

Sektion Multiples Myelom

Medizinische Klinik V
Universitätsklinikum Heidelberg und
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Kongressbericht vom

„15. Internationalen Myelomworkshop in Rom“

(23. bis 26. September 2015)

- ein Beitrag von Professor Dr. Hartmut Goldschmidt, PD Dr. Jens Hillengaß, PD Dr. Marc-Steffen Raab, PD Dr. Dirk Hose, Dr. Anja Seckinger, Sektion Multiples Myelom, Med. Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg, E-Mail: annemarie.angerer@med.uni-heidelberg.de

Vom 23. bis 26. September 2015 fand in Rom der 15. Internationale Myelom-Workshop statt. Ärzte und Wissenschaftler aus aller Welt erörterten Fortschritte im Verständnis der Biologie des Multiplen Myeloms sowie die neuesten Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie.

Professor Michele Attal (Toulouse, Frankreich) erhielt auf dem Workshop den „Waldenström Preis“ für seine bedeutenden Verdienste als Leiter wichtiger klinischer Studien der französischen Studiengruppe (IFM, Intergroupe Francophone du Myélome), welche insbesondere bei der Entwicklung neuer Strategien im Bereich der Hochdosistherapie gefolgt von der autologen Blutstammzelltransplantation und der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie Meilensteine setzen konnte.

Zum ersten Mal wurden dieses Jahr „Rising Stars Awards“ an aufstrebende junge Ärzte und Wissenschaftler unter 35 Jahre vergeben. Insgesamt wurden 4 Personen ausgezeichnet, darunter auch eine junge Ärztin aus Würzburg, welche eine vielversprechende immuntherapeutische Arbeit mit CAR T – Zellen vorstellte. Der „Bart Barlogie Young Investigator Award“ wurde in Würdigung der außerordentlichen großen Verdienste von Prof. Dr. Bart Barlogie ebenfalls das erste Mal verliehen und

ging an Dr. Bruno Paiva (Universität Navarra in Pamplona, Spanien) für seine bemerkenswerten Arbeiten zur Quantifizierung der „Minimalen Resterkrankung (MRD)“.

Alle Teilnehmer und Referenten der Veranstaltung zogen aus den vorgestellten Ergebnissen eine überwiegend positive Bilanz. Im Folgenden sind die Informationen zusammengefasst, die als besonders interessant von den Autoren erachtet wurden.

Bildgebung (PD Dr. Jens Hillengaß)

Die meisten Beiträge zum Thema Bildgebung befassten sich beim diesjährigen International Myeloma Workshop (IMW) in Rom mit dem Einsatz funktioneller bildgebender Verfahren bei Patienten mit Multiplem Myelom. Zwei der vorgestellten Studien untersuchten den Nutzen der sogenannten diffusionsgewichteten Bildgebung. Dieses Verfahren kann ohne die Notwendigkeit einer Gabe von Kontrastmittel als Teil einer magnetresonanz-tomographischen (MRT) Untersuchung durch die Messung der Bewegung von Wassermolekülen im untersuchten Gewebe Aussagen über die Dichte der Zellen machen und zeigt bei der Suche nach sogenannten fokalen Läsionen, also lokalisierten Ansammlungen von bösartigen Myelomzellen im Knochenmark, einen hohen Kontrast und damit eine hohe Empfindlichkeit. In einer der Studien wurden Patienten mit verschiedenen Stadien monoklonaler Plasmazellerkrankungen untersucht und die Ergebnisse verglichen. Es zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Messung der Zelldichte im Knochenmark. Weitere Studien konnten zeigen, dass Veränderungen in der diffusionsgewichteten Bildgebung frühzeitig auf ein Therapieansprechen bzw. auf ein Fortschreiten der Erkrankung hinweisen können. Einschränkend musste in einer anderen Studie festgestellt werden, dass unterschiedliche MRT-Scanner, selbst wenn sie vom selben Hersteller stammen, verschiedene Werte für die mittels diffusionsgewichteter Bildgebung ermittelte Zellularität ergeben können. Daher werden noch weitere Studien den Nutzen dieses Verfahrens untersuchen müssen. Ebenfalls - aber in diesem Fall konventionelle - kernspintomographische Befunde wurden in einer Arbeit mit klinischen und laborchemischen Parametern verglichen. Es zeigte sich, dass Parameter der MRT, die die Tumormasse abbilden mit

ebensolchen Parametern aus anderen Untersuchungen desselben Patienten korrelieren. Damit bestätigt sich die Wertigkeit der MRT für die Bildgebung bei Patienten mit Multiplem Myelom.

Zur Positronenemissionstomographie (PET) wurde beim aktuellen IMW lediglich eine Arbeit vorgestellt. Hier bestätigten sich frühere Ergebnisse, die zeigten, dass eine hohe Aktivität des PET-Tracers ("Kontrastmittels") im Knochenmark von Myelompatienten mit einer ungünstigeren Prognose aufgrund eines aggressiveren Krankheitsverlaufes einhergeht.

Fr. Dr. Elena Zamagni, die bereits mehrere Artikel zur Wertigkeit der PET bei Patienten mit monoklonalen Plasmazellerkrankungen publiziert hat, fasste in einer Plenarsitzung den derzeitigen Stand der Forschung zum Thema Bildgebung beim Multiplen Myelom zusammen. Dabei stellte sie vor allem Arbeiten der griechischen, Heidelberger und ihrer eigenen Arbeitsgruppe aus Bologna in Kontext. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass jedes der bei Myelompatienten eingesetzten bildgebenden Verfahren in bestimmten Situationen jeweils Vor- und Nachteile aufweist und dass weitere Arbeiten untersuchen müssen, welche Verfahren in Zukunft als Standarddiagnostik angesehen werden sollen.

Asymptomatische Plasmazellerkrankungen (MGUS/SMM) (Dr. Anja Seckinger)

Ein Hauptaugenmerk bei den asymptomatischen Plasmazellerkrankungen, d.h. monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und Smoldering Multiples Myelom (SMM), beim diesjährigen IMW-Meeting lag in den Übersichtsvorträgen von Dr. Angela Dispenzieri (MGUS) sowie Dr. Maria-Victoria Mateos (SMM) auf den neuen diagnostischen Kriterien, welche im November 2014 veröffentlicht worden sind (Rajkumar et al., Lancet Oncology). Frau Dr. Dispenzieri betonte in ihrem Vortrag zudem den unterschiedlichen Verlauf einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz: transient vs. prä-maligne vs. benigne mit langsamer/keiner Progression vs. benigne mit assoziierten Erkrankungen. Insbesondere bei der letztgenannten Gruppe sollte aufgrund der Assoziation z.B. mit Nieren- oder Hauterkrankungen, Osteoporose oder Neuropathie überlegt werden, einen Teil der

MGUS-Erkrankung zukünftig mit dem Begriff „monoklonale Gammopathie klinischer Signifikanz“ zu bezeichnen.

Im Übersichtsvortrag von Dr. Mateos lag ein Schwerpunkt auf dem risikoadaptierten Management von Patienten mit SMM. Während asymptomatische Myelompatienten mit imminentem Progressionsrisiko in ein symptomatisches MM (sog. Ultra-Hochrisiko SMM mit einer Progressionswahrscheinlichkeit >80%) nach den neuen diagnostischen Kriterien als Multiples Myelom einzuordnen sind (vgl. oben), werden bei Niedrigrisiko SMM-Patienten zumindest jährliche Kontrollen empfohlen (vergleichbar zu MGUS-Patienten). Bei SMM-Patienten mit intermediärem Risiko („echtes“ SMM) sollte die Krankheitsaktivität zumindest halbjährlich kontrolliert werden. Dagegen sollte bei Patienten mit Hochrisiko-SMM (Progressionswahrscheinlichkeit ca. 50%) die (Mit-) Behandlung in einem spezialisierten Zentrum erfolgen und der mögliche Einschluss in eine klinische Studie diskutiert werden. Die Optimierung der Behandlung von SMM-Patienten hinsichtlich des Beginns und der Art der Therapie ist gegenwärtig eine der spannendsten Fragen. Möglichkeiten sind hier eine eher „milde“ Form der Therapie (z.B. mit Antikörpern wie solchen gegen das Oberflächenprotein CD38, vgl. Centaurus Phase II-Studie; NCT02316106) oder eine „hit hard“-Strategie vergleichbar der Behandlung von Patienten mit aktivem Multiplem Myelom einschließlich Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Blutstammzelltransplantation (wie z.B. in der geplanten CESAR Phase II-Studie; NCT02415413). Offen ist allerdings weiterhin die Frage nach der Art der Risikoabschätzung. Am gebräuchlichsten sind die Risikostratifikationen nach dem Modell der Mayo Clinic (Dispenzieri et al., Blood 2008) oder der spanischen Myelomgruppe (Perez-Persona et al., Blood 2007). Hier wäre hinsichtlich der Vielzahl an prognostischen Faktoren (z.B. auch mittels iFISH wie von unserer Gruppe gezeigt; Neben et al., Journal of Clinical Oncology 2013), insbesondere auch im Sinne der Vergleichbarkeit von klinischen Studien, ein Konsens wünschenswert.

Neue Substanzen und Therapieansätze (PD Dr. Marc-Steffen Raab)

In der Therapie des Multiplen Myeloms konnte in den letzten Jahren, neben dem zunehmenden Einsatz der Hochdosistherapie gefolgt von autologer Blutstammzelltransplantation, insbesondere durch neue Substanzen in der

Erstlinien- und Rezidivtherapie eine Verbesserung der Prognose erzielt werden. Auf dem Internationalen Myelomkongress in Rom wurde weitere Ergebnisse hierzu berichtet. Die interessantesten dieser neueren Entwicklungen werden im Folgenden vorgestellt.

Carfilzomib

Carfilzomib ist ein irreversibler Proteasominhibitor der zweiten Generation mit hoher Effektivität und günstigem Nebenwirkungsprofil. In den USA besteht bereits eine Zulassung im Falle eines Rezidives nach mindestens zwei Vortherapien, einschließlich Bortezomib und einem Immunmodulator, sowie Refraktärität gegen die letzte Therapielinie. Die in den letzten Monaten veröffentlichten Daten zu zwei großen Studien bei vorbehandeltem Myelom wurden ausgiebig diskutiert. In der sog. ENDEAVOR-Studie wurde in einem direkten Vergleich der Kombinationen Carfilzomib/Dexamethason mit Bortezomib/Dexamethason eine Verdopplung der Dauer der Krankheitskontrolle beschrieben bei gleichzeitig höherer Rate von Krankheitsansprechen. In der bereits zuvor berichteten ASPIRE-Studie zeigte sich die Kombination von Carfilzomib mit Lenalidomid/Dexamethason der alleinigen Gabe von Lenalidomid/Dexamethason ebenfalls signifikant überlegen. Es ist auf Basis dieser Daten nun zu erwarten, dass auch in Europa diese Substanz in Kürze zugelassen wird. Während die Rate der Nervenschädigungen (Polyneuropathie) im Vergleich zu Bortezomib niedrig war, könnte eine Verschlechterung der Pumpfunktion des Herzens eine seltene, jedoch potentiell gefährliche Nebenwirkung darstellen. Hierzu sind weitere Auswertungen nötig, um diese Patienten frühzeitig zu identifizieren. Auch sind bisher die optimale Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung von Carfilzomib noch Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Panobinostat

Panobinostat ist ein oraler Inhibitor der Histondeacetylasen Klasse I, II und IV, der synergistische Effekte zusammen mit Bortezomib aufweist. Die PANORAMA-1 Studie zeigte, dass diese Substanz in Kombination mit Bortezomib insbesondere bei Patienten, die eine Vortherapie mit Bortezomib hatten, vorteilhaft war. Seit Anfang Oktober ist Panobinostat auch in Deutschland zugelassen und verfügbar. Aktuell

laufen weitere klinische Studien, die Kombinationen mit einer Vielzahl anderer Substanzen untersuchen, wobei die gleichzeitige Gabe mit Carfilzomib in ersten Ergebnissen besonders vielversprechend zu sein scheint.

Daratumumab

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler Anti-CD38-Antikörper gegenüber CD38-exprimierenden Tumorzellen. Bereits in früheren Studien zeigte sich eine hohe Effektivität auch bei stark vorbehandelten Myelompatienten, so dass die Zulassung dieses Antikörpers beantragt ist und für 2016 erwartet wird. Derzeit laufen Untersuchungen zur Kombination von Daratumumab mit weiteren Substanzen, wie Bortezomib, Lenalidomid oder auch Carfilzomib. Es sind derzeit zwei weitere, gegen CD38 gerichtete Antikörper in Entwicklung, die ebenfalls vielversprechende Ergebnisse in allerdings noch früheren Entwicklungsstadien zeigen.

Elotuzumab

Elotuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen SLAMF7, einem Oberflächenmolekül, welches auf > 95% der Myelomzellen und kaum auf gesundem Gewebe exprimiert wird. Ergebnisse der ELOQUENT-2 Studie zeigen nun, dass dieser Antikörper in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason die Dauer des Krankheitsansprechens signifikant verlängern kann bei insgesamt sehr guter Verträglichkeit. Die Zulassung ist beantragt und wird in den nächsten Monaten erwartet. In der multizentrischen GMMG-HD6 Phase III Studie (Leiter der klinischen Prüfung: Professor Dr. Hartmut Goldschmidt Heidelberg) werden in den Zentren der Studiengruppe transplantierbare Patienten bis zu 70 Jahren in Erstlinientherapie mit Bortezomib und Lenalidomid in Kombination mit dem therapeutischen monoklonalen Antikörper Elotuzumab im Rahmen eines Hochdosiskonzepts behandelt. Die Studie rekrutiert Patienten in bis zu 45 Zentren in Deutschland.

Weitere Therapieansätze

Zahlreiche weitere Substanzen befinden sich in entweder frühen Entwicklungsphasen oder sind bereits in großen Zulassungsstudien mit allerdings

noch nicht verfügbaren Ergebnissen, welche eine Anwendung außerhalb von klinischen Studien zulassen.

Aktualisierte Ergebnisse der FIRST Studie bestätigen den Überlebensvorteil für Patienten mit neu diagnostiziertem MM, die mit kontinuierlichem Lenalidomid behandelt werden. Die Langzeittherapie mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason erwies sich im PFS und Gesamtüberleben gegenüber einer zeitlich begrenzten Therapie mit Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) signifikant überlegen.

Ixazomib, ein oraler Proteasominhibitor, wird derzeit in verschiedenen Kombinationen bei allen Krankheitsstadien sowie als Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation erprobt. Erste Daten weisen auf eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit hin, jedoch bleiben die Ergebnisse der großen Studien noch abzuwarten. Diese werden voraussichtlich Ende 2015 berichtet werden.

Ein wichtiges, neues Thema war der Einsatz von sog. Immuncheckpoint-Inhibitoren, wie sie insbesondere bei soliden Tumoren in letzter Zeit zum Einsatz kommen. Dies trifft auch für genetisch modifizierte Immunzellen, sog. CAR-T Zellen zu. Diese beiden völlig neuartigen Therapieformen sind allerdings beim Multiplen Myelom noch relativ wenig untersucht, so dass hier weitere Studienergebnisse abgewartet werden müssen.

Fazit

In der Myelomtherapie konnte dank der Entwicklung und verstärkten Anwendung von neuen Substanzen eine Verbesserung des Überlebens der Patienten erreicht werden. Monoklonale Antikörper erreichen nach Revolutionierung der Lymphomtherapie nun auch in größerem Umfang das Feld des Multiplen Myeloms. Durch Angriffe neuer Zielstrukturen können Patienten mit multiplen Vortherapien weitere Behandlungsoptionen geboten werden. Die Teilnahme an entsprechenden klinischen Studien ist daher essenziell, um die Therapie dieser komplexen

Erkrankung weiter zu entwickeln und Patienten die Aussicht auf langfristige Krankheitskontrolle oder sogar Heilung zu ermöglichen.

Zytogenetische und molekularbiologische Diagnostik (PD Dr. Dirk Hose)

Hinsichtlich der molekularen Charakterisierung beim Multiplen Myelom stellte der 15. internationale Myelom-Workshop in Rom die Momentaufnahme einer Übergangssituation dar. Dieser Stand soll im Folgenden geschildert werden.

Zur molekularen Charakterisierung müssen Myelomzellen zunächst aus dem Zellgemisch der Knochenmarkpunktion aufgereinigt werden (mittels sogenannter CD138-Aufreinigung, nach einer Oberflächeneigenschaft normaler wie maligner Plasmazellen). Untersucht werden soll die **DNA** hinsichtlich Veränderungen der Erbinformation in Myelomzellen sowie die **RNA** und hier vor allem Boten-Ribonukleinsäuren (engl. mRNAs), welche die Baupläne für die Proteine (Eiweiße) in Myelomzellen beinhalten.

Hinsichtlich der Methoden auf DNA-Ebene wird die routinemäßig eingesetzte Interphase Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (**iFISH**) nach wie vor als Standard angesehen. Die iFISH ermöglicht die Untersuchung von Zugewinnen, Deletionen (Verlusten) oder Translokationen (Umlagerungen) von Chromosomen(teilen) in bis zu 15 vor Untersuchung auszuwählenden Regionen, die mit unterschiedlicher Prognose assoziiert sind. Insbesondere Verluste des kurzen Arms von Chromosom 17 (del17p), Zugewinne des langen Arms von Chromosom 1 (1q21) und die Translokation t(4;14) (Neu-Zusammenfügung genetischen Materials dieser Chromosomen) sind mit einer ungünstigen Prognose verbunden.

Im Wesentlichen wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten ist die „array comparative genomische Hybridisierung (**arrayCGH**)“, die mit Hilfe eines so genannten „Chips“ die Untersuchung der zahlenmäßigen Veränderung (mehr oder weniger „Kopien“) der Erbinformation mit hoher Auflösung ermöglicht. Einen zunehmenden Stellenwert nahmen auf dem IMW-Treffen Sequenzierungstechniken ein. Hier kann die „whole exome sequenzierung“ (WES) als experimenteller (nicht jedoch klinisch routinemäßig eingesetzter) Standard angesehen werden.

Veränderung auf RNA-Ebene. Hinsichtlich Methoden auf **RNA-Ebene** (Untersuchung der Veränderung der Genexpression) unterscheidet man im Wesentlichen globale Genexpressionsanalysen (gene expression profiling, GEP) mit sogenannten DNA-Microarrays und die RNA-Sequenzierung, die im Wesentlichen zur GEP vergleichbare Informationen liefert jedoch mit dem Unterschied, auch veränderte Boten- bzw. mRNAs nachweisen zu können.

Worin besteht nun die eingangs beschriebene Übergangssituation? Während in den letzten Jahren hinsichtlich der molekularen Charakterisierung vor allem die Grundlage geschaffen wurde, molekulare Diagnostik in der klinischen Routine einzusetzen und zu reportieren, sowie eine Risikostratifikation durchzuführen, zeichnet sich ab, nunmehr *therapeutische Konsequenzen* hinsichtlich einer zumindest zum Teil personalisierten Medizin ziehen zu können. Diese personalisierten Therapieoptionen sind in Studien zu prüfen.

Hochdosistherapie gefolgt von autologer Blutstammzelltransplantation (Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt)

Auf dem IMW in Rom wurde erneut der Stellenwert der autologen Transplantation in der Myelomtherapie bestätigt. Dies gilt insbesondere für die Primärtherapie und auch nach Einführung der neuen Substanzen wie Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib. Die Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Blutstammzelltransplantation führt insbesondere durch die Einbindung dieser Medikamente zu einer weiteren Verbesserung des Gesamtüberlebens. Auf dem Kongress wurden folgende Fragestellungen diskutiert:

- Frühe versus späte Transplantation. Der optimale Zeitpunkt für eine Transplantation wurde in Studien untersucht. Noch immer gibt es nicht genügend Daten für das Langzeitüberleben und ob eine Transplantation direkt nach der ersten Induktionstherapie oder später nach dem ersten Rezidiv erfolgen sollte. Für eine frühzeitige Hochdosistherapie gefolgt von der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen spricht das Erreichen einer langen Plateauphase, welche meist keine spezifische Myelomtherapie erforderlich macht. Außerdem verhindert eine frühe Transplantation die

klonale Evolution der Myelomklone. Aufgrund der großen genetischen Instabilität beim MM ist der Erfolg (der Therapie) in weniger vorbehandelten Patienten größer.

- Transplantationseignung und mittleres Alter eines Myelompatienten. Stammzelltransplantationen sollten sich nicht ausschließlich am chronologischen Alter des Patienten orientieren. Eine adäquate Patientenselektion sollte Faktoren wie den Allgemeinzustand, Komorbiditäten, den Funktionsstatus (biologisches Alter) und nicht zuletzt das Therapieziel des Patienten einbeziehen. Stammzelltransplantationen sind normalerweise für Patienten unter 65 bis 75 Jahren realisierbar.
- Ergebnisse von klinischen Studien deuten darauf hin, dass die Tiefe der Remission vor einer Transplantation das Transplantationsergebnis beeinflusst, d.h. zu einem verbesserten progressionsfreiem und besserem Gesamtüberleben der Patienten führt. Die Auswertung einer neuen Studie mit Daten von 539 Myelompatienten zeigte jedoch, dass transplantationsgeeignete Patienten, die suboptimal auf ihre initiale Induktionstherapie ansprechen, keine zusätzlichen Therapien erhalten sollten, um das Remissionsniveau zu vertiefen. Diese Patienten sollten ebenfalls eine Transplantation erhalten.
- Optimale Anzahl Zyklen Induktionstherapie? Vier Zyklen Induktionstherapie werden derzeit als Standard gewertet. Sehr gute Ergebnisse werden mit den Induktionsregimen VTD (Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason), VCD (Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason) und VRD (Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason) erzielt.