Kohorte 2 in diese Kategorie fallen, jedoch nur 46% von Kohorte 1, ist die angedeutete Verschlechterung im Langzeitverlauf [entsprechend Abbildung 30] für den späteren Zeitraum somit nicht haltbar. Eine spürbar positive Entwicklung kann dennoch nicht konstatiert werden. Vielmehr deutet die Datenlage auf eine Stagnation im zeitlichen Verlauf hin.

Der Prozentsatz der älteren Patienten, die von einer Bisphosphonat-Therapie profitieren konnten, ist in Kohorte 1 mit 48% deutlich höher als die 12,5% der jüngeren Gruppe. In Kohorte 2 fällt der Anteil dennoch mit 78% größer aus. Die Differenz zwischen den beiden Zeiträumen ist jedoch in dieser Altersklasse geringer und damit auch etwaige Überlebensvorteile für Kohorte 2 aufgrund des Bisphosphonat-Einsatzes. Signifikante

Überlebensvorteile für diejenigen, denen ein Analogon dieser Gruppe appliziert wurde, treten weder innerhalb Kohorte 1 noch 2 auf.

Eine generelle Überlegenheit von Kohorte 2, unter Berücksichtigung aller Altersklassen und Subgruppierungen, konnte im Kaplan-Meier-Plot letztendlich nicht bewiesen werden. Das schlechte Abschneiden ab dem 65. Lebensjahr und die diskrepante Risikoverteilung sind wohl maßgeblich dafür verantwortlich. Sie überlagern den Effekt, den Hochdosis-Therapie und anschließende Stammzelltransplantation erzielen können. Die unbedingte Notwendigkeit, neue therapeutische Konzepte auch für ältere Patienten zu entwickeln, wird hierbei deutlich. Eine schwedische Studie, welche die letzten 30 Jahre überspannt, bestätigt die enttäuschenden Ergebnisse dieser Analyse[129].

5. Zusammenfassung

Insgesamt bestätigen die Analysen, dass Patienten unter 65 Jahren signifikant von der Einführung hochdosierter Chemotherapien mit anschließender autologer Stammzellretransfusion profitieren. Der Effekt lässt sich seit der 1996 von Attal et al. publizierten Studie auch in Würzburg messen und manifestiert sich in einem deutlichen Überlebensvorteil, der nun seit mehr als zehn Jahren den Myelompatienten zugute kommt. Diese Prognoseverbesserung ist anhand der erhobenen Daten sogar messbar, obwohl nur 61% der möglichen Kandidaten aus Kohorte 2 eine hochdosierte Therapie tatsächlich auch erhielten.

Besonders günstig wirkt sich der Vorteil auf Risikopatienten aus, denn vor allem ihre Langzeitprognose konnte im Vergleich zu den Jahren vor Durchführung der HD/ SCT verbessert werden. Die retrospektive Studie unterstreicht ebenso die Relevanz einer kompletten Remission. Ihr Erreichen verhilft zu einem signifikanten Vorteil und sollte deshalb als Ziel für junge Patienten gelten. Auch die partielle Remission resultiert in einer verlängerten Überlebensdauer gegenüber einer lediglich stabilisierten Tumorerkrankung oder einem nicht messbaren Therapieeffekt. Eine wesentliche Erkenntnis ist deshalb, dass hochdosierte Therapie-Schemata wesentlich häufiger eine komplette Remission erzielen, welche mit konventionellen Verfahren nur selten erreicht wird. Neben dieser vielversprechenden Therapieform gibt es allerdings mittlerweile noch weitere Möglichkeiten, nicht zuletzt die Applikation von Bisphosphonaten, die das Überleben positiv beeinflussen.

Für Patienten jenseits dieser Altersgrenzen sind jedoch die Überlebenschancen nahezu unverändert geblieben. Am Universitätszentrum Würzburg kamen im untersuchten Zeitraum Behandlungsformen mit Stammzelltransplantation bei ihnen nicht zur Anwendung. Außerdem schlagen sich andere Therapiekonzepte in der Langzeitprognose nicht spürbar nieder. Der Vergleich der Kohorten aus den beiden Diagnosezeiträumen offenbarte insofern keine nennenswerte Steigerung der Lebenserwartung von Myelompatienten ab dem 65. Lebensjahr und muss als Stagnation gedeutet werden. Da das Myelom allerdings eine Erkrankung des höheren Lebensalters darstellt, sind künftige Entwicklungen für diese Altersgruppe dringend erforderlich.

6. Literaturverzeichnis

1. Ries LAG, M.D., Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Homer MJ, Howlader N, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK (eds.). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004 2007* based on November 2006 SEER data submission].
2. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, *Multiple myeloma*. N Engl J Med, 2004. **351**(18): p. 1860-73.
3. Terpos, E., et al., *Autologous stem cell transplantation normalizes abnormal bone remodeling and sRANKL/osteoprotegerin ratio in patients with multiple myeloma*. Leukemia, 2004. **18**(8): p. 1420-6.
4. Kyle, R.A., et al., *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc, 2003. **78**(1): p. 21-33.
5. Bakkus, M.H., et al., *Evidence that multiple myeloma Ig heavy chain VDJ genes contain somatic mutations but show no intraclonal variation*. Blood, 1992. **80**(9): p. 2326-35.
6. Tonegawa, S., *Somatic generation of antibody diversity*. Nature, 1983. **302**(5909): p. 575-81.
7. Piazza, F.A., et al., *Towards a new age in the treatment of multiple myeloma*. Ann Hematol, 2007. **86**(3): p. 159-72.
8. Bergsagel, P.L. and W.M. Kuehl, *Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(26): p. 6333-8.

9. Sirohi, B. and R. Powles, *Multiple myeloma*. Lancet, 2004. **363**(9412): p. 875-87.
10. Bergsagel, P.L., et al., *Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma*. Blood, 2005. **106**(1): p. 296-303.
11. Kuehl, W.M. and P.L. Bergsagel, *Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions*. Nat Rev Cancer, 2002. **2**(3): p. 175-87.
12. Facon T, A.-L.H., Guillermin G, et al., *Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β_2 -microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high dose therapy*.
13. Fonseca R, B.E., Rue M et al., *Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma*. Blood, 2003. **101**(4569-75).
14. Stewart, A.K., et al., *A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy*. Leukemia, 2007. **21**(3): p. 529-34.
15. Stewart, A.K. and R. Fonseca, *Review of molecular diagnostics in multiple myeloma*. Expert Rev Mol Diagn, 2007. **7**(4): p. 453-9.
16. Smadja NV, B.C., Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C, *Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma*. Blood, 2001. **98**(2229-38).
17. Tabernero D, S.M.J., Garcia-Sanz M, et al., *Incidence of chromosome numerical changes in multiple myeloma: fluorescence in situ hybridization analysis using 15 chromosome-specific probes*. Am J Pathol, 1996. **149**(153-61).

18. Katzel, J.A., P. Hari, and D.H. Vesole, *Multiple myeloma: charging toward a bright future*. CA Cancer J Clin, 2007. **57**(5): p. 301-18.
19. Morgan RJ, G.N., Katzmann JA, Witzig TE, Kyle RA, Greipp PR, *Detection of hypodiploidy using multi-parameter flow cytometric analysis: a prognostic indicator in multiple myeloma*. Am J Haematol, 1989. **30**(195-200).
20. *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. Br J Haematol, 2003. **121**(5): p. 749-57.
21. Steingrimsdottir, H., et al., *Monoclonal gammopathy: natural history studied with a retrospective approach*. Haematologica, 2007. **92**(8): p. 1131-4.
22. Ogmundsdottir, H.M., et al., *Monoclonal gammopathy in Iceland: a population-based registry and follow-up*. Br J Haematol, 2002. **118**(1): p. 166-73.
23. Kyle, R.A., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma*. Hematol Oncol Clin North Am, 1997. **11**(1): p. 71-87.
24. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, *Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression*. Br J Haematol, 2007. **139**(5): p. 730-43.
25. Kyle, R.A., et al., *A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 564-9.
26. Tsang, R.W., et al., *Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **50**(1): p. 113-20.

27. Bolek, T.W., R.B. Marcus, and N.P. Mendenhall, *Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **36**(2): p. 329-33.
28. Galieni, P., et al., *Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma: two different entities?* Ann Oncol, 1995. **6**(7): p. 687-91.
29. Weber, D.M., *Solitary bone and extramedullary plasmacytoma*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005: p. 373-6.
30. Ludwig, H., *Advances in biology and treatment of multiple myeloma*. Ann Oncol, 2005. **16 Suppl 2**: p. ii106-12.
31. Berger, D.P., Engelhardt, R., Mertelsmann, R., et al., *Das Rote Buch, Hämatologie und Internistische Onkologie*. 2002, ecomed Verlagsgesellschaft mbH&Co. KG: Landsberg/ Lech.
32. Roodman, G.D., *Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma*. J Bone Miner Res, 2002. **17**(11): p. 1921-5.
33. Abe, M., et al., *Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma*. Blood, 2002. **100**(6): p. 2195-202.
34. San Miguel, J.F., et al., *Conventional diagnostics in multiple myeloma*. Eur J Cancer, 2006. **42**(11): p. 1510-9.
35. Pratt, G., O. Goodyear, and P. Moss, *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. Br J Haematol, 2007. **138**(5): p. 563-79.
36. Oyajobi, B.O., *Multiple myeloma/hypercalcemia*. Arthritis Res Ther, 2007. **9 Suppl 1**: p. S4.

37. Pfeilschifter, J., [*Hypercalcemic crisis*]. Internist (Berl), 2003. **44**(10): p. 1231-6.
38. Kyle RA, *Diagnostic criteria of multiple myeloma*. Haematology/Oncology Clinics of North America, 1992. **6**(347-58).
39. McIntyre JS, B.D., Kyle RA, Anderson KC, et al., *Myeloma biology and Management*. Oxford University Press, 1998: p. 210-34.
40. Bataille R, B.M., Klein B, Durie B, Pileri A, *C-reactive protein and beta-2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system*. Blood, 1992. **80**(733-37).
41. Papadaki H, K.D., Foudoulakis A, Markidou F, Alexandrakis M, Eliopoulos GD, *Serum levels of soluble IL-6 receptor in multiple myeloma as indicator of disease activity*. Acta Haematol, 1997. **97**(191-5).
42. San Miguel, J.F., Sánchez Y, González M, *Prognostic factors and classification in multiple myeloma*. Br J Cancer, 1989. **59**(113-8).
43. Cherng, N.C., et al., *Prognostic factors in multiple myeloma*. Cancer, 1991. **67**(12): p. 3150-6.
44. Chombart, B., et al., *Factors useful for predicting survival of myeloma patients in everyday practice. A 10-year study of 148 patients older than 55 years*. Joint Bone Spine, 2005. **72**(6): p. 544-9.
45. Dimopoulos, M.A., et al., *High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma*. Ann Intern Med, 1991. **115**(12): p. 931-5.

46. Tao, Z.F., et al., *Prognostic factors and staging systems of multiple myeloma*. Chin Med J (Engl), 2007. **120**(19): p. 1655-8.
47. Dispenzierie A, G.M., Therneau TM, Kyle RA, *Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy*. Mayo Clinic Proceedings, 2001. **76**(476-87).
48. Durie, B.G., et al., *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia, 2006. **20**(9): p. 1467-73.
49. Rajkumar, S.V. and R.A. Kyle, *Multiple myeloma: diagnosis and treatment*. Mayo Clin Proc, 2005. **80**(10): p. 1371-82.
50. Vincent RS, F.R., Lacy MQ, et al., *Plasmablastic Morphology is an Independent Predictor of Poor Survival after Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma*. J Clin Oncol, 1999. **17**(1551-7).
51. Greipp PR, L.T., Bennett JM, et al., *Plasmablastic Morphology - An Independent Prognostic Factor With Clinical and Laboratory Correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Myeloma Trial E9486 Report by the ECOG Myeloma Laboratory Group*. Blood, 1998. **91**(2501-7).
52. Bartl R, F.B., Burkhardt R, et al., *Bone marrow histology in myeloma*. Br J Haematol, 1982. **51**(361-75).
53. Kawano MM, H.N., Harada H, et al., *Identification of immature and mature myeloma cells in the bone marrow of human myelomas*. Blood, 1993. **82**(564-70).

54. Leo R, B.M., Peest D, et al., *Multiparameter analysis of normal and malignant human plasma cells: CD38⁺⁺, CD56⁺, CD54⁺, cIg⁺ is the common phenotype of myeloma cells*. Ann Hematol, 1992. **64**(132-9).
55. Harada Y, K.M., Huang N, et al. , *Identification of early plasma cells in peripheral blood and their clinical significance*. Br J Haematol, 1996. **92**(184-91).
56. San Miguel JF, G.-S.R., Gonzalez M, Orfao A, *Immunophenotype and DNA cell content in multiple myeloma*. Bailliere's Clin Haematol, 1995. **8**(735-59).
57. Ocueteau M, O.A., Almeida J, et al., *Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) patients, Implications for the differential diagnosis between MGUS and Multiple Myeloma*. Am J Pathol, 1998. **152**(1655-65).
58. Perez-Andres M, A.J., Marin-Ayuso M, et al., *Clonal plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma and plasma cell leukaemia show different expression profiles of molecules involved in the interaction with the immunological bone marrow microenvironment*. Leukaemia, 2005. **19**(449-55).
59. Harada H, K.M., Huang N, et al., *Phenotypic difference of normal plasma cells from mature myeloma cells*. Blood, 1993. **81**(2658-63).
60. San Miguel, J.F., et al., *DNA cell content studies in multiple myeloma*. Leuk Lymphoma, 1996. **23**(1-2): p. 33-41.
61. Greipp, P.R., et al., *Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma*. Blood, 1993. **81**(12): p. 3382-7.

62. San Miguel, J.F., et al., *A new staging system for multiple myeloma based on the number of S-phase plasma cells*. Blood, 1995. **85**(2): p. 448-55.
63. Altieri, A., et al., *Familial risks and temporal incidence trends of multiple myeloma*. Eur J Cancer, 2006. **42**(11): p. 1661-70.
64. Levi, F., et al., *Worldwide trends in cancer mortality in the elderly, 1955-1992*. Eur J Cancer, 1996. **32A**(4): p. 652-72.
65. Gassmann, W., et al., *Staging systems for multiple myeloma: a comparison*. Br J Haematol, 1985. **59**(4): p. 703-11.
66. Jacobson, J.L., et al., *A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience*. Br J Haematol, 2003. **122**(3): p. 441-50.
67. Durie BGM, S.S., *A clinical staging system for multiple myeloma*. Cancer, 1975. **36**(842-54).
68. Bataille, R., B.G. Durie, and J. Grenier, *Serum beta2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: a simple reliable marker for staging*. Br J Haematol, 1983. **55**(3): p. 439-47.
69. Bataille, R., J. Grenier, and J. Sany, *Beta-2-microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment--a prospective study of 160 patients*. Blood, 1984. **63**(2): p. 468-76.
70. Cassuto, J.P., et al., *beta 2 Microglobulin, a tumour marker of lymphoproliferative disorders*. Lancet, 1978. **2**(8080): p. 108-9.

71. Mihou, D., I. Katodritou, and K. Zervas, *Evaluation of five staging systems in 470 patients with multiple myeloma*. *Haematologica*, 2006. **91**(8): p. 1149-50.
72. Greipp, P.R., et al., *International staging system for multiple myeloma*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(15): p. 3412-20.
73. *Proposed guidelines for protocol studies. I. Introduction. II. Plasma cell myeloma. 3. Chronic lymphocytic leukemia. IV. Chronic granulocytic leukemia. Prepared by a Committee of the Chronic Leukemia--Myeloma Task Force, National Cancer Institute*. *Cancer Chemother Rep* 3, 1973. **4**(1): p. 141-73.
74. *Proposed guidelines for protocol studies. II. Plasma cell myeloma. Prepared by a Committee of the Chronic Leukemia--Myeloma Task Force, National Cancer Institute*. *Cancer Chemother Rep* 3, 1968. **1**(1): p. 17-39.
75. Alexanian, R., Bonnet, J., Gehan, E., Haut, A., Hewlett, J., Lane, M., Monto, R., Wilson, H., *Combination chemotherapy for multiple myeloma*. *Cancer*, 1972. **30**(382-89).
76. Gore, M.E., Selby, P.J., Viner, C., Judson, I.R., Zuiable, A., Tillyer, C., Slevin, M., Malpas, J.S., McElwain, T.J., *Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete response*. *Lancet*, 1989. **ii**(879-81).
77. Selby, P.J., MacElwain, T.J., Nandi, A.C., Perren, J.J., Powles, R.L., Tillyer, C.R., Osborne, R.J., Selvin, M.L., Malpas, J.S., *Multiple myeloma treated with high-dose intravenous mephalan*. *Br J Haematol*, 1987. **66**(55-62).
78. Samson, D., Gaminara E, Newland A, van de Pette J, Kearney J, Mc Carthy D, Joyner M, Aston L, Mitchell T, Hamon M, Barrett AJ, Evans M, *Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma*. *Lancet*, 1989. **ii**(882-85).

79. Garthon, G., Tura, S., Ljungman, P., Belanger, B., Brandt, L., Cavo, M., Facon, T., Granena, A., Gore, M., Gratwohl, A., Lowenberg, B., Nikoskelainen, J., Reiffers, J., Sanson, D., Verdonck, L., Volin, L., *Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma using HLA-matched sibling donors*. *New Engl J Med*, 1991. **325**(1267-72).
80. Anderson, K.C., Andersen, J., Soiffer, R., Freedman, A.S., Rabinowe, S.N., Robertson, M.J., Spector, N., Blake, K., Murray, C., Freeman, A., Coral, F., Marcus, K.C., Mauch, P., Nadler, N.M., Ritz, J., *Monoclonal antibody-purged bone marrow transplantation therapy for multiple myeloma*. *Blood*, 1993. **82**(2568-76).
81. Attal, M., Harousseau, J.L., Stoppa, A.-M., Sotto, J.-J., Fuzibet, J.-G., Rossi, J.P.F., Casassus, P., Maisonneuve, H., Facon, T., Ifrah, N., Payen, C., Bataille, R., "for the Intergroup Francais du Myelome", *A prospective randomised trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma*. *New Engl J Med*, 1996. **335**(91-97).
82. Blade, J., et al., *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*, 1998. **102**(5): p. 1115-23.
83. MacLennan, I.C., et al., *Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis*. *The Medical Research Council Working Party for Leukaemia in Adults*. *Lancet*, 1992. **339**(8787): p. 200-5.
84. Heyll, A., et al., *[Current therapy concepts in patients with multiple myeloma]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2000. **125**(40): p. 1201-9.

85. Liebisch, P., Peest, D., "Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.", *Multiples Myelom*. www.dgho.de, 2007.
86. Bergsagel, D.E., Sprague, C.C., Austin, C., Griffith, K.M., *Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma*. . IV. L-Phenylalanine mustard (NSC-8806). *Cancer Chemother Rep*, 1962. **21**(87-99).
87. Osgood, E.E., *The survival time of patients with plasmocytic myeloma*. *Cancer Chemother Rep* 1960. **9**(1-10).
88. Galton, D.A., Peto, R., *A progress report on the Medical Research Council's therapeutic trial in myelomatosis*. *Br J Haematol*, 1968. **15**(319-20).
89. Oken, M.M., *Standard treatment of multiple myeloma*. *Mayo Clin Proc* 1994. **69**(781-6).
90. Mellstedt, H., et al., *Interferon therapy in myelomatosis*. *Lancet*, 1979. **1**(8110): p. 245-7.
91. Cooper, M.R. and C.E. Welander, *Interferons in the treatment of multiple myeloma*. *Cancer*, 1987. **59**(3 Suppl): p. 594-600.
92. Oken, M.M., et al., *Complete remission induction with combined VBMCP chemotherapy and interferon (rIFN alpha 2b) in patients with multiple myeloma*. *Leuk Lymphoma*, 1996. **20**(5-6): p. 447-52.
93. Osterborg, A., Bjorkholm, M., Bjoreman, M., et al., *Natural interferon-alpha in combination with melphalan/ prednisone versus melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma stages II and III: a randomized study from the Myeloma Group of Central Sweden*. *Blood*, 1993. **81**(1428-34).

94. *Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients.* Br J Haematol, 2001. **113**(4): p. 1020-34.
95. Cooper, M.R., Dear, K., McIntyre, O.R., et al., *A randomized clinical trial comparing melphalan/ prednisone with or without interferon alpha-2b in newly diagnosed patients with multiple myeloma: a Cancer and Leukemia Group B study.* J Clin Oncol, 1993. **11**(155-60).
96. McElwain, T.J. and R.L. Powles, *High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma.* Lancet, 1983. **2**(8354): p. 822-4.
97. Oken, M.M., *Management of Myeloma: Current and Future Approaches.* Cancer Control, 1998. **5**(3): p. 218-225.
98. *Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group,* in *J Clin Oncol.* p. 3832-42.
99. Oken, M.M., et al., *Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479.* Cancer, 1997. **79**(8): p. 1561-7.
100. *Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group.* J Clin Oncol, 1998. **16**(12): p. 3832-42.
101. Alexanian, R., B. Barlogie, and S. Tucker, *VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma.* Am J Hematol, 1990. **33**(2): p. 86-9.

102. Barlogie, B., et al., *High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma*. *Blood*, 1986. **67**(5): p. 1298-301.
103. Barlogie B, A.R., Dicke KA, et al., *High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma*. *Blood*, 1987. **70**(862-72).
104. Femand, J.P., et al., *High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial*. *Blood*, 1998. **92**(9): p. 3131-6.
105. Child, J.A., et al., *High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(19): p. 1875-83.
106. Attal, M., et al., *Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(26): p. 2495-502.
107. Gahrton, G., et al., *Progress in allogenic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983--93 and 1994--8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres*. *Br J Haematol*, 2001. **113**(1): p. 209-16.
108. Blade, J., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010*. *Blood*, 2010. **115**(18): p. 3655-63.
109. Alexanian, R., et al., *Thalidomide with or without dexamethasone for refractory or relapsing multiple myeloma*. *Semin Hematol*, 2003. **40**(4 Suppl 4): p. 3-7.
110. Richardson, P., et al., *The treatment of relapsed and refractory multiple myeloma*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2007. **2007**: p. 317-23.

111. Richardson, P.G., et al., *A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma*. N Engl J Med, 2003. **348**(26): p. 2609-17.
112. Rajkumar Sv, J.S., Callander N, et al., *Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2009. **Oct 21**.
113. J.L.Harousseau, C.M., M.Attal, et al., *Bortezomib/dexamethasone versus VAD as induction prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma (MM): Updated data from IFM 2005/01 trial*. J Clin Oncol, 2008. **26**(May 20 suppl).
114. Lockhorst HM, S.-W.I., Sonneveld P, et al., *Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma*. Haematologica, 2008. **93:124-7**.
115. Derenne, S., et al., *Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoral environment*. J Bone Miner Res, 1999. **14**(12): p. 2048-56.
116. McCloskey, E.V., et al., *Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma*. Br J Haematol, 2001. **113**(4): p. 1035-43.
117. Berenson, J.R., et al., *Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group*. J Clin Oncol, 1998. **16**(2): p. 593-602.

118. Sakalova, A., et al., [*Bone changes in multiple myeloma--current etiopathogenic, diagnostic and therapeutic aspects*]. Vnitr Lek, 2002. **48**(7): p. 642-8.
119. Nastro, E., et al., *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast cancer*. Acta Haematol, 2007. **117**(3): p. 181-7.
120. Perazella, M.A. and G.S. Markowitz, *Bisphosphonate nephrotoxicity*. Kidney Int, 2008. **74**(11): p. 1385-93.
121. Bergner, R., et al., *Differences in nephrotoxicity of intravenous bisphosphonates for the treatment of malignancy-related bone disease*. Onkologie, 2006. **29**(11): p. 534-40.
122. Dickman, P.W. and H.O. Adami, *Interpreting trends in cancer patient survival*. J Intern Med, 2006. **260**(2): p. 103-17.
123. Ziegler A, L.S., Bender R, *Überlebensanalyse: Cox Regression - Artikel Nr. 17 der Statistik-Serie in der DMW - Deutsche medizinische Wochenschrift*, 2007. **132**(e42-e44).
124. Bender R, Z.A., Lange S, *Multiple Regression - Artikel Nr. 13 der Statistik-Serie in der DMW - Deutsche medizinische Wochenschrift*, 2007. **132**(e30-e32).
125. Brenner, H., A. Gondos, and D. Pulte, *Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma*. Blood, 2008. **111**(5): p. 2521-6.
126. Kumar S.K., R.S.V., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Hayman S.R., Buadi F.K., Zeldenrust S.R., Dingli D., Russell S.J., Lust J.A., Greipp P.R., Kyle R.A., Gertz

- M.A., *Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies*. Blood, 2008. **111**(5).
127. Howe, H.L., et al., *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations*. Cancer, 2006. **107**(8): p. 1711-42.
128. Edwards, B.K., et al., *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates*. Cancer, 2010. **116**(3): p. 544-73.
129. Kristinsson, S.Y., et al., *Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003*. J Clin Oncol, 2007. **25**(15): p. 1993-9.
130. Turesson, I., et al., *Prognostic evaluation in multiple myeloma: an analysis of the impact of new prognostic factors*. Br J Haematol, 1999. **106**(4): p. 1005-12.
131. Lenhoff, S., et al., *Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group*. Br J Haematol, 2006. **133**(4): p. 389-96.
132. Blade, J. and R.A. Kyle, *Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia*. Hematol Oncol Clin North Am, 1999. **13**(6): p. 1259-72.
133. Drayson, M., et al., *Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials*. Blood, 2006. **108**(6): p. 2013-9.

134. Sirohi, B., et al., *Comparison of new patients with Bence-Jones, IgG and IgA myeloma receiving sequential therapy: the need to regard these immunologic subtypes as separate disease entities with specific prognostic criteria*. Bone Marrow Transplant, 2001. **28**(1): p. 29-37.
135. Kurabayashi, H., et al., *Prognostic value of morphological classifications and clinical variables in elderly and young patients with multiple myeloma*. Ann Hematol, 1999. **78**(1): p. 19-23.
136. Cavo, M., et al., *Prognostic variables and clinical staging in multiple myeloma*. Blood, 1989. **74**(5): p. 1774-80.
137. Bataille, R., et al., *C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system*. Blood, 1992. **80**(3): p. 733-7.
138. Cimino, G., et al., *High serum IL-2 levels are predictive of prolonged survival in multiple myeloma*. Br J Haematol, 1990. **75**(3): p. 373-7.
139. Barlogie, B., et al., *Prognostic implications of tumor cell DNA and RNA content in multiple myeloma*. Blood, 1985. **66**(2): p. 338-41.
140. Ribas, C., et al., *Prognostic significance of vascular endothelial growth factor immunoexpression in the context of adverse standard prognostic factors in multiple myeloma*. Eur J Haematol, 2004. **73**(5): p. 311-7.
141. van de Velde, H.J., et al., *Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma*. Haematologica, 2007. **92**(10): p. 1399-406.
142. Barlogie, B., et al., *Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma*. Blood, 1999. **93**(1): p. 55-65.

143. Turesson I Fau - Abildgaard, N., et al., *Prognostic evaluation in multiple myeloma: an analysis of the impact of new prognostic factors*, in *Br J Haematol*. p. 1005-12.
144. Lenhard, R.E., Jr., et al., *The effects of distance from primary treatment centers on survival among patients with multiple myeloma*. *J Clin Oncol*, 1987. **5**(10): p. 1640-5.
145. Hjorth, M., et al., *Patient accrual and quality of participation in a multicentre study on myeloma: a comparison between major and minor participating centres*. *Br J Haematol*, 1995. **91**(1): p. 109-15.
146. Borgioli, A., et al., *Biphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and physiopathological considerations*. *Ther Clin Risk Manag*, 2009. **5**(1): p. 217-27.
147. Lacy, M.Q., et al., *Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma*. *Mayo Clin Proc*, 2006. **81**(8): p. 1047-53.

7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. Einsele, dem Referenten, danke ich für die freundliche Übernahme dieser Aufgabe und für die Möglichkeit, in der Hämatologie/ Onkologie der Universitätsklinik Würzburg promovieren zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. S. Knop für die engagierte Betreuung, die vielen Vorschläge und die Unterstützung für meine Arbeit, sowie das mühevollen Korrekturlesen.

Herrn Prof. Dr. med. M. Beer danke ich für die freundliche und bereitwillige Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. rer. nat. U. Mäder danke ich für den problemlosen Zugang zum Tumorregister des Universitätsklinikums Würzburg und die Hilfe bei der Auswahl und Verarbeitung der passenden Patientendaten.

Darüber hinaus möchte ich meinem Freund, Christian Lampert, für die unendliche Geduld und Unterstützung bei dieser Arbeit und im Studium danken.

Herzlich danken möchte ich schließlich vor allem meinen Eltern, die mir das Studium und den Weg zur Dissertation erst ermöglichten und mich immer unterstützt haben. Danke meiner Mutter auch für das Korrekturlesen.