

Aus der Klinik für Hämatologie und Onkologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Charakterisierung, Diagnostik, Therapie und klinischer Verlauf von Patienten mit  
Plasmazellleukämie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Fischer  
geb. Hauptmann

aus Ludwigsfelde

Datum der Promotion: 07.12.2018

# **Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis.....	2
Zusammenfassung.....	5
Abstract .....	6
Abkürzungsverzeichnis .....	7
1. Einleitung .....	10
1.1 Formen und klinisches Bild der Plasmazelldyskrasien .....	10
1.1.1 Formen der Plasmazelldyskrasien.....	10
1.1.2 Klinisches Bild .....	12
1.2 Diagnosekriterien, Inzidenz und Pathogenese von Plasmazelldyskrasien .....	13
1.2.1 Diagnosekriterien .....	13
1.2.2 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) / Multiples Myelom (MM) .....	15
1.2.3 <i>Smoldering</i> Myelom (SMM).....	16
1.2.4. Plasmozytom .....	16
1.2.5 Osteosklerotisches Myelom .....	16
1.2.6 Pathogenese .....	17
1.3 Stadieneinteilung.....	20
1.4 Therapiekonzepte .....	22
1.4.1 Konventionelle Chemotherapie des MM .....	24
1.4.2 Induktionstherapie und Hochdosis (HD)-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (Auto-SZT).....	24
1.4.3 Allogene SZT .....	25
1.4.4 Erhaltungstherapie.....	25
1.4.5 Rezidivtherapie und neuere Wirkstoffe.....	26
1.4.6 Symptomatische Behandlung.....	28
1.5 Plasmazellleukämie (PZL) als Sonderform des Multiplen Myeloms .....	30
1.5.1 Therapie der Plasmazellleukämie.....	32
2. Fragestellung und Zielsetzung .....	33
3. Methoden.....	34
3.1 Datengewinnung und Patientenkollektiv .....	34
3.2 Statistische Datenanalyse und Auswertung.....	35
3.3 Literaturrecherche .....	35
3.4 Einschränkungen der Studie.....	35

4. Ergebnisse .....	36
4.1 Patientencharakteristika .....	36
4.2 Analysen der Gesamtkohorte .....	42
4.2.1 Alter und Geschlecht .....	43
4.2.2 Gesamtüberleben .....	44
4.2.3 Gesamtüberleben nach Alter .....	46
4.2.4 Gesamtüberleben nach Diagnose .....	47
4.2.5 Gesamtüberleben nach Geschlecht.....	51
4.2.6 Gesamtüberleben nach Therapieansprechen der Gesamtkohorte.....	52
4.2.7 Monoklonales Immunglobulin .....	53
4.2.8 Molekularzytogenetik.....	53
4.2.9 Plasmazellen.....	54
4.2.10 Osteolysen .....	55
4.2.11 Laborcharakteristiken bei Diagnosestellung .....	56
4.2.12 Todesursachen .....	58
4.3 Patientencharakteristika differenziert nach primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL- bzw. MM- Kohorte.....	59
4.4 Analysen zur primären PZL-Kohorte.....	60
4.4.1 Kaplan-Meier-Überlebensanalysen zur primären PZL-Kohorte.....	61
4.5 Analysen zur MM-Kohorte bzw. zur sekundären PZL-Kohorte.....	66
4.5.1 Kaplan-Meier-Überlebensanalysen zur MM-Kohorte (bis zum Zeitpunkt der leukämischen Ausschwemmung) .....	66
4.5.2 Kaplan-Meier-Überlebensanalysen zur sekundären PZL-Kohorte .....	71
ab der leukämischen Ausschwemmung (ohne MM-Vortherapie) .....	71
4.6 Analysen zu Therapie-Regimen und Therapie-Ansprechen bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte (nach leukämischer Ausschwemmung/ohne MM-Vortherapie) .....	77
4.6.1 Therapie-Regime bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte.....	77
4.6.2 Analysen zum Gesamtüberleben nach Typ der Ersttherapie bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte.....	77
4.6.3 Analysen zum Gesamtüberleben nach Typ der Chemotherapie (konventionelle Chemotherapie vs. <i>Immunomodulatory Drugs (IMiDs)</i> vs. Neu/Velcade) bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte.....	79

4.6.4 Analysen zum Gesamtüberleben nach Typ der Therapie im Gesamttherapieverlauf (SZT vs. alleiniger Chemotherapie)	
bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte.....	80
4.6.5 Analysen zum Gesamtüberleben nach Best Response im Gesamttherapieverlauf	
bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte.....	82
5. Diskussion .....	84
6. Literaturverzeichnis.....	97
7. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	120
8. Eidesstattliche Versicherung.....	124
9. Lebenslauf.....	125
10. Danksagung.....	126

## Zusammenfassung

Die Plasmazellleukämie (PZL) ist eine seltene, aber sehr aggressive Plasmazelldyskrasie. Sie ist gekennzeichnet durch einen erhöhten Prozentsatz ( $>20\%$ ) und eine absolute Anzahl ( $>2 \times 10^9/l$ ) von Plasmazellen im peripheren Blut. Als primär klassifiziert werden Plasmazellleukämien ohne Nachweis von einem früheren Multiplen Myelom (MM) und als sekundär solche, welche ein rezidiertes oder refraktäres MM in Form einer leukämischen Ausschwemmung zeigen. Aus biologischer Sicht sind daher das MM, die primäre sowie die sekundäre PZL verschieden. Die primäre PZL stellt von Anfang an eine eindeutige Einheit dar, während die sekundäre PZL gekennzeichnet ist durch eine mehrstufige Akkumulation von Merkmalen, hervorgehend aus fortgeschrittenem, rezidiertem oder refraktärem MM. Aus heutiger Sicht ist die Erkrankung einer Plasmazellleukämie mit einer kurzen Remission und einer schlechten Prognose verbunden. Grundsätzlich ist daher ein detailliertes Verständnis über Pathogenese, Inzidenz und Verlauf einer Plasmazellleukämie für erfolgreiche Therapien notwendig. Bisherige Studien haben gezeigt, dass die Einführung von Autologer- bzw. Allogener-Stammzelltransplantation (Auto-, Allo-SZT) und Bortezomib-basierter Therapie, sowie Agentien wie Lenalidomid, das Gesamtüberleben (*Overall Survival-OS*) signifikant verlängern können.

In der vorliegenden Arbeit analysieren wir retrospektiv Daten von 54 Patienten aus 6 Zentren, welche im Zeitraum von 1995 bis 2012 an einer Plasmazellleukämie erkrankten und behandelt wurden. Diese Patienten präsentierten sich in unterschiedlichen Stadien und mit verschiedenen Vortherapien. Es war möglich, eine breite Auswahl an verschiedenen Patientencharakteristika zu erfassen und deren Einfluss auf Langzeitergebnisse zu untersuchen. Trotz einiger Anzeichen für eine moderate Verbesserung des *OS* mit einer Plasmazellleukämie in der letzten Dekade haben wir eine im Vergleich zu MM-Patienten immer noch schlechtere Prognose bestätigt. Die vorliegende Studie zeigt, dass die Durchführung einer Stammzelltransplantation zu einer signifikanten Verbesserung des *OS* gegenüber konventioneller Chemotherapie führt. Die Studie zeigt aber auch, dass auf die Durchführung einer konventionellen Chemotherapie nicht verzichtet werden kann. Die zukünftige Entwicklung weiterer Wirkstoffe und die Identifizierung therapeutisch prädiktiver Biomarker werden voraussichtlich zu einer individuelleren gezielten Behandlung führen, die Wirksamkeit erhöhen und die Toxizität minimieren. Nichtsdestotrotz besteht die dringende Notwendigkeit von prospektiven, multizentrischen Studien mit dem Ziel einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse und des Überlebens der Patienten.

## **Abstract**

Plasma cell leukemia (PCL) is a rare, yet very aggressive plasma cell dyscrasia. It is characterized by an increased percentage ( $> 20\%$ ) and an absolute number ( $> 2 \times 10^9 / l$ ) of plasma cells in the peripheral blood. PCL without evidence of prior multiple myeloma (MM) are classified as primary, while prior recurrent or refractory MM in the form of a leukemic blood panel are classified as secondary. Thus, from a biological point of view, MM, primary PCL and secondary PCL are different entities. Primary PCL denotes a clearly defined disease pattern from the very outset, whereas secondary PCL is characterized by a multilevel accumulation of features, resulting from advanced, recurrent or refractory MM.

From the current perspective, plasma cell leukemia is associated with a short remission and portends a dismal prognosis. Therefore, a detailed understanding of the pathogenesis, incidence and progression of plasma cell leukemia is essential for successful therapies. Previous studies have shown that the introduction of autologous- or allogeneic-stem cell transplantation (auto-, allo-SCT) and Bortezomib-based therapy as well as agents such as Lenalidomide can significantly extend overall survival (OS).

In this study, we retrospectively analyze data of 54 patients from 6 centers, who were affected and treated with plasma cell leukemia in the period from 1995 to 2012. These patients presented themselves in different stages and with varied pre-therapies. It was possible to record a wide range of different patient characteristics and to examine their influence on long-term results. Despite some indications towards a moderate improvement in the OS within the last decade with plasma cell leukemia, we confirmed a still worse prognosis as compared to MM patients. The present study shows that carrying out a stem cell transplant leads to a significant improvement in the OS compared to conventional chemotherapy. The study also shows that the use of conventional chemotherapy can not be dispensed with. Future developments of additional agents as well as the identification of therapeutically predictive biomarkers is expected to lead to a more personalized targeted treatment that increases efficacy and minimizes toxicity. Nevertheless, there is an urgent need for prospective, multicentric studies which aim towards improving treatment outcomes and the survival of these patients.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation, <i>Allogeneic stem cell transplantation</i>
Auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation, <i>Autologous stem cell transplantation</i>
BBR	Bortezomib basierte Regime
BCL1-Gen	<i>B-cell-lymphoma-protein-Gen</i>
BCNU	Carmustine (Bis-Chlorethyl-NitrosoUrea)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CA	Chromosomale Aberrationen
CAD	Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
Chemo.	Chemotherapie
CR	<i>Complete Remission</i>
CRAB	Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen, <i>Hyper calcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions</i>
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
del	Deletion
Diff. BB	Differentialblutbild
EBMT	<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>
EDV	Elektronische Daten Verarbeitung
EKG	Elektrokardiogramm
FGFR3	<i>Fibroblast-Growth-Factor-Receptor 3</i>
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
FLC-Ratio	Freies Leichtketten Verhältnis, <i>Free light chain Ratio</i>
GC $\beta$ -Zelle	<i>Germinal center</i>
GvHD	<i>Graft versus Host Disease</i>
GvM	<i>Graft versus Myeloma</i>
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin

HD	Hochdosis
HDAC	Histon Deacetylase Hemmer
HMCL	<i>Human Myeloma Cell Line</i>
Ig	Immunglobulin
IgH	Immunglobulin Schwereketten
IL	Interleukin
IMiDs	<i>Immunomodulatory Drugs</i>
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
Ind.	Induktionstherapie
ISS	Internationales <i>Staging</i> -System
KI	Konfidenzintervall
KM	Knochenmark
L	Lenalidomid
LK	Leichtketten
LDH	Laktatdehydrogenase
M	Melphalan
Max	Maximum
MDE	<i>Myeloma Defining Events</i>
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
Min	Minimum
MM	Multiple Myelom, <i>Multiple Myeloma</i>
MoAb	Monoklonale Antikörper
MR	<i>Minor Response</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NF- $\kappa$ B	<i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells</i>
NHL	Non-Hodgking Lymphom
n.b.	nicht bekannt
OS	<i>Overall survival</i> =Gesamtüberleben
PAD	Bortezomib, Adriamycin, Dexamethason
PCL	<i>Plasma cell leukemia</i>
PCLI	<i>Plasma cell-labeling-Index</i>
PD	<i>Progressive Disease</i>
PET-CT	Positronen Emission Tomographie



PFS	<i>Progression-free-survival</i> = Progressionsfreies Überleben
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient, Hautläsionen
PR	<i>Partial Response</i>
PZL	Plasmazelleukämie
R	Revlemid®
R-ISS	<i>Revised-International Staging-System</i>
sCR	<i>Stringent Complete Remission</i>
SD	<i>Stable Disease</i>
s.o.	siehe oben
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SRE	<i>Skeletal related events</i>
SMM	<i>Smoldering Myelom</i>
SZT	Stammzelltransplantation
T	Thalidomid
t	Translation
TNF	Tumornekrosefaktor
TRM	Therapie bedingte Mortalität ( <i>Therapy related mortality</i> )
V	Velcade®
VBAP	Vincristin, Adriamycin, Prednison
VCD	Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason
VGPR	<i>Very Good Partial Response</i>
vs.	<i>versus</i>
VTD	Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason
WHO	<i>World Health Organisation</i> (Weltgesundheitsorganisation)

# **1. Einleitung**

Den menschlichen Organismus vor fremden Stoffen, krankmachenden Mikroorganismen, Toxinen und Tumoren zu schützen, ist die Aufgabe des hoch differenzierten menschlichen Immunsystems. Eine hohe Zahl an spezialisierten Organen, Geweben, Zellen und Molekülen ist für die Funktion und Aufrechterhaltung des Immunsystems verantwortlich. Plasmazellen tragen maßgebend durch die Produktion spezifischer Antikörper zur humoralen Immunität bei (Ahmed und Gray, 1996).

Plasmazellen können aber auch an der Entstehung von Allergien (Radbruch et al., 2006), Autoimmunerkrankungen (Tan, 1991), malignen Erkrankungen wie z.B. Multiplem Myelom (O'Conner et al., 2003) und Plasmazellleukämie beteiligt sein. Grundsätzlich für den Einsatz erfolgreicher Therapien gegen Neoplasien des lymphatischen Gewebes ist ein detailliertes Verständnis über Pathogenese, Inzidenz und Verlauf dieser Erkrankungen.

Diese Arbeit gibt zunächst einen Überblick über Plasmazelldyskrasien und die Erkrankung der Plasmazellleukämie. Die Ergebnisse der Untersuchung werden abschließend dargelegt und diskutiert.

## **1.1 Formen und klinisches Bild der Plasmazelldyskrasien**

### **1.1.1 Formen der Plasmazelldyskrasien**

Plasmazelldyskrasien gehören zu den malignen klonalen Neoplasien des lymphatischen Systems, die von den B-Lymphozyten ihren Ausgang nehmen. Sie werden in die Gruppe der Non-Hodgkin Lymphome (NHL) eingeordnet. Hierzu zählen folgende Erkrankungen: Immunglobulin-Ablagerungskrankheiten, Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), Multiples Myelom (MM) und seine Formen: solitäres Plasmozytom (medullär/extramedullär), symptomatisches/asymptomatisches Myelom, asekretorisches Myelom, indolentes Myelom und Plasmazellleukämie.

Plasmazeldyskrasien sind durch die Folgen einer Akkumulation eines Plasmazellklons gekennzeichnet, welcher in der Regel das Knochenmark (KM) infiltriert und ein komplettes oder inkomplettes monoklonales funktionsuntüchtiges Immunglobulin (Ig) produziert (Goldschmidt und Cremer, 2002).

Das monoklonale Ig kann den Klassen IgG, IgA, IgD, IgE, IgM oder deren Immunglobulin-Leicht- und –Schwerketten (Bence-Jones-Typ) zugeordnet werden und ist als „Paraprotein“ (=monoklonales Protein) bzw. M-Gradient im Serum und/oder Urin nachweisbar. Diese Infiltration verursacht eine Hemmung der Blutzellbildung und über eine Aktivierung der Osteoklasten eine Zerstörung des Knochens. Das Immunsystem ist weniger leistungsfähig, es kommt zu einer Immundysregulation.

Tabelle 1 gibt die aktuelle Klassifikation der Plasmazellneoplasien durch die World Health Organisation (WHO) wieder (Swerdlow, 2008) und Tabelle 2 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Immunglobulin-Subtypen.

<b>Monoklonale Gammopathie Unbestimmter Signifikanz (MGUS)</b>	
<b>Multipl. Plasmazellmyelom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatisches Multipl. Myelom</li> <li>• Asymptomatisches (« <i>smoldering</i> ») Myelom</li> <li>• Asekretorisches Myelom</li> <li>• Plasmazelleukämie</li> </ul>
<b>Plasmozytom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solitäres Plasmozytom des Skeletts</li> <li>• Solitäres extramedulläres Plasmozytom</li> </ul>
<b>Immunglobulin-Ablagerungskrankheiten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Amyloidose</li> <li>• Systemische Leicht- und Schwerkettenablagerungskrankheit</li> <li>• Osteosklerotisches Myelom (POEMS)</li> </ul>

**Tabelle 1:** Plasmazellneoplasien

Subtyp	Häufigkeit
IgG Kappa	34%
IgG Lambda	18%
IgA Kappa	13%
IgA Lambda	8%
IgD (Kappa und Lambda)	Ca.1%
IgM (Kappa und Lambda)	Ca.0,5%
Kappa Leichtketten	9%
Lambda Leichtketten	7%
Biklonales Myelom	2%
Asekretorisches	7%

**Tabelle 2:** Häufigkeit der verschiedenen Subtypen

(Knop S. Kompetenznetz Maligne Lymphome: Einteilung des multiplen Myeloms. URL: <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/MultipleMyelome/Einteilung.jsp>. (Zugriffsdatum:08.02.2012))

### **1.1.2 Klinisches Bild**

Die Erkrankung wird im frühen Krankheitsstadium häufig nicht diagnostiziert, weil das klinische Bild sehr unspezifisch ist. Hinweise auf eine Diagnose können eine Anämie, eine stark beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit oder ein M-Gradient in der Serum-Eiweißelektrophorese geben. Erst im fortgeschrittenen Stadium tritt eine typische klinische Symptomatik in Erscheinung, wie z.B. Knochenschmerzen. Aufgrund von Osteolysen werden auch häufig pathologische Frakturen beobachtet. Infolge einer Anämie treten Müdigkeit und Leistungsminderung auf. Durch sekundären Antikörpermangel oder einer Leuko- bzw. Neutropenie lässt sich eine erhöhte Infektanfälligkeit erklären (Kyle et al., 2003). Eher seltener treten Symptome einer Niereninsuffizienz, einer Hyperkalzämie, eines Hyperviskositätssyndroms oder einer peripheren Neuropathie auf (Eleutherakis-Papaiakovou et al., 2007).

## 1.2 Diagnosekriterien, Inzidenz und Pathogenese von Plasmazell-dyskrasien

### 1.2.1 Diagnosekriterien

Die Diagnosekriterien der International Myeloma Working Group werden derzeit verwendet, um die verschiedenen Plasmazell-dyskrasien zu unterscheiden (Tabelle 3).

Diagnose	Multiples Myelom (symptomatisches bzw. Behandlungsbedürftiges MM)	Smoldering Myelom (asymptomatisches MM)	MGUS	Solitäres Plasmozytom	Plasma- zell- leukämie (PZL)
<b>Kriterien</b>					
<b>klonale Plasmazelle im KM</b>	≥ 10% <i>und</i> durch Biopsie nachgewiesenes Knochen- oder extramedulläres Plasmozytom	≥ 10% - < 60% <i>und/oder</i>	≤ 10% <i>und</i>	≤ 10% <i>und</i>	
<b>monoklonales Protein im Serum</b>	nachweisbar <i>und/oder</i>	≥ 30g/l	≤ 30g/l	nicht nachweisbar <i>und</i>	
<b>monoklonales Protein im Urin</b>	nachweisbar <i>und</i>	≥ 500mg/24h <i>und</i>	<i>und</i>	nicht nachweisbar <i>und</i>	
<b>Endorganschäden (CRAB-Kriterien)</b>	mindestens eins der folgenden vier  • <b>Hyperkalzämie</b> (Konzentration im Serum > 11mg/dl oder 0,25 mmol/L über dem Normwert)  • <b>Niereninsuffizienz</b> (Kreatinin >2 mg/dl oder Kreatinin Clearance < 40 ml/min)	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar <i>und</i>	

Diagnose	Multiples Myelom (symptomatisches bzw. Behandlungsbedürftiges MM)	Smoldering Myelom (asymptomatisches MM)	MGUS	Solitäres Plasmozytom	Plasma- zell- leukämie (PZL)
<b>Endorganschäden (CRAB-Kriterien)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Anämie</b> (Hämoglobinkonzentration &lt;10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert)</li> <li>•<b>Knochenerkrankung</b> (eine oder mehrere Osteolysen nachgewiesen durch Projektionsradiographie, CT oder PET-CT)</li> </ul>				
<b>Behandlungs- indikationen:</b>	<p>Biomarker (mindestens ein Biomarker nachweisbar): = <b>Myelome defining Events (MDEs)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der <b>klonalen Plasmazellen</b> im Knochenmark <math>\geq 60\%</math></li> <li>- <b>freie Leichtketten</b> k/l-Ratio &gt;100</li> <li>- Mehr als eine fokale Läsion im MRT &gt; 5mm</li> <li>- Organ-AL-Amyloidose,</li> <li>- <b>Immundefizienz</b> (z.B. &gt; 2 Infekt Episoden)</li> <li>-erhöhte <b>Plasmaviskosität</b></li> </ul>	<p>Biomarker nicht nachweisbar, therapiebedürftig bei Vorhandensein von Biomarkern oder Hochrisiko-Patienten</p>		<p>Singuläre Osteolyse (evtl. mit Weichteiltumor), bioptisch gesicherte klonale Plasmazellen</p>	<p><math>\geq 2 \times 10^9/l</math> klonale Plasmazellen im Blut <i>und/oder</i> <math>\geq 20\%</math> Plasmazellen im Diff.BB</p>

**Tabelle 3:** Diagnostische Kriterien (IMWG, 2014; Rajkumar et al., 2014)

(Legende: Endorganschäden=CRAB-Kriterien: Hyperkalzämie und/oder Niereninsuffizienz und/oder Anämie und/oder osteolytische oder diffuse Knochendestruktionen)

(URL: <http://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/multiples-myelom-plasmazytom-morbus-kahler/therapieindikation.html>) (Zugriffsdatum: 12.04.2016)

Zusammenfassend zeigt folgende Tabelle die diagnostische Vorgehensweise:

<b>Diagnostik:</b>	
	Anamnese und körperliche Untersuchung
	Blutbild und Differentialblutbild (Blutausstrich)
	Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin, CRP, BSG, LDH, Albumin, Calcium, Kreatinin, Elektrolyte
	Quantitative Immunglobulinbestimmung
	Serum Freie-Leicht-Ketten-Assay: FLC-Ratio
	Serumproteinelektrophorese, Immunofixation
	24h-Sammelurin: Eiweißgesamtmenge, Elektrophorese, Immunofixation
	Knochenmarkaspiration: Zytologie, Histologie, Immunhistochemie
	Durchflusszytometrie: FISH, PCLI
	Multi-Slice-CT, MRT, PET-CT
	Nierenfunktion, EKG, Echokardiographie, Lungenfunktion

**Tabelle 4:** Diagnoseparameter modifiziert nach Katzel et al., 2007

(FLC-Ratio: separate Identifizierung des kappa und lambda-Anteils, Berechnung der kappa/lambda-Ratio für das betroffene Immunglobulin)

(PCLI: Plasmacell-Labeling-Index: Proliferative Aktivität von neoplastischen Plasmazellen)

### **1.2.2 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) /**

#### **Multiples Myelom (MM)**

Für die Entwicklung eines MM gilt als gesicherte „Präkanzerose“ eine MGUS. Die MGUS zeigt mit zunehmendem Alter eine steigende Inzidenz, sie liegt in Europa und in den USA in der Altersgruppe der 75-84-jährigen bei 23% (Kyle, 1997). Aber zu einer Progression bis hin zum MM kommt es in der Mehrheit der Fälle nicht. (Steingrimsdottir et al., 2007; Ogmundsdottir et al., 2002). Von der Detektion einer MGUS bis zur Umwandlung in ein MM dauert es im Mittelmaß zehn Jahre (Kyle, 1997; Steingrimsdottir et al., 2007; Kyle und Rajkumar, 2007).

Das MM macht bei einer Inzidenz von 3-4 Neuerkrankungen im Jahr pro 100.000 Einwohner etwa 1% aller malignen Erkrankungen aus. Unter den lymphoproliferativen Erkrankungen des Knochenmarks ist das MM mit 42% der häufigste B-Zell-Tumor (Bartl und Wilmanns, 2000).

Männer sind zweimal häufiger als Frauen betroffen. Die Erkrankung kommt vorwiegend bei älteren Menschen vor und hat einen Altersgipfel zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt.

Im Schnitt sind etwa 2% der Patienten jünger als 40 Jahre, wogegen aber 75% der Patienten über 60 Jahre alt sind (Berger et al., 2006). Die Diagnose eines MM wird in den der schwarzen Bevölkerung der USA etwa doppelt so häufig gestellt als in den weißen Bevölkerungsschichten (Malpas et al., 1998).

### **1.2.3 Smoldering Myelom (SMM)**

Die Diagnosekriterien eines MM erfüllt das *smoldering* Myelom (schwelendes Myelom). Es bleibt über Jahre stabil. Die Intention einer Chemotherapie besteht erst bei Hochrisiko SMM-Patienten, das meint das Vorhandensein von Biomarkern.

Der Anteil der Patienten mit SMM liegt bei 2% der multiplen Myelome (Draube et al., 1999). Ein symptomatisches MM besteht bei circa 87% der Patienten nach zehn Jahren (Kyle und Rajkumar, 2007).

### **1.2.4. Plasmozytom**

Eine solitäre, meist auch primär extramedulläre Manifestation, ohne erkennbare Knochenmarkinfiltration wird als Plasmozytom bezeichnet.

In dieser Gruppe werden zwei Formen unterschieden, das extramedulläre Plasmozytom und das solitäre Knochenplasmozytom. Bei beiden Formen zeigen sich keine systemischen Krankheitszeichen. 50% bis 80% der erkrankten Patienten haben eine Überlebensrate von 10 Jahren. Plasmozytome werden als Vorstufen eines MM gewertet, erfordern jedoch keine systemische Therapie (Weber, 2005).

### **1.2.5 Osteosklerotisches Myelom**

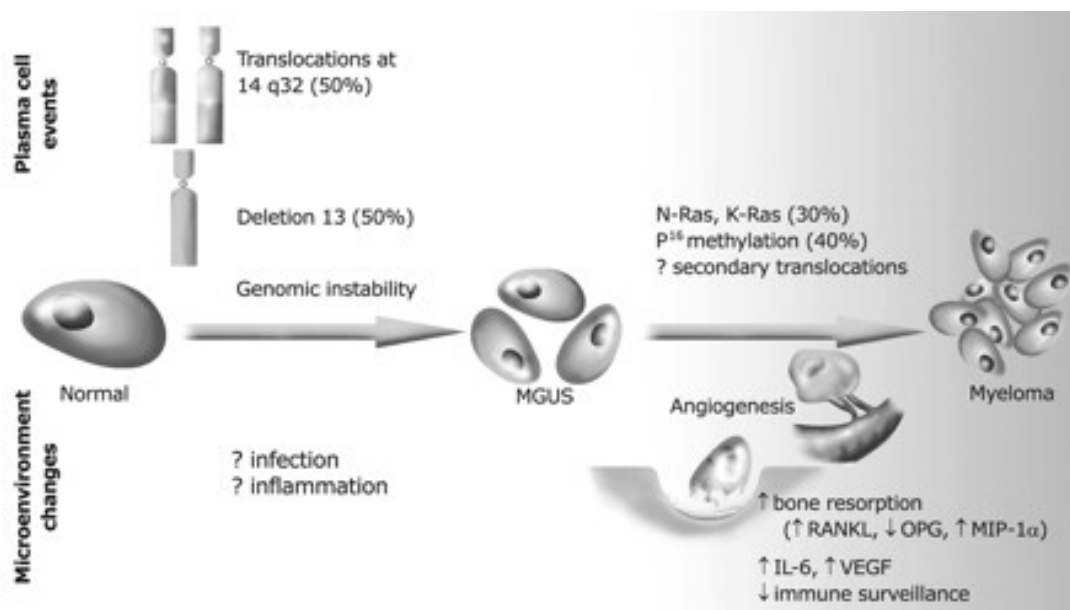
Diese Variante des MM ist durch osteosklerotische Läsionen in Verbindung mit einer Polyneuropathie gekennzeichnet und repräsentiert weniger als 1% der Myelome (Kelly et al., 1993).



## 1.2.6 Pathogenese

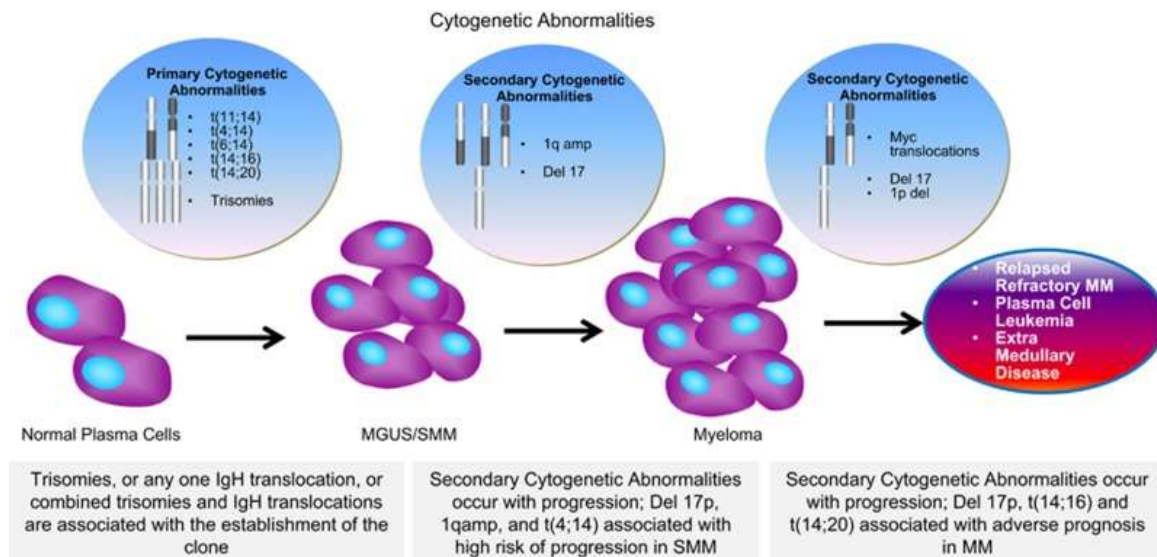
Trotz intensiver Forschungsmaßnahmen sind die Ursachen für die Entstehung von Plasmazeldyskrasien bis heute nicht vollständig geklärt. Die krankhafte Veränderung der genetischen Information einer Zelle steht meist am Anfang. Ursachen dieser Veränderung können eine genetische Prädisposition, ein geschwächtes Immunsystem, eine chronische Entzündung, oder auch Kontakte mit Schwermetallen, Lösungsmittel, Pestiziden oder radioaktiver Strahlung sein (Eriksson et al., 1992; Lynch et al., 2001); (Iwanga et al., 2009).

So können bei 30% bis 50% der Patienten mit Multiplem Myelom klonale Chromosomenveränderungen nachgewiesen werden (Bommert et al., 2006; Sawyer et al., 1995; Erikson und Karlsson, 1992; Preston et al., 1994; Shimizu et al., 1990; Gould et al., 1988; Dewald et al., 1985). Mögliche molekulare Ereignisse in der Onkogenese des MM werden in Abbildung 1 und 2 dargestellt.



**Abbildung 1:** Pathogenese des Multiplen Myeloms

(Kenneth C. Anderson Controversies and Updates in Multiple Myeloma: New Insights into Therapeutic Targets in Myeloma *Hematology* 2011 2011:184-190)



**Abbildung 2:** Zytogenetische Anomalien

(Blood Cancer J. 2015 Oct; 5(10): e365, Published online 2015 Oct 30, Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice, A M Rajan and S V Rajkumar)

Grundsätzlich unterteilen sich anhand der Zytogenetik hyperdiploide Tumore (mehrere Chromosomen sind vermehrt vorhanden) und hypodiploide Tumore (Chromosomenteile sind verschwunden oder verschoben). Die erste Gruppe zeichnet sich durch eine günstige Prognose aus und charakterisiert sich durch gehäufte Trisomien der Chromosomen 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 und 21, sowie Verluste der Chromosomen 2, 8, 13, 14 und Y (Cigudosa et al.; 1994 Calasanz et al., 1997; Seong et al., 1998; Smadja et al., 1998).

Die hypodiploide Gruppe weist Translokationen mit Beteiligung der Immunglobulin-Schwerketten (IgH) - Locus (Bande 14q32) auf. Diese Chromosomenanomalien werden mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Ross et al., 2012; Munshi et al., 2011; Avet-Loiseau et al., 2013; Rajkumar, 2012).

Des Weiteren zeigen sie Aberrationen, die den Bereich des BCL1-Gens (11q13) oder den langen Arm des Chromosom 1 betreffen. Die häufigsten IGH-Translokationen werden in Tabelle 5 dargestellt.

<b>Translokation</b>	<b>beteiligte Gene</b>	<b>Häufigkeit</b>
t(11;14)(q13;q32)	CCND1	20%
t(4;14)(p16;q32)	FGFR3	15%
t(14;16)(q32;q23)	MAF	3%
t(6;14)(p21;q32)	CCND3	2%
t(14;20)(q32;q12)	MAFB	1%

**Tabelle 5:** häufige IGH- Translokationen bei Plasmazellerkrankungen

(Fonseca et al.: International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review, Leukemia 2009 Dec, 23(12):2210-2221)

(Nikhil et al.: Genomics in Multiple Myeloma, Clinical Cancer Research 2011; 17:1234-1242)

### 1.3 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des MM geht auf Durie und Salmon zurück und ist in Tabelle 6 aufgeführt (Durie und Salmon, 1975). Dieses System beruht vorwiegend auf klinisch relevanten Symptomen. Bei Erstellung der Erstdiagnose ist ein vollständiges Ausgangs-Staging obligat, da eine zuverlässige Stadieneinteilung von therapeutischer und hoher prognostischer Relevanz ist.

Leider lassen sich einzelne Parameter wie zum Beispiel der Schweregrad der Knochenläsionen nicht klar definieren, so kann es zu unterschiedlichen Interpretationen der Knochenbefunde bezüglich des Stadiums kommen.

<b>Stadium I</b>
Hb > 10 g/dl; IgG < 5 g/dl; IgA < 3 g/dl; normaler Kalziumwert; Ausscheidung des monoklonalen Proteins < 4 g/24h; Keine ausgeprägten Osteolysen oder Osteoporose
<b>Stadium II</b>
weder I noch III
<b>Stadium III</b>
Eines der folgenden Merkmale: Hb < 8,5 g/dl; IgG > 7g/dl; IgA > 5g/dl; Kalziumwert über 12 mg/dl; Ausscheidung des monoklonalen Proteins > 12 g/24h; ausgeprägte (>3) Osteolysen
<b>A normale oder gering eingeschränkte Nierenfunktion: Serum-Kreatinin &lt;2,0mg/dl (&lt;177µmol/l)</b>
<b>B eingeschränkte Nierenfunktion: Serum-Kreatinin &gt;2,0mg/dl (&gt;177µmol/l)</b>

**Tabelle 6:** Stadieneinteilung des multiplen Myeloms (verändert nach Durie und Salmon, 1975)

Das *International Staging-System (ISS)* (Tabelle 7) der Internationalen *Myeloma Working Group* ist ein weiteres *Staging-System* für das MM (Greipp et al., 2005). Dieses wurden 2015 von Palumbo et al. ergänzt auf die sogenannten *revised ISS (R-ISS)*. Diese beruht auf der Integration der *ISS* Prognosefaktoren (Serumkonzentration des Albumins und des  $\beta$ 2-Mikroglobulins) mit erhöhter LDH und ungünstiger Zytogenetik.

Es lassen sich 3 Gruppen definieren:

Stadium	Laborwerte	5-Jahres-Überlebensrate
<b>R-ISS Stadium I</b>	Serum-β2-Mikroglobulin <3,5mg/l und Serum-Albumin ≥3,5g/dl, Nicht-Hochrisiko-CA, normale LDH Werte, ISS I	80%
<b>R-ISS Stadium II</b>	Serum-β2-Mikroglobulin und Serum-Albumin die nicht I oder II CA und LDH die nicht I oder III sind, ISS II	60%
<b>R-ISS Stadium III</b>	Serum-β2-Mikroglobulin >5,5mg/l, Hochrisiko CA oder hohe LDH-Werte, ISS III	40%

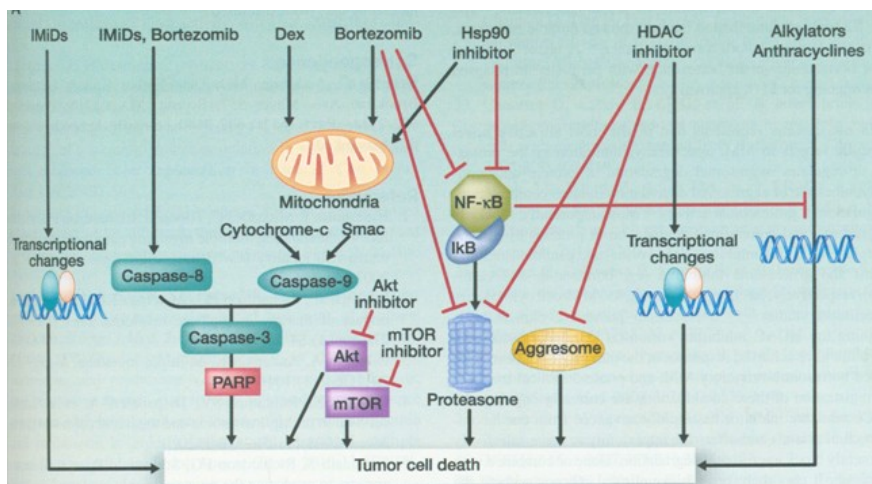
**Tabelle 7:** Staging-System für das multiple Myelom, R-ISS-Stadieneinteilung (Palumbo A et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33(26):2863-9.)

CA: Chromosomale Aberration; Nicht-Hochrisiko-CA: Fehlen von CA; Hochrisiko CA: del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16), t(14;20)

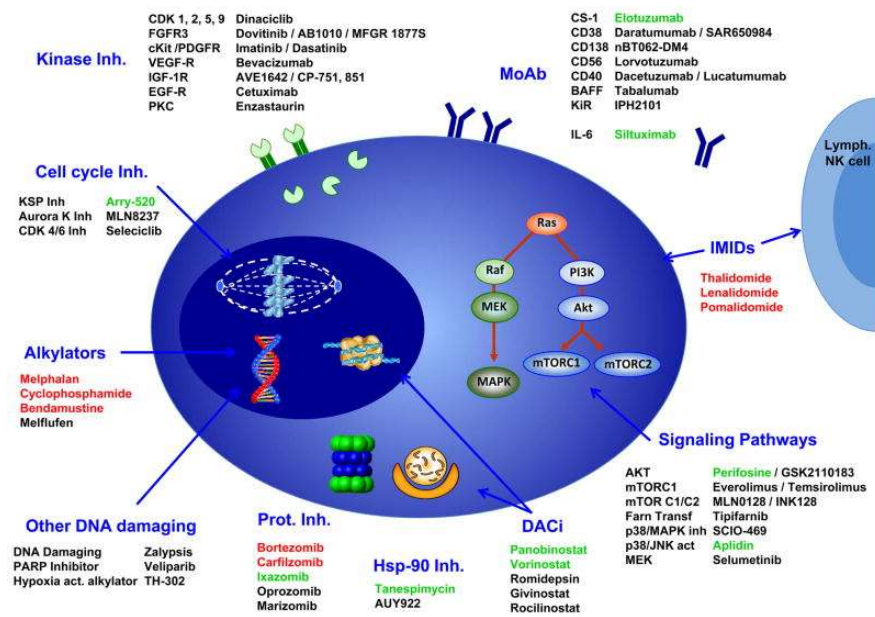
## 1.4 Therapiekonzepte

Die Therapie der Plasmazeldyskrasien gestaltet sich multimodal und basiert auf folgenden Maßnahmen:

- konventionelle Chemotherapie
- Stammzell-/ Knochenmarktransplantation (SZT)
- *IMiDs* (*Immunomodulatory Drugs*): Thalidomid-, Lenalidomid-, Pomalidomidtherapie
- „Neue Substanzen“, z.B. andere Proteasom Inhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Opozomib, Marizomib, Delanzomib), HDAC-Inhibitor: Histon Deacetylase-Hemmer (Panobinostat), usw.
- Antikörper-Immuntherapie: Elotuzumab, Daratumumab, u.a.



**Abbildung 3:** Überblick der Therapieansätze (Kenneth C. Anderson, *Controversies and Updates in Multiple Myeloma: New Insights into Therapeutic Targets in Myeloma*, Hematology 2011;184-190)



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung der Hauptziele in der Plasmazelle des MM und getestete Medikamente (Ocio et al., 2014. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukaemia* ;28(3):525-542)

Die wichtigste Modalität stellt die Chemo- und Autologe Stammzelltransplantations-Therapie dar, die bereits bei asymptomatischen Hoch-Risiko-Patienten begonnen werden sollte (Mateos et al., 2013; Rajkumer et al., 2014). Ebenso wird die Indikation zum Therapiebeginn an das Vorhandensein von CRAB-Kriterien sowie MDEs (*Myeloma defining Events*) gebunden.

Leider muss jedoch davon ausgegangen werden, dass die Mehrzahl der Patienten sowohl nach konventioneller Chemotherapie als auch nach SZT und dem Einsatz „neuer Substanzen“ ein Rezidiv der Myelom Erkrankung erleiden wird.

Die symptomatische Behandlung erfolgt mittels Analgetika, Radiotherapie, Bisphosphonate und chirurgischer Intervention.

Eine gesicherte Möglichkeit einer kurativen Therapie gibt es bis heute nicht.

Keine Therapiebedürftigkeit besteht bei der Vorstufe eines MGUS und Nicht-Hochrisiko SMM. Asymptomatische Patienten sollten engmaschig alle 1-3 Monate überwacht werden.

### **1.4.1 Konventionelle Chemotherapie des MM**

Eine konventionelle Therapie wird eingeleitet bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie mit Auto-SZT nicht in Frage kommen (Engelhardt et al., 2010). Das Ziel ist hierbei eine Symptomlinderung, die Lebensverlängerung und die Verlangsamung einer Progression der Erkrankung (Alexanian et al., 1969).

Die Kombination von Melphalan und Prednisolon (MP) war das gängigste Schema und wurde bereits Ende der sechziger Jahre durch Alexanian et al. eingeführt (Alexanian et al., 1969).

Diese Kombination wird derzeit mit Bortezomib oder Thalidomid oder Lenalidomid/Dexamethason ergänzt (San Miguel et al., 2008). Die *FIRST*-Studie hat hierbei eine Überlegenheit von Lenalidomid plus Dexamethason in Bezug auf das *PFS* gegenüber Melphalan plus Prednisolon plus Dexamethason gezeigt (Benboubker et al., 2014).

Alternativ beinhalten andere Chemotherapie-Schemata Alkylanzien wie Cyclophosphamid, Bendamustin oder Interferon-alpha (Khoo et al., 2011; Ludwig et al., 2013; Mateos et al., 2015)

Des Weiteren werden Polychemotherapie- Schemata angewendet, die unterschiedliche Kombinationen von Alkylanzien, Anthrazyklinen, Vincristin, Etoposid und gelegentlich Platinderivaten beinhalten. Nachteile sind die ausgeprägte Immunsuppression und die Myelotoxizität.

### **1.4.2 Induktionstherapie und Hochdosis (HD)-Chemotherapie mit autologer**

#### **Stammzelltransplantation (Auto-SZT)**

Das Prinzip der Hochdosistherapie ist, den Patienten eine möglichst hohe Dosis eines Chemotherapeutikums ohne Rücksicht auf die Myelotoxizität zu verabreichen. Darauf folgt eine irreversible Zerstörung des hämatopoetischen Systems, welcher durch die anschließende Gabe körpereigener (autologer) Blutstammzellen begegnet wird.

Begonnen wird hierbei mit einer Induktionstherapie, die in der Regel auf Bortezomib basiert, dann folgt die autologe Stammzelltransplantation. Folgende Schemata sind etabliert:

- Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason (VCD)
- Bortezomib-Adriamycin-Dexamethason (PAD)
- Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason (VTD)



Die anschließende Hochdosistherapie mit Melphalan und nachfolgender Auto-SZT gilt als Standardtherapie hinsichtlich der Ergebnisse in Remissionsrate, Remissionsdauer und Gesamtüberleben. Damit kann bei etwa 50% der Patienten eine CR erreicht werden. Neue Studien unterstreichen den Stellenwert dieser Hochdosistherapie im Vergleich zu einer Therapie mit Melphalan-Prednisolon-Lenalidomid (Palumbo et al., 2011).

Eine nach 3-6 Monaten erneut durchgeführte Hochdosistherapie und Auto-SZT bei Patienten mit schlechtem Ansprechen kann das Ergebnis der CR deutlich steigern (Attal et al., 2003; Vesole et al., 1994; Desikan et al., 1997).

### **1.4.3 Allogene SZT**

Eine potenziell kurative Behandlung kann eine Allo-SZT sein, die Wahrscheinlichkeit für ein krankheitsfreies 5-Jahres-Überleben liegt bei 42% (Gahrton et al., 2001). Dies ist auf eine immunologische Wirkung, die als „Graft-versus-Myeloma-Effekt“ (GvM) bezeichnet wird, zurückzuführen. Eine Reaktion der T-Lymphozyten des Spenders, die gerichtet ist, gegen die Myelomzellen des Empfängers.

Problematisch dagegen sind die hohe Therapie bedingte Mortalität (*TRM*) und Morbidität. Bedingt durch die unerwünschte „*Graft-versus-host-disease*“ (*GvHD*), Organtoxizitäten und Infektionen.

Aktuelle Studien haben für bestimmte Hochrisikogruppen (Extramedullärer Befall, 17p-Deletionen, hoher LDH-Spiegel und Plasmazelleukämie) einen Vorteil der primär durchgeführten Allo-SZT gezeigt (Knop et al., 2014).

### **1.4.4 Erhaltungstherapie**

Zur Verhinderung eines Rezidivs oder Progression bedient man sich einer Erhaltungstherapie. Zurzeit kommen dafür verschiedene Möglichkeiten von *IMiDs* zum Einsatz, leider kann eine generelle Empfehlung nicht gegeben werden (Palumbo und Anderson 2011).

Thalidomid und sein Analogon Lenalidomid (Revlimid-®) erzielten in großen Studien signifikante Verbesserungen des *PFS* und des *OS* bei sehr guter Verträglichkeit (Attal et al. 2010; McCarthy et al., 2010). Zu den Wirkungsmechanismen zählen Effekte wie die Inhibition von TNF-alpha und IL-6 und das Eingreifen in die für den Tumor notwendige Angiogenese.

In einer retrospektiven japanischen Studie von 38 Patienten mit einer primären PZL zeigt sich die Gesamtüberlebenszeit der behandelten Patienten signifikant verlängert im Vergleich zu der von Patienten mit Behandlung ohne neuer Mittel (2,85 vs. 1,16 Jahre,  $p = 0,049$ ). Dieser statistische Befund legt nahe, dass die Behandlung mit *IMiDs* den frühen Tod bei Patienten mit primärer PZL verhindert haben. (Iriuchishima et al., 2015). Von einer Thalidomiderhaltungstherapie profitieren Patienten mit zytogenetischer Hochrisikoaberrationen (t (4,14), 17p Deletionen) nicht (Morgan, 2012).

Der Proteasominhibitor Bortezomib (Velcade®) verhindert die Myelom induzierte Sekretionssteigerung von IL-6 durch Stromazellen, vermindert die VEGF-Konzentration und die Aktivität von NF- $\kappa$ B und kann zur Apoptose führen. Studienergebnisse zur Bortezomibtherapie zeigen ein verbessertes *PFS* und *OS* im Vergleich zu Thalidomid (Sonneveld et al., 2012). Als neuer Standard gilt die subkutane Applikation des Wirkstoffes, denn dies reduziert bei vergleichbarer Wirksamkeit die dosislimitierende Nebenwirkung der Polyneuropathie (Moreau, 2012).

Bei mangelndem Ansprechen oder Refraktärität gegenüber Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib steht mit Pomalidomid ein wirksamer *IMiD* der 3. Generationen zur Verfügung (Richardson et al., 2014).

#### **1.4.5 Rezidivtherapie und neuere Wirkstoffe**

Ob eine Rezidivtherapie unmittelbar begonnen werden soll oder ob ein abwartendes Vorgehen gerechtfertigt ist, kann anhand der angegebenen Kriterien (Tabelle 8) abgeschätzt werden.

	unmittelbar behandeln	abwarten und später behandeln
Alternative Therapieoptionen	vorhanden	nicht vorhanden
Krankheitsaktivität im Progress <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorlast</li> <li>• Verdopplungszeit M-Gradient</li> <li>• Leichtketten im 24h Urin</li> <li>• LDH Wert</li> </ul>	hoch <3 Monate >1g/Tag erhöht	gering >3 Monate <500mg/Tag normal
Zytogenetik <ul style="list-style-type: none"> <li>• del(17)p</li> <li>• t(4/14)</li> </ul>	vorhanden vorhanden	nicht vorhanden nicht vorhanden
Präsentation bei Erstdiagnose <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierenfunktion</li> <li>• Plasmazelleukämie</li> <li>• Weichteilherde</li> </ul>	Akutes Nierenversagen vorhanden vorhanden	normal nicht vorhanden nicht vorhanden

**Tabelle 8:** Kriterien der Rezidivtherapie modifiziert nach

[https://www.klinikum.uniheidelberg.de/fileadmin/medizinische\\_klinik/Abteilung\\_5/images/Veranstaltungen/MM\\_Workshop\\_2013/Samstag/NEBEN\\_2013-04-27\\_MM\\_Workshop\\_KN\\_.pdf](https://www.klinikum.uniheidelberg.de/fileadmin/medizinische_klinik/Abteilung_5/images/Veranstaltungen/MM_Workshop_2013/Samstag/NEBEN_2013-04-27_MM_Workshop_KN_.pdf) (Letzter Zugriff: 13.06.2016)

Wichtig für die Therapieentscheidung sind Zeitpunkt und Kinetik des Rezidivs, Art, Effektivität und Toxizität vorhergehender Behandlungen, Lebensalter und Allgemeinzustand des Patienten. Kombinationen aus *IMiDs*, Antikörper und Zytostatika kommen hierbei zum Einsatz sowie eine erneute Behandlung mittels Hochdosistherapie und anschließender Auto-SZT. Trotz bedeutender Fortschritte in den letzten Jahren bleibt die Rezidivbehandlung unbefriedigend.

Gegenwärtig ist eine große Zahl von Substanzen neuerer Generation zur Induktions-, Erhaltungs- und Rezidivtherapie in Entwicklung, z.B. irreversible Proteasominhibitoren (Carfilzomib, Oprozomib, Marizomib, Ixazomib, Delanzomib). Ixazomib ist hiervon der erste oral bioverfügbare Inhibitor und zeigte in Studien als Tripeltherapie mit Lenalidomid und Dexamethason bei neu diagnostiziertem MM Ansprechraten von 94% (Richardson et al., 2013), oder HDAC-Inhibitor: Histon Deacetylase-Hemmer (Panobinostat, Vorinostat, Rocilinostat). In 2 Studien konnte Vorinostat in Kombination mit Bortezomib eine Verbesserung des PFS erreichen (Dimopoulos et al., 2013; San Miguel et al., 2014). Eine weitere Therapieoption ist die Aktivierung des Immunsystems gegen das MM. Diesen Effekt haben die monoklonalen Antikörper (MoAb). Diese richten sich spezifisch gegen Antigene (z.B. CS1, CD38, CD138, CD 56, CD 40, SlamF7) auf der Tumorzelle und lösen so z.B. eine Apoptose aus. Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zeigte in Rezidivtherapien hervorragende Ergebnisse mit mehr als 80% PR

und ein *PFS* von 33 Monaten (Lonial et al., 2012; Richardson et al., 2012). Daratumumab ist ein CD-38 MoAb und zeigt in Studien bereits als Monotherapie eine gute Wirksamkeit (Plesner et al., 2012; Lokhorst et al., 2015). Neuere spannende Ansätze sind die Immuntherapie mit modifiziertem Virus (Russel, 2014), natürliche Killer-T-Zelltherapie (Nur et al., 2013; Martin-Antonio et al., 2015) oder chimäre Antigen-Rezeptor Strategien (Chu et al., 2014).

#### **1.4.6 Symptomatische Behandlung**

Für eine Bisphosphonat-Therapie, zum Beispiel mit Pamidronat und Clodronat sind die Indikationsfaktoren eine Hyperkalzämie, Knochenschmerz, Osteoporose, Osteolysen sowie eine Prävention der Skelettkomplikationen.

Die Indikationen einer Strahlentherapie sind die Behandlung von Schmerzen bei Knochenbefall, Frakturprävention, konsolidierende Therapie, Beseitigung von paraossären Weichteilmassen und in palliativer oder kurativer Intention als Halb- sowie Ganzkörperbestrahlung, meist mit Gesamtdosen von 7,5 Gy bis 8,5 Gy in fünf Fraktionen. Eine effektive Schmerzbehandlung ist ab einer Dosis von ca. 10 Gy bis 15 Gy gegeben.

Ein Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 5 dargestellt. Eine Behandlung von Patienten sollte, wenn möglich, im Rahmen klinischer Studien stattfinden.

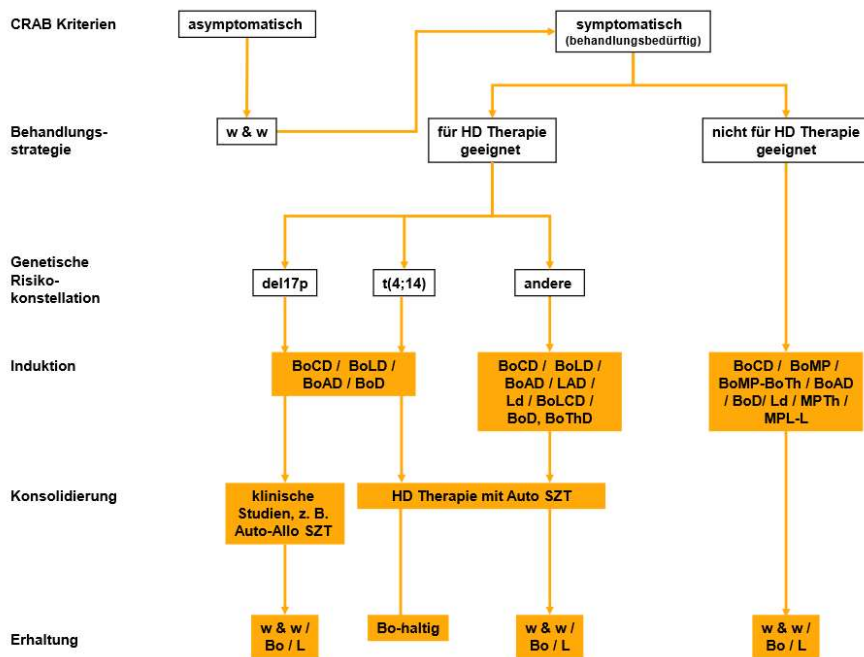


Abbildung 5: Therapie-Algorithmus bei Erstdiagnose

(URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>) (Zugriffsdatum: 01.01.2016)

w&w - watch and wait: abwartendes Verhalten; Therapie: A - Doxorubicin, Auto SZT - autologe Stammzelltransplantation, Auto-Allo SZT - autologe und nachfolgend allogene Stammzelltransplantation, Bo - Bortezomib, C - Cyclophosphamid; D - hochdosiertes Dexamethason, d - niedrigdosiertes Dexamethason; L - Lenalidomid; M - Melphalan, P - Prednisolon, T - Thalidomid;

Für die Erfolgsbeschreibung einer Therapie und um die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zu ermöglichen, wurden einheitliche und international akzeptierte Kriterien für das Ansprechen eingeführt. Diese werden als *EBMT-Kriterien* (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) bezeichnet und 2006 durch die *IMWG* (*International Myeloma Working Group*) erweitert: (Durie, 2006)

**Stringent Complete Response (sCR)**= Stringentes komplettes Ansprechen: die CR Kriterien (s.u.) und zusätzlich folgende Bedingungen müssen erfüllt sein: normales Verhältnis freier Leichtketten im Serum, kein Nachweis von klonalen Plasmazellen mittels Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz im Knochenmark (Anhand des  $\kappa/\lambda$ -Quotienten wird die Klonalität der Plasmazellen festgestellt, ein Verhältnis von  $>4:1$  oder  $<1:2$  definiert das Vorhandensein eines abnormalen Klons, mindestens 100 Plasmazellen müssen analysiert werden).

**Complete Response (CR)**= Komplettes Ansprechen: bedeutet eine negative Immunfixation im Serum und Urin sowie weniger als 5% Plasmazellen im Knochenmark.

**Very Good Partial Response (VGPR)**= Sehr gutes partielles Ansprechen: bezeichnet das Vorhandensein eines M-Proteins nur in der Immunfixation, nicht in einer Eiweißelektrophorese

**Partial Response (PR)**= Partielles Ansprechen: es liegt eine Serum-M-Protein Reduktion  $\leq 50\%$  vor, eine Reduktion im Urin um 90% sowie eine Reduktion von Weichteilplasmozytomen um mindestens 50%.

**Minor Response (MR)**= Geringes Ansprechen: bedeutet die Reduktion des Serum-M-Gradienten  $>25\%$ , aber  $<49\%$ , eine Reduktion des Urin-Sediment-Gradienten um 50% bis 89%, eine Größenabnahme der Weichteilmanifestationen um 24 bis 49%.

**Stable Disease (SD)**= Stabiler Krankheitszustand: Weder die Kriterien der CR, VGPR oder MR, noch eine Krankheitsprogredienz liegen vor.

**Progressive Disease (PD)**= Krankheitsprogredienz: bedeutet eine Zunahme des M-Proteins im Serum und Urin um 25%, Auftreten neuer Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome oder Zunahme der Größe mit Hyperkalzämie.

### **1.5 Plasmazelleukämie (PZL) als Sonderform des Multiplen Myeloms**

Kommt es zu einer Ausschwemmung von malignen transformierten Plasmazellen aus dem Plasmazellentumor oder aus dem KM und ist dies in einer lichtmikroskopischen Untersuchung eines Blutausstrichs nachweisbar, verschlechtert sich die Prognose des MM. Werden mehr als 20% Plasmazellen im Differenzialblutbild oder wenigstens  $2 \times 10^9$  Plasmazellen/l nachgewiesen, sind die Kriterien einer Plasmazelleukämie erfüllt (Noel und Kyle, 1987; Bernasconi et al., 1989). Liegt dies bei Erstdiagnose der Myelomerkrankung vor, spricht man von einer primären PZL. Entwickelt es sich erst im Verlauf der Erkrankung, bezeichnet man es als sekundäre PZL. Diese weist eine sehr schlechte Prognose auf (McKenna et al. 2008). In einer größeren Studie betrug die mediane Überlebenszeit von Diagnosestellung 6,8 Monate bei der primären Form, während sie bei der sekundären Form im Median nur 1,3 Monate betrug (Noel et al., 1987).

Ungefähr 60% aller PZL sind primär, die restlichen 40% sind sekundär (Noel und Kyle, 1987). Die sekundäre Form kann als Progress im Sinne eines terminalen „Blastenschubs“ bei bestehendem MM verstanden werden (Draube et al., 1999).

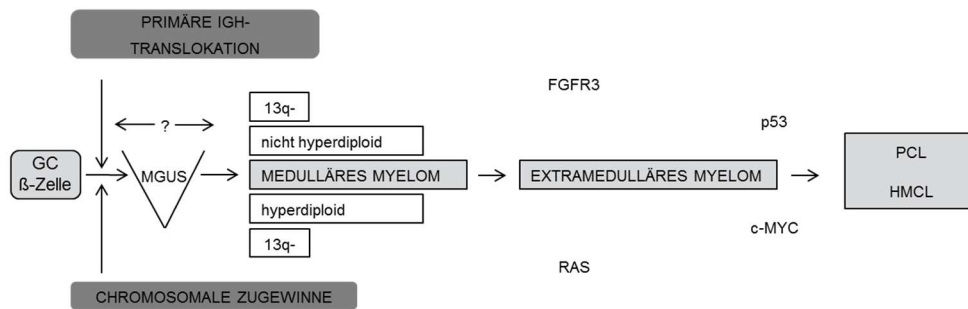
Zellmorphologisch überwiegen im Blutausstrich kleine bis gekerbte Plasmazellen, die in der Histologie als äußerst zellreiche Infiltrate auffallen. Aber auch lymphozytoide oder lymphoblastische Zellen können vorherrschen (Bartl et al., 1995).

Zu den immunphänotypischen Oberflächenmerkmalen der klonalen Plasmazellen zählen CD38, CD138, CD2, CD3, CD16, CD10, CD13 und CD15 (Garcia-Sanz et al., 1999). Das membrangebundene Glykoprotein CD 56 wird nicht exprimiert (Pellat-Deceunynck et al., 1977).

Ebenso zeigen Patienten mit PZL klonale Chromosomenaberrationen im Sinne eines hypo- und pseudodiploiden Karyotypen. Der Anteil liegt zwischen 33% und 100% (Ueshima et al., 1983; Dewald et al., 1985; Lisse et al., 1988; Smadja et al., 1991; Jonveaux et al., 1992; Weh et al., 1993; Dimopoulos et al., 1994; Calasanz et al., 1997; Avet-Loiseau et al., 2001).

Es zeigen sich Fälle mit Veränderungen, die den langen Arm des Chromosoms 14 betreffen, wobei die  $t(8;14)(q24;q32.3)$ ,  $t(11;14)(q13;q32.3)$ ,  $t(6;14)(p21.1; q32.3)$ , sowie  $t(14;18)(q32.3; q21.3)$  beschrieben worden sind (Hernandez et al., 1994; Fonseca et al., 1999).

Auch das Chromosom 1 ist betroffen. Die Aberrationen zeigen sich hier in Form von Translokationen oder Deletionen sowohl des langen als auch des kurzen Armes mit unterschiedlichen Bruchpunkten. Des Weiteren werden Fällen mit numerischen Aberrationen  $-13$ ,  $+18$  und  $-X$  bei Frauen gefunden. Einige numerische Aberrationen, welche beim multiplen Myelom auftreten, wie etwa  $+3$ ,  $+6$ ,  $+9$ ,  $+11$  und  $+15$ , wurden bei der Plasmazelleukämie nicht gesehen (Garcia-Sanz et al., 1999). Deletionen im langen Arm von Chromosom 6 mit unterschiedlichen Bruchpunkten werden ebenfalls als häufig beschrieben. Hervorgehoben werden sollten Translokationen, die den Immunglobulin-Schwerkettenlocus (IgH) in der Chromosomenregion 14q32 betreffen (Bergsagel et al., 1996; Nishida et al., 1997). Dies sind 80% der PZL-Veränderungen. Ein weiterer Gegenstand vermehrter Untersuchungen mittels FISH ist der Verlust von chromosomalem Material im langen Arm von Chromosom 13, vor allem Deletionen von 13q. 68 % der PZL zeigen Deletionen der Region 13q14 (Avet-Loiseau et al., 2001).



**Abbildung 6:** Zytogenetik und Molekularzytogenetik (modifiziert), (P. Liebisch, J. Drach, Der Onkologe März 2010, Auflage 16, Issue 3, pp 252-262)

GC β-Zelle: Germinal center, FGFR3: Fibroblast-Growth-Factor-Receptor 3, MGUS: Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz, N/K-ras: Onkogen, MYC: Onkogen, p53: Onkogen, HMCL: Human Myeloma Cell Line

### 1.5.1 Therapie der Plasmazelleukämie

Bis heute gibt es keine bestimmte Richtlinie zur Behandlung der PZL. Meist gründet sich die Therapie auf Expertenmeinungen oder lehnt sich an die Behandlung des MM bzw. Einzel-Fall Reporten oder retrospektiven Studien an.

Als nicht mehr adäquat anzusehen ist die Therapie bestehend aus einer alkylierenden Substanz (wie Melphalan) und Prednisolon (Blade und Kyle, 1999).

Erfolgreichere Behandlungen dagegen zeigten sich mit dem VBAP-Regime (Vincristin, BCNU, Adriamycin, Prednison) oder eine Kombination aus Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison, ebenso mit Fludarabin (Noel und Kyle 1987).

Eine Hochdosis-Cyclophosphamid-Therapie mit Etoposid oder eine Hochdosis-Melphalan-Therapie in Kombination mit peripherer Stammzell-Transplantation wurden in anderen Fallberichten mit Erfolgen eingesetzt (Panizo et al., 1999).

Bei der sekundären PZL muss sich die Art und Intensität von Therapie-Regimen vor allem an der Dauer einer Vorbehandlung des MM orientieren.

Die Inzidenz ungünstiger Prognosekriterien ist bei beiden Formen signifikant höher als beim MM (Garcia-Sanz et al., 1999), insbesondere der β2-Mikroglobulinspiegel und der PCLI (Jehn, 2002).

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der PZL liegt bei 13% und ist demnach sehr schlecht (Taniwaki et al., 1996).



## **2. Fragestellung und Zielsetzung**

Für die vorliegende Arbeit sollten Daten und Befunde von 54 Patienten aus Kliniken in Berlin, Potsdam, Hamburg, Heidelberg, Freiburg, Salamanca retrospektiv anhand von Patientenakten und Informationen ausgewertet werden. Ziel war es, die Patientendaten zu evaluieren bzw. die Gesamtheit der aus Patientenakten zur Verfügung stehenden Daten zur Therapie zusammenzufassen und zu analysieren.

Die Patienten sind an einer primären oder sekundären Plasmazelleukämie erkrankt und in dem Zeitraum von 1995 bis 2012 behandelt worden.

Das Hauptaugenmerk liegt dabei in erster Linie auf dem Vergleich von Patientendaten, Therapien und Therapieerfolgen. Es galt zu untersuchen, wie sich unterschiedlichste Therapieregime auf das Behandlungsergebnis der Patienten auswirken. In dieser retrospektiven Studie sollten vor allem die Fortschritte in der Behandlung der Plasmazelleukämie überprüft werden. Es wurden sowohl die für primäre PZL als auch die für die sekundäre PZL charakteristischen Parameter untersucht.

Es sollten Daten erhoben werden, die einen Beitrag zu Therapieempfehlungen leisten können.

Fragestellungen:

1. Welche Patienten (Alter, Geschlecht) haben eine primäre PZL und welche Besonderheiten charakterisieren eine primäre PZL (Osteolysen, Niereninsuffizienz, Paraproteine, Zytogenetik, Hyperkalzämie)?
2. Welche Patienten haben eine sekundäre PZL und welche Besonderheiten charakterisieren eine sekundäre PZL?
3. Welche Vortherapien haben Patienten mit sekundärer PZL?
4. Welche Gemeinsamkeiten und Unterschiede finden sich bei beiden Gruppen?
5. Wie wurden die Patienten behandelt und wie ist das Therapieansprechen zu bewerten?

## **3. Methoden**

### **3.1 Datengewinnung und Patientenkollektiv**

Die Patientenregister der Universitätskliniken *Charité Berlin Campus Mitte* und *Benjamin Franklin, Helios Klinikum Berlin-Buch, Vivantes Klinikum Berlin Neukölln, Hamburg-Eppendorf, Freiburg, Heidelberg* und *Hospital Universitario de Salamanca* (Spanien) sowie die *Klinik Ernst von Bergmann* Potsdam wurden nach Patienten mit der Diagnose „Plasmazellleukämie“ nach gängigen Kriterien (s.o.) durchsucht. Patienten, die diese Kriterien erfüllten, wurden in die retrospektive Analyse aufgenommen. Es konnten die Patientendaten von 54 Patienten von 1995 bis Dezember 2012 bearbeitet werden. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren bereits alle Patienten verstorben bzw. im *Follow up* ausgeschieden.

Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse. Zur Verfügung standen dabei Patientenakten aus Archiven und Ambulanzen, Daten aus der EDV, Arztbriefe und via Mail verschickte Fragebögen. Die evaluierten Daten wurden in eine Excel-Tabelle eingetragen, gegliedert nach entsprechendem Patienten und nach Fragestellung.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (MM, sekundäre PZL bzw. leukämische Ausschwemmung und primäre PZL) wurde folgender Status vom Patienten erhoben: Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Typ des monoklonalen Immunglobulins, Stadium nach Durie und Salmon, genetische Aberrationen, Osteolysen, myelomspezifische Parameter zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs: Kalziumspiegel, Anzahl der Plasmazellen, Hämoglobinspiegel, Nierenretentionswerte.

Weitere Beachtung lag auf den Vortherapien bei MM-Erkrankten Patienten: alle Patienten mit einer sekundären PZL hatten sich diesen unterzogen. Es wurde die Erkrankungsdauer und die Zeitspanne von Diagnosestellung MM und sekundärer PZL bzw. leukämischer Ausschwemmung untersucht. Das Ansprechen der Krankheit wurde nach den *EBMT-Kriterien* (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*, erweitert nach *IMWG*, s.o.) beurteilt und analysiert.

Zur Verlaufsbeurteilung wurden nach Erstdiagnosestellung, Art der Therapie, Chemotherapie und deren Nebenwirkungen, Ansprechen und Rezidivtherapie erfasst. Ein weiterer Teil der Evaluation diente der Fragestellung nach Krankheitsstatus, letzter Kontakt zum Patienten und eventueller Todesursache.

### **3.2 Statistische Datenanalyse und Auswertung**

Die Eingabe der Daten erfolgte in eine Microsoft Excel 2012 -Tabelle und wurden anschließend mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS für Windows 24.0 (SPSS Inc., U.S.A.) ausgewertet. Zur statistischen Analyse der Daten wurden deskriptive Parameter wie Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) berechnet. Überlebenszeitanalysen wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt (Kaplan EL, Meier P) sowie die Berechnung der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Als klinische Endpunkte werden definiert mit Tod oder *lost to FU* als Ereignis für Gesamtüberleben (*OS*). Um Gruppenvergleiche in der Überlebenszeitanalyse herzustellen, bedient man sich des Log-Rank-Test, z.B. ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit des Eintritts des Ereignisses. Die Signifikanz der einzelnen Ereignisse kann anhand des p-Wertes bestimmt werden. Als signifikant gilt der Wert  $<0,05$ , d.h. eine Nullhypothese kann verworfen und die Alternativhypothese (Effekt tritt auf) kann angenommen werden.

### **3.3 Literaturrecherche**

Für die Literaturrecherche der vorliegenden Arbeit wurde am 1.8.2012 und am 01.02.2017 eine *MEDLINE* -Suche (PubMed Version) mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt: *plasmacell leukemia\* AND Multiple Myeloma\* AND (thalidomid \* OR lenalidomid\* OR bortezomib\*)*. Zusätzlich fand eine Internetrecherche in veröffentlichten *Abstracts* renommierter hämatologischer und onkologischer Gesellschaften, wie der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie statt. Referenzlisten relevanter Artikel und Bücher wurden ebenfalls überprüft, um sicher zu gehen, dass die Gesamtheit an vorhandener Literatur identifiziert werden konnte.

### **3.4 Einschränkungen der Studie**

Limitiert wurde die Auswertung der Studie durch fehlende Patientendokumente in Archiven oder mangelnde Dokumentation in den Akten. Die aufgeführten Patientendaten aus Freiburg und Spanien wurden per Fragebogen via Mail beantwortet, hier gab es keinen direkten Einblick in die Patientenakten.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Patientencharakteristika**

<b>Ort</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
Berlin: Charité: Campus Benjamin Franklin, Campus Mitte, Vivantes Klinikum Neukölln, Helios Klinikum Buch	26
Freiburg	10
Heidelberg	7
Hamburg	4
Salamanca (Spanien)	4
Potsdam	3
Gesamt	54

**Tabelle 9:** Anzahl der Patienten nach Klinik

Die folgenden Tabellen (Tabellen 10 und 11) liefern eine Übersicht der Patientendaten. Die Diagnose einer sekundären Plasmazelleukämie hervorgegangen aus einem Multiplen Myelom wurde bei 20 (37%) Patienten gestellt, die einer primären Plasmazelleukämie bei 34 (63%) Patienten. Bei einem Patienten ist das Datum der Erstdiagnose nicht zu eruieren gewesen, dieser fällt aus der Berechnung der Überlebenszeitanalysen weg.

<b>Patient</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Zytogenetik</b>	<b>Plasmazell-Immun- Phänotyp</b>
1	M	71	IgG lambda	Keine Angaben	Keine Angaben
2	W	49	kappa	45, XX, Del(1)(p13), t(2,9)(q21; p24), t(3;14)(q2; q32), t(4;10)(q12; p13)	CD 138, 38, 56 pos
3	M	66	IgG kappa	t(11,14), Zugewinn 11q23/+11	CD 38, 138 pos
4	M	66	IgA kappa	Del 13q14, Del p53, t(4,14)	CD 45 neg, CD 138, 38, 79a, 56 pos
5	W	42	IgA lambda	Hypodiploider Chromosomensatz, Trisomie 14, Del13q-	CD38, 138, 117,13 pos.
6	W	44	IgG kappa	Del 13q14	Keine Angaben
7	W	50	IgG kappa	Del 17p13(p53)	Keine Angaben
8	W	52	Lambda	Keine Angaben	Keine Angaben
9	M	55	Lambda	Keine Angaben	Keine Angaben
10	M	50	IgG kappa	Keine Angaben	Keine Angaben
11	M	51	IgG lambda	Keine Angaben	Keine Angaben
12	W	69	IgG lambda	Del 8p, Zugewinn 19q13	Keine Angaben
13	W	63	IgG kappa	Del 13q14, t(14,16)	Keine Angaben

<b>Patient</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Zytogenetik</b>	<b>Plasmazell-Immun- Phänotyp</b>
14	W	71	IgG kappa	Del 13q14	CD 79a pos
15	M	61	IgM kappa	Keine Angaben	Keine Angaben
16	M	66	IgA kappa	Keine Angaben	Keine Angaben
17	M	53	IgG kappa	Keine Angaben	CD 38, 56 pos, CD 138, 34 neg
18	M	62	IgG lambda	Keine Angaben	Keine Angaben
19	W	87	IgA kappa	Keine Angaben	CD 138, 38 pos, CD 56 neg
20	M	53	IgG kappa	Keine Angaben	Keine Angaben
21	M	72	IgD lambda	Keine Angaben	Keine Angaben
22	W	61	IgG kappa	Keine Angaben	Keine Angaben
23	W	58	IgA lambda	Keine Angaben	CD 38,138 pos
24	W	73	Kappa	Keine Angaben	CD 138 pos
25	M	64	IgA	Keine Angaben	Keine Angaben
26	M	74	IgA lambda	Keine Angaben	CD 138 pos
27	M	51	IgG kappa	Del 13q14	Keine Angaben
28	M	71	Lambda	Keine Angaben	CD 38 pos, Ly Vs 38 c pos, CD 19 pos
29	M	78	IgG kappa	Keine Angaben	Keine Angaben

Patient	Geschlecht	Alter	Diagnose	Zytogenetik	Plasmazell-Immun-Phänotyp
30	W	64	IgG kappa	Del 13, hypoploid komplex aberranter Karyotyp	CD 38, 138 pos
31	M	59	IgA lambda	Del(p53)	CD 38 pos, CD 138 pos, CD 56 pos, CD 19 neg
32	W	n.b.	IgA lambda	t(14,16), Del(p53), Monosomie 13	CD 138, 38 pos, CD 56 neg; CD 45 neg, CD 81 neg, CD 27 neg, CD 117 pos, CD 28 pos
33	M	72	IgG lambda	Keine Angaben	CD 56 neg, CD 19,45,27,117 neg, CD 81, 28 pos
34	M	70	IgG kappa	Keine Angaben	CD 38 pos, CD 56 pos, CD 20 pos, CD 19 neg

**Tabelle 10:** Patienten mit primärer PZL

<b>Patient</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Zytogenetik</b>	<b>Plasmazell-Immun- Phänotyp</b>
1	M	91	Kappa	Keine Angaben	Keine Angaben
2	W	70	Kappa	Del 13q14	Keine Angaben
3	W	73	IgG lambda	Keine Angaben	CD 38,138 pos
4	M	53	IgG kappa	Keine Angaben	Keine Angaben
5	W	69	IgA lambda	t(4,14), 1q2,8p21, del 13q14	Keine Angaben
6	W	52	IgG Lambda	Del 17p13.1	CD38, 138 pos, CD 45 neg
7	M	75	IgA kappa	Keine Angaben	Keine Angaben
8	W	47	IgG kappa	Keine Angaben	Keine Angaben
9	W	73	IgA lambda	Keine Angaben	Keine Angaben
10	M	65	IgG kappa	Keine Angaben	CD 138, 38 pos, CD 45, 56 pos
11	W	69	Kappa	Keine Angaben	Keine Angaben
12	W	69	IgG	Keine Angaben	Keine Angaben
13	W	49	IgG	t(11,14)	Keine Angaben
14	W	44	IgG kappa	Keine Angaben	Keine Angaben
15	M	35	IgD lambda	Keine Angaben	Keine Angaben
16	M	67	IgG lambda	Keine Angaben	Keine Angaben



<b>Patient</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Zytogenetik</b>	<b>Plasmazell-Immun- Phänotyp</b>
17	M	52	IgG kappa	Del q13	Keine Angaben
18	W	73	IgG kappa	Keine Angaben	Keine Angaben
19	M	47	IgD lambda	del 13q14.3lokus	Keine Angaben
20	M	70	IgD lambda	Keine Angaben	CD 38, 138 pos

**Tabelle 11:** Patienten mit MM bzw. sekundärer PZL (pos.=positiv, neg.=negativ)

## 4.2 Analysen der Gesamtkohorte

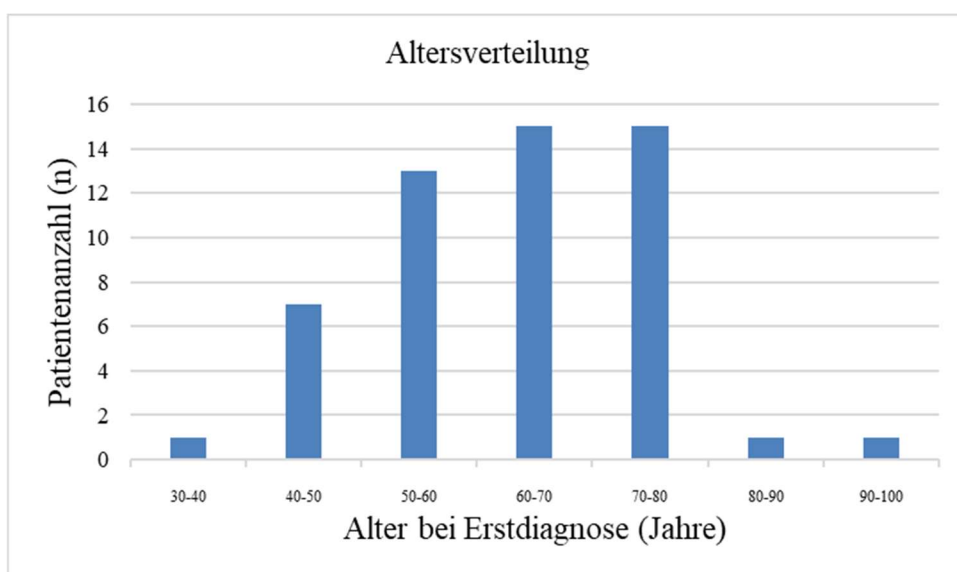
<b>Analysen nach:</b>	<b>Medianes OS (Monate)</b>	<b>95% KI (Monate)</b>	<b>Log Rank p</b>	<b>1-Jahres- Überlebensrate (%)</b>
<b>Diagnose:</b>				
Sekundäre PZL/MM: n=19	27,0	19-35	Nicht signifikant p=0,324	79
Primäre PZL: n=34	11,5	0-28		47
Gesamt: n=53	22,8	13-32		
<b>Alter:</b>				
<=64: n=27	23	20-27	Nicht signifikant p=0,411	66,7
>=65: n=25	17	0-43		52
Gesamt: n=52	22,8	14,5-31		
<b>Geschlecht:</b>				
Männlich: n=28	22,8	13-32	Nicht signifikant p=0,464	60
Weiblich: n=25	17	1,8-32		56
Gesamt: n=53	22,8	13-32		
<b>IgG vs. Rest:</b>				
IgG: n=28	24,0	16,7-31	Nicht signifikant p=0,210	60
Rest: n=25 (IgA, IgM, IgD, LK)	17,0	4,7-29,2		56

<b>Analysen nach:</b>	<b>Medianes OS (Monate)</b>	<b>95% KI (Monate)</b>	<b>Log Rank p</b>	<b>1-Jahres- Überlebensrate (%)</b>
Gesamt: n=53	22,8	13,4-32		
<b>Plasmazellen:</b>				
<=30%: n=23	20	0-41	Nicht signifikant	56
>=31%: n=20	21	6-37	p=0,666	60
Gesamt: n=43	21	7-36		

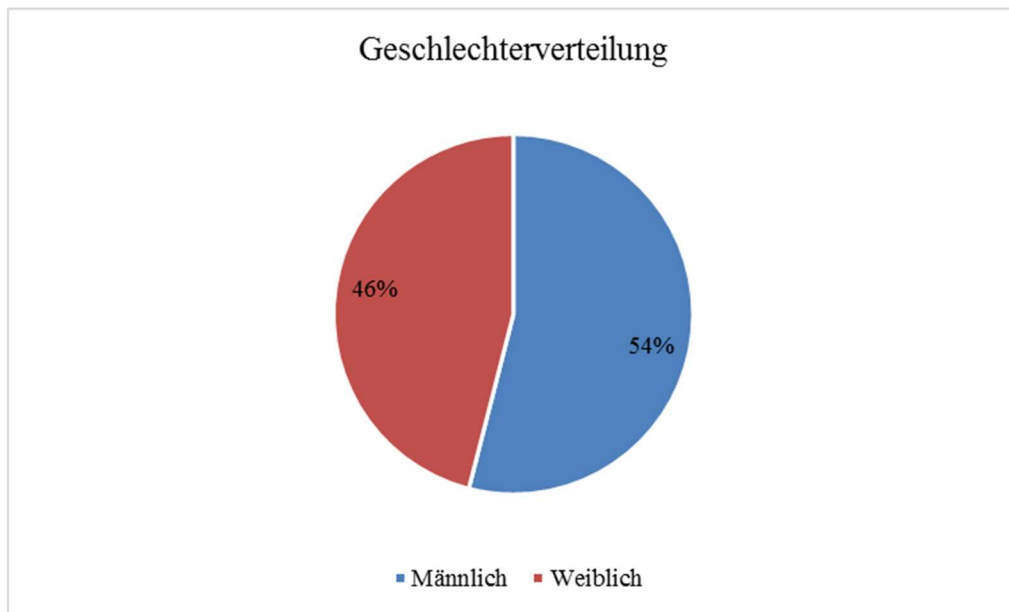
**Tabelle 12:** Kaplan-Meier-Analysen zur Gesamtkohorte

#### **4.2.1 Alter und Geschlecht**

Die Patientenpopulation bestand aus insgesamt 54 Patienten, davon 29 (54%) männlich, und 25 (46%) weiblich, im medianen Alter von 61 Jahren. Der jüngste Patient war 35 Jahre, der älteste Patient 91 Jahre alt. Nur 8 Patienten (15%) hatten bei Erstdiagnose ein Lebensalter von unter 50 Jahren (Abbildungen 7 und 8).



**Abbildung 7:** Altersverteilung der Gesamtkohorte



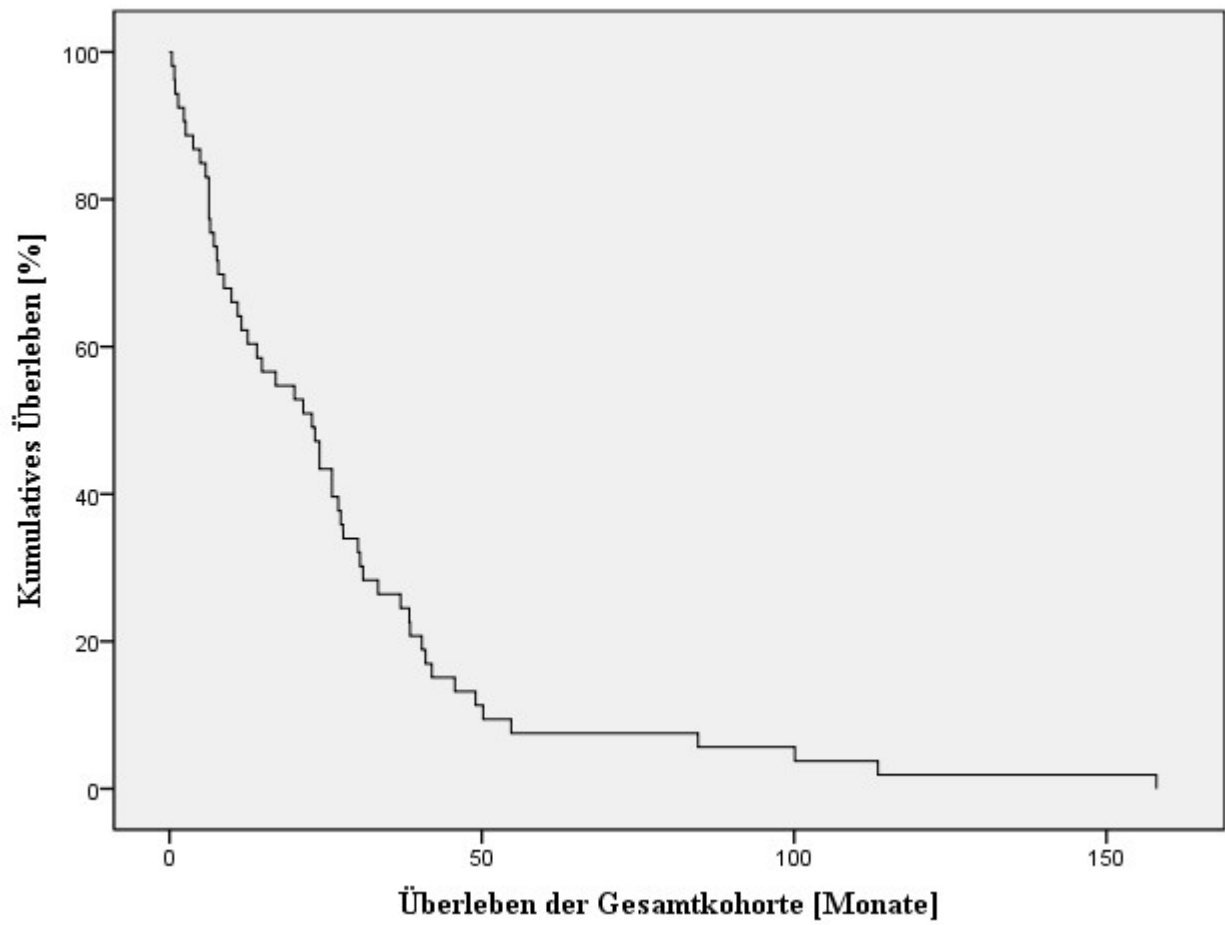
**Abbildung 8:** prozentuale Geschlechterverteilung in der Gesamtkohorte

#### **4.2.2 Gesamtüberleben**

Das mittlere Gesamtüberleben der Gesamtkohorte (n=53) lag bei 2,29 Jahren (27,5 Monate), (95% KI: 19,4-35,6 Monate) und die mediane Überlebenszeit lag bei 1,9 Jahren (22,8 Monate), (95% KI: 13,4-32,2 Monate). Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab ein 1-Jahres-Überleben der Gesamtkohorte von 60,4%.

Im Median vergingen 1,9 Jahre (22,2 Monate), (Min.: 60 Tage; Max.: 4,5 Jahre) von Erstdiagnose MM bis zur leukämischen Ausschwemmung und damit der Diagnose sekundäre Plasmazellleukämie. Die Diagnose stellte sich bei fünf Patienten nach dem ersten Rezidiv ein, bei drei Patienten nach dem zweiten Rezidiv, bei vier Patienten nach dem dritten Rezidiv und bei acht Patienten ließen sich die Rezidive nicht eruieren.

In der Abbildung 9 ist die Überlebenszeit, also die Zeitspanne von der Diagnosestellung bis zum Eintritt Ereignis Tod oder *lost to FU*, dargestellt.



**Abbildung 9:** Gesamtüberleben der Gesamtkohorte nach Kaplan-Meier

### 4.2.3 Gesamtüberleben nach Alter

Bei den Patienten im Alter unter 65 Jahren beträgt die mediane Überlebenszeit 23,3 Monate (95% KI: 19,9-26,6 Monate) und die 1-Jahres-Überlebensrate 66%. Bei einem Alter von über 65 Jahren zeigt sich eine mediane Überlebenszeit von 17 Monaten (95% KI: 0-42,9 Monate), sowie die 1-Jahres-Überlebensrate von 52%. Das Alter, als Risikofaktor für das Behandlungsergebnis stellt in dieser Untersuchung keinen signifikanten Unterschied (Log Rank  $p=0,411$ ) dar (Tabelle 13).

<b>Analysen nach:</b>	<b>Medianes OS (Monate)</b>	<b>95% KI (Monate)</b>	<b>Log Rank p</b>	<b>1-Jahres-Überlebensrate (%)</b>
<b>Altersklassen:</b>				
<60 Jahre: n=21	24	20-27	Nicht signifikant $p=0,536$	71
>60 Jahre: n=31	17	0-34		51
Gesamt: n=52	22,8	14-31		
<65 Jahre: n=27	23,3	19,9-26,6	Nicht signifikant $p=0,411$	66
>65 Jahre n=25	17	0-42,9		52
Gesamt n=52	22,8	14,5-31		
<70 Jahre: n=37	23	2-18	Nicht signifikant $p=0,849$	65
>70Jahre: n=15	14	0-39		46
Gesamt: n=52	22,8	4-14		

**Tabelle 13:** Überlebenszeit der Gesamtkohorte nach verschiedenen Altersklassen

#### **4.2.4 Gesamtüberleben nach Diagnose**

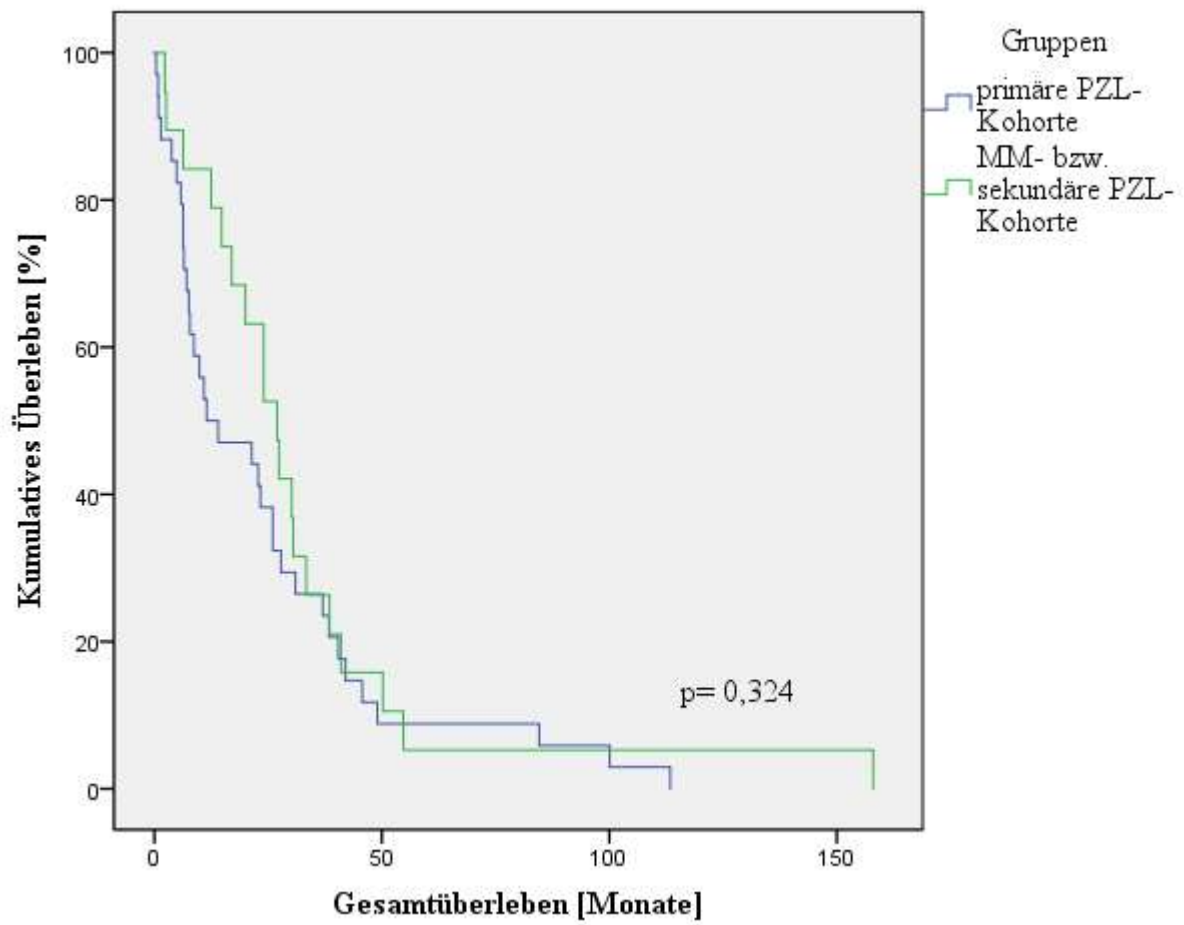
Bei Patienten mit der Diagnose MM bzw. sekundäre PZL (n=19), beträgt die mediane Überlebenszeit 27 Monate (95% KI: 19-35 Monate) und die 1-Jahres-Überlebensrate ca. 78%. Bei Patienten mit einer primären PZL (n=34) beträgt die mediane Überlebenszeit 11,5 Monate (95% KI: 0,0-28 Monate) und die 1-Jahres-Überlebensrate ca. 50%. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied (Log Rank p=0,324), (Tabelle 14, Abbildung 10).

Bei Patienten mit sekundärer PZL ab der leukämischen Ausschwemmung bis Tod oder *lost to FU* beträgt die mediane Überlebenszeit 2,0 Monate (95% KI: 0,0-4,5 Monate) und die 1 Jahres-Überlebensrate 22%. Der Unterschied in Hinblick auf das OS zwischen den beiden Gruppen (primäre PZL und sekundäre PZL-Kohorte ab der leukämischen Ausschwemmung) war signifikant (Log Rank p=0,030), (Tabelle 14, Abbildung 12).

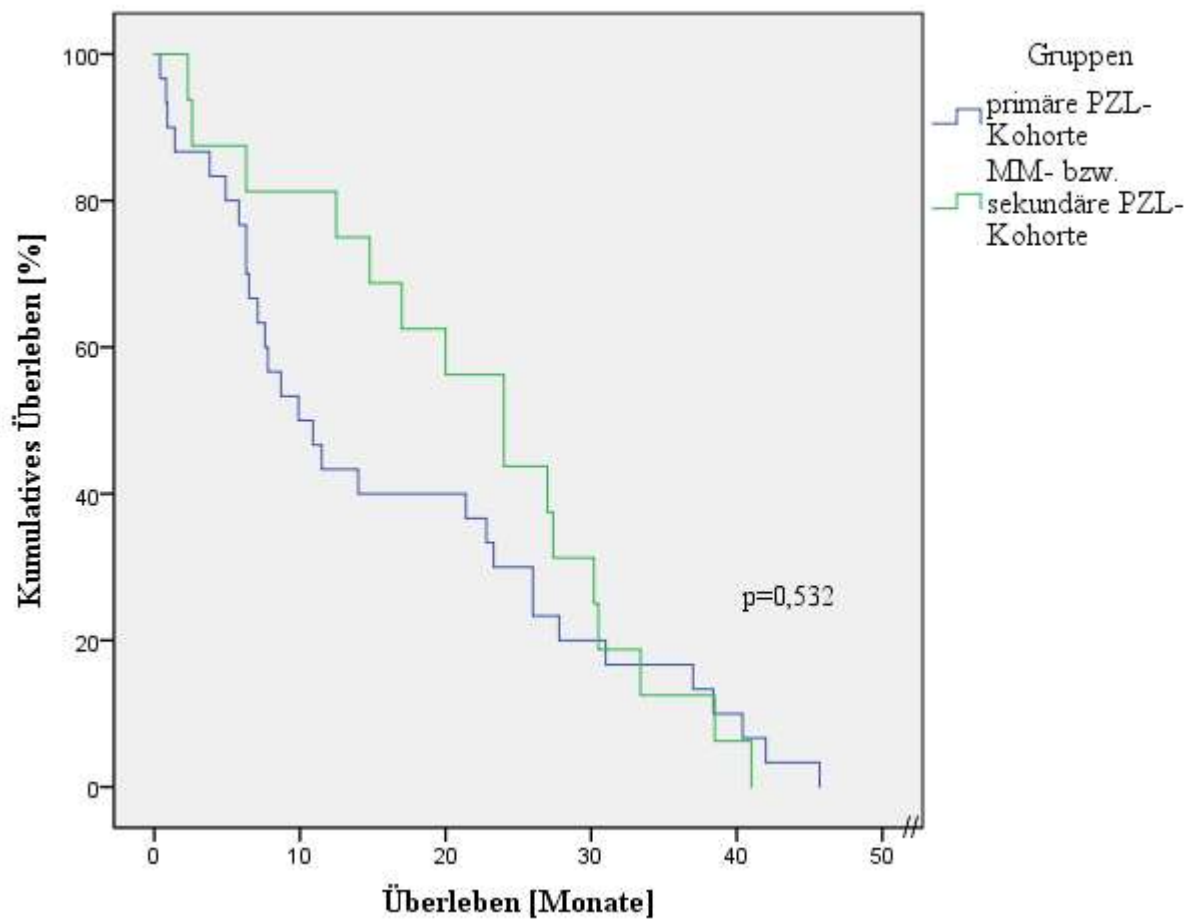
<b>Analysen nach:</b>	<b>Medianes OS (Monate)</b>	<b>95% KI (Monate)</b>	<b>Log Rank p</b>	<b>1-Jahres-Überlebensrate (%)</b>
<b>Diagnose:</b>				
Primäre PZL n=34	11,5	0-28	Nicht signifikant	50
MM bzw. Sekundäre PZL n=19	27	19-35	p=0,324	78
Primäre PZL (bis Überlebensmonat 48) n=30	9,9	5-15	Nicht signifikant	40
MM bzw. Sekundäre PZL (bis Überlebensmonat 48) n=16	24	16-32	p=0,532	75
Primäre PZL n=34	11,5	0-28	Signifikant	50
Sekundäre PZL ab der leukämischen Ausschwemmung n=18	2	0-4,5	p=0,03	22

**Tabelle 14:** Überlebenszeiten nach Diagnose

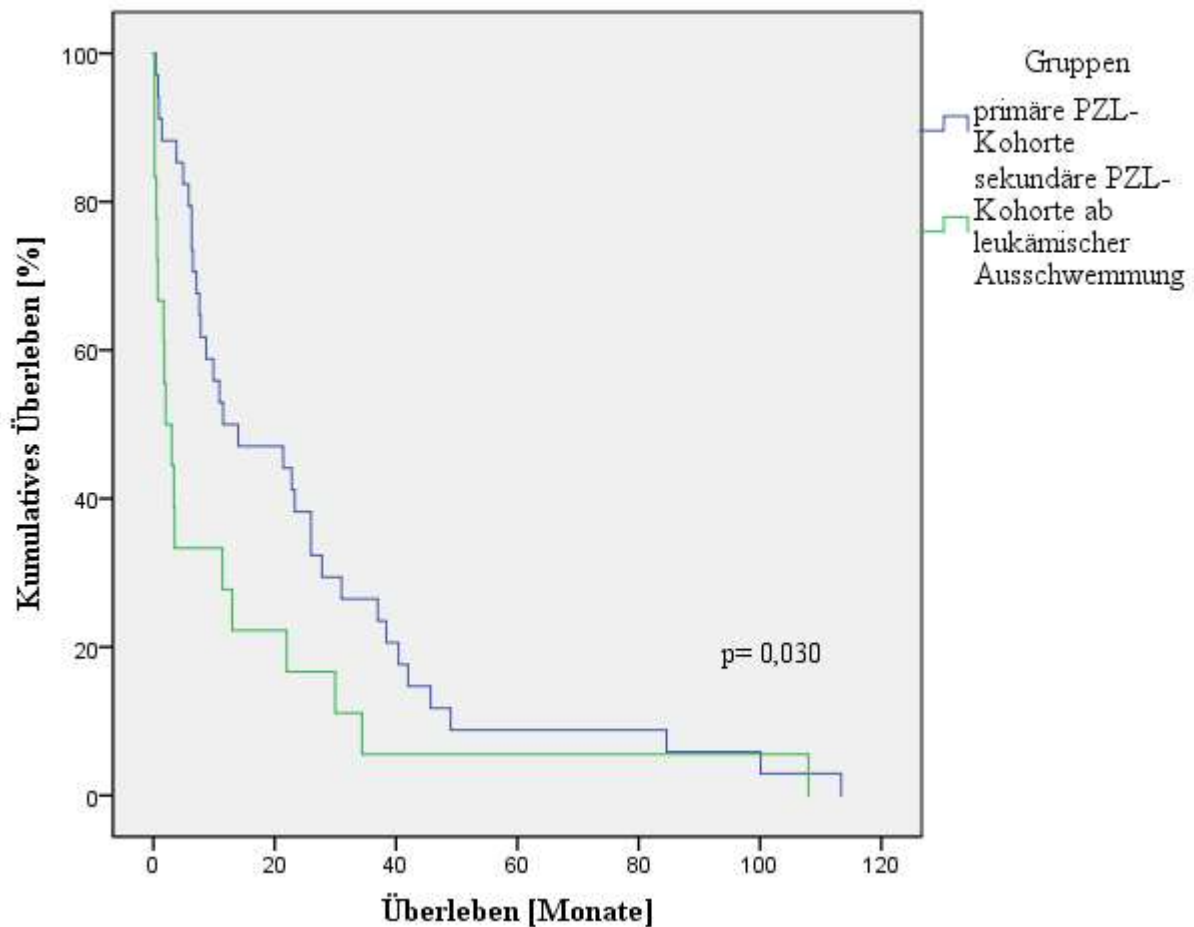




**Abbildung 10:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven für primäre PZL-Kohorte und MM- bzw. sekundäre PZL-Kohorte



**Abbildung 11:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven für primäre PZL-Kohorte und MM- bzw. sekundäre PZL-Kohorte bis Überlebensmonat 48



**Abbildung 12:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven für primäre PZL-Kohorte und sekundäre PZL-Kohorte ab dem Zeitpunkt der leukämischen Ausschwemmung

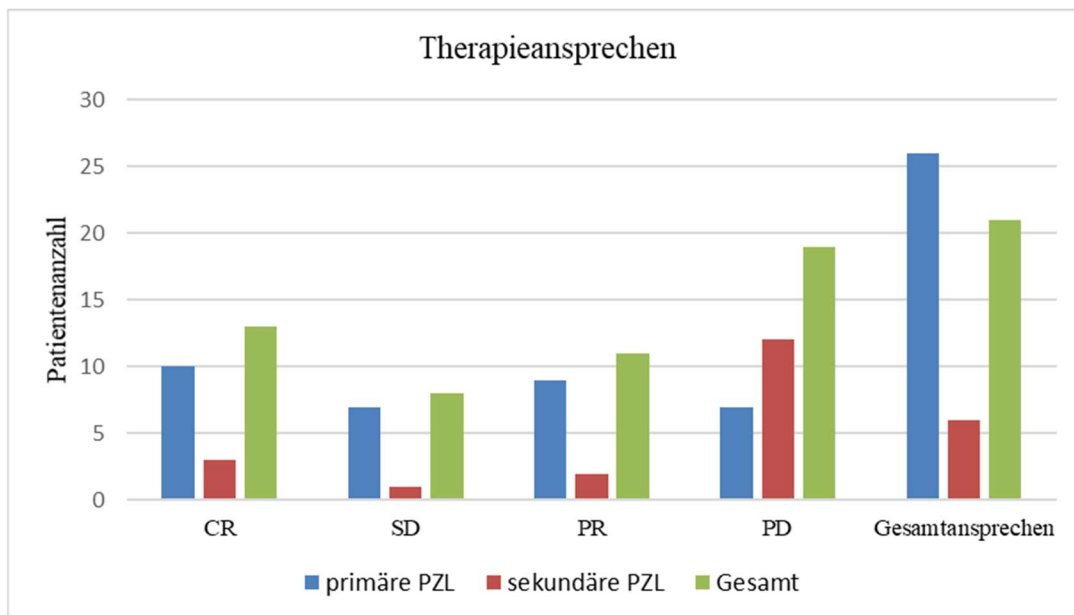
#### 4.2.5 Gesamtüberleben nach Geschlecht

Im Hinblick auf das Geschlecht zeigt sich bei den männlichen Patienten (n=28) eine mediane Überlebenszeit von 22,8 (95% KI 13,2-32,3) Monaten und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 60%. Bei den weiblichen Patienten (n=25) zeigt sich eine mediane Überlebenszeit von nur 17 (95% KI 1,8-32,1) Monaten und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 56%. Das Geschlecht zeigte sich ebenfalls nicht als signifikant unterschiedlicher Prognosefaktor (Log Rank p=0,464).

#### 4.2.6 Gesamtüberleben nach Therapieansprechen der Gesamtkohorte

In erster Linie sprachen die Patienten mit einer sekundären PZL bzw. einem MM im Verlauf ihrer Erkrankung nicht auf die Therapien an. Insgesamt erfüllten 12 (60%) Patienten die Kriterien einer PD. Lediglich 6 Patienten zeigten einen Rückgang der Erkrankungssymptome. In 3 (15%) Fällen wurden die Kriterien einer CR erfüllt, nach einer Chemotherapie mit Melphalan und einer autologen Stammzelltherapie (SZT).

Trotz verschiedener Therapien und dem teilweise sehr fortgeschrittenen Alter kam es bei der Gruppe der primären PZL-Patienten zu einer Ansprechrate von 76%, die sich aus PR (n=9), SD (n=7) und CR (n=10) zusammensetzt. Außerdem wurden 7 PD (20%) festgestellt (Abbildung 13).



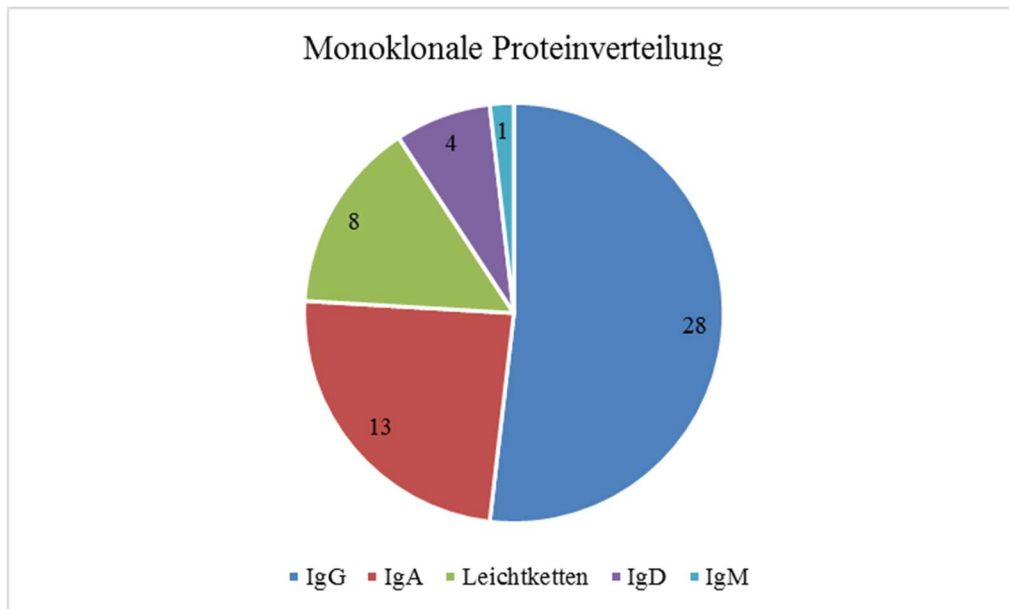
**Abbildung 13:** Therapieansprechen nach Patientenanzahl (CR=Complete Response; SD=Stable Disease; PR= Partial Response; PD=Progressive Disease)

In den Analysen des Gesamtüberlebens zum Therapieansprechen der Gesamtkohorte zeigt sich die längste mediane Überlebenszeit in der Gruppe CR mit 38,4 Monaten, gefolgt von der Gruppe der PD mit 20,0 Monaten. Ein medianes Gesamtüberleben von 10,9 Monaten zeigt die Gruppe SD sowie von 8,7 Monaten die Gruppe PR. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,105$ ).

In der Gruppe Gesamtansprechen (CR, SD, PR) zeigt sich ein medianes Gesamtüberleben von 21,4 Monaten. Der Unterschied zur Gruppe PD war ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,347$ ).

#### 4.2.7 Monoklonales Immunglobulin

In der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Immunglobulin-Subtypen zeigt sich eine Verteilung wie in international veröffentlichten Studien (Tabelle 2). Der IgG Typ (n=28, 33%) ist in der Regel am häufigsten verteilt, danach folgt der IgA Typ (n=13, 24%). Die drittstärkste Gruppe stellt der Subtyp der Leichtketten (n=8, 15%) dar. Myelome der Gruppe IgD (n=4, 7%) und IgM (n=1, 2%) sind selten (Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Verteilung der Immunglobulin-Subtypen im Gesamtkollektiv nach Patientenzahl

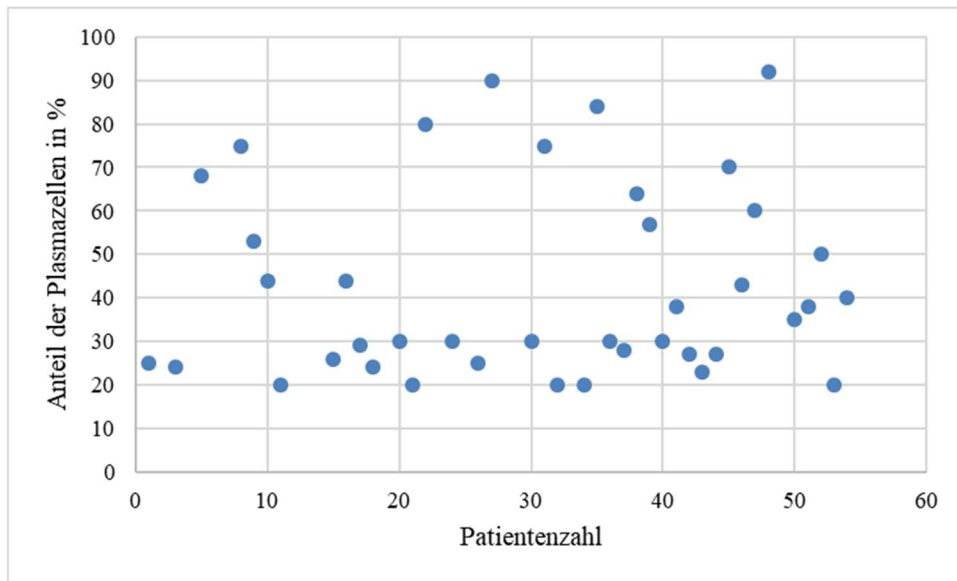
#### 4.2.8 Molekularzytogenetik

Zu den zytogenetischen Aberrationen zählen am häufigsten Translokationen und Deletionen. Am häufigsten sind Verluste am Chromosom 13, diese konnten in 20% der Fälle (n=11/54) detektiert werden, gefolgt von der Inaktivierung des p53-Tumorsuppressorgen (del 17) mit einer Inzidenz von 9% (n=5/54). Translokationen konnten jeweils zu 4% (n=2/54) festgestellt werden. Bei 63% (n=35/54) der Patienten konnte bezüglich der Zytogenetik keine Angaben gefunden werden.

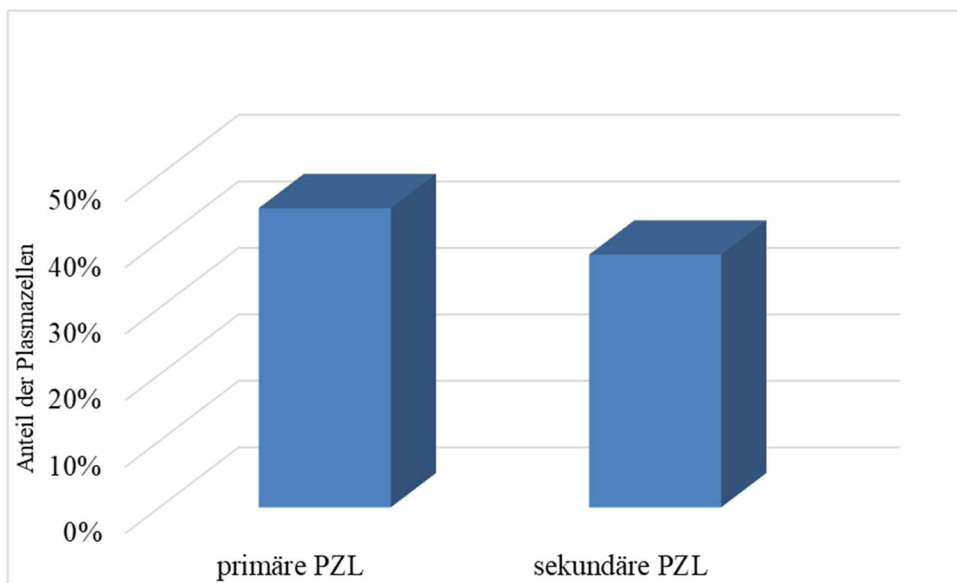
#### 4.2.9 Plasmazellen

Die Abbildung 15 zeigt den prozentualen Anteil an Plasmazellen im peripheren Blutbild je Patient. Mit einem maximalen Wert von 92% und einem minimalen Wert von 20%.

Im Mittel befanden sich in der Gruppe der primären PZL 45% Plasmazellen und in der Gruppe der sekundären PZL 38% Plasmazellen im peripheren Blutausstrich (Abbildung 16).



**Abbildung 15:** prozentualer Anteil der Plasmazellen je Patient im Blutbild bei Diagnosestellung Plasmazellleukämie in der Gesamtkohorte



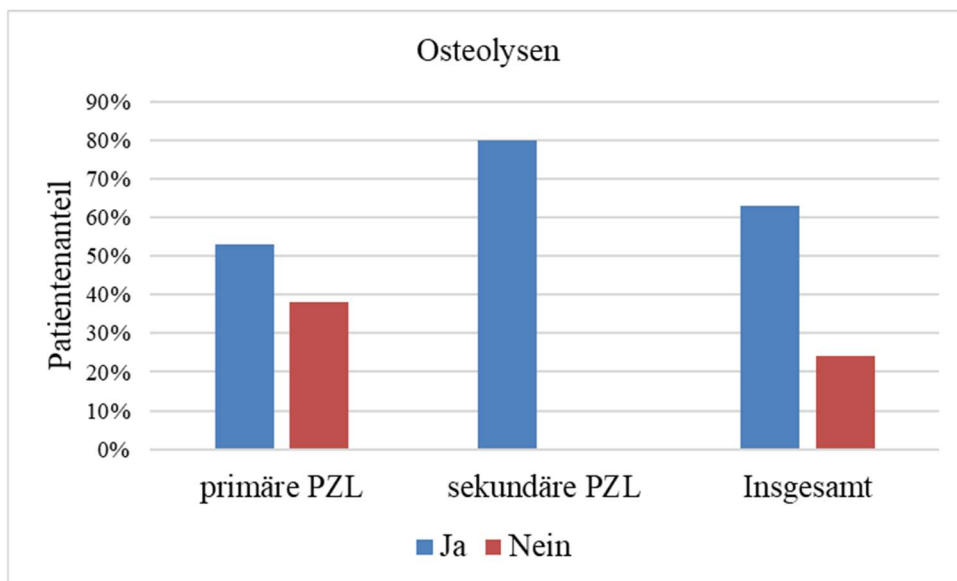
**Abbildung 16:** Mittelwert der Plasmazellen im Blutbild bei Diagnosestellung Plasmazellleukämie in der Gesamtkohorte

Bei einem prozentualen Plasmazellanteil von unter 30% im peripheren Blut bei Diagnosestellung zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 20 Monaten (95% KI 0-40,9) und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 56%. Bei einem prozentualen Plasmazellanteil von über 30% im peripheren Blut bei Diagnosestellung zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 21,4 Monaten (95% KI 6,0-36,7) und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 60%. Die prozentuale Anzahl der Plasmazellen ergab keinen signifikanten Prognosefaktor zum Outcome der Patienten (Log Rank  $p=0,666$ ).

#### 4.2.10 Osteolysen

Osteolysen	Primäre PZL	Sekundäre PZL	Insgesamt
<b>Ja</b>	18	16	34
<b>Nein</b>	13	0	13
<b>keine Angaben</b>	3	4	7
<b>Insgesamt</b>	34	20	54

**Tabelle 15:** Anzahl der Patienten nach Osteolysen



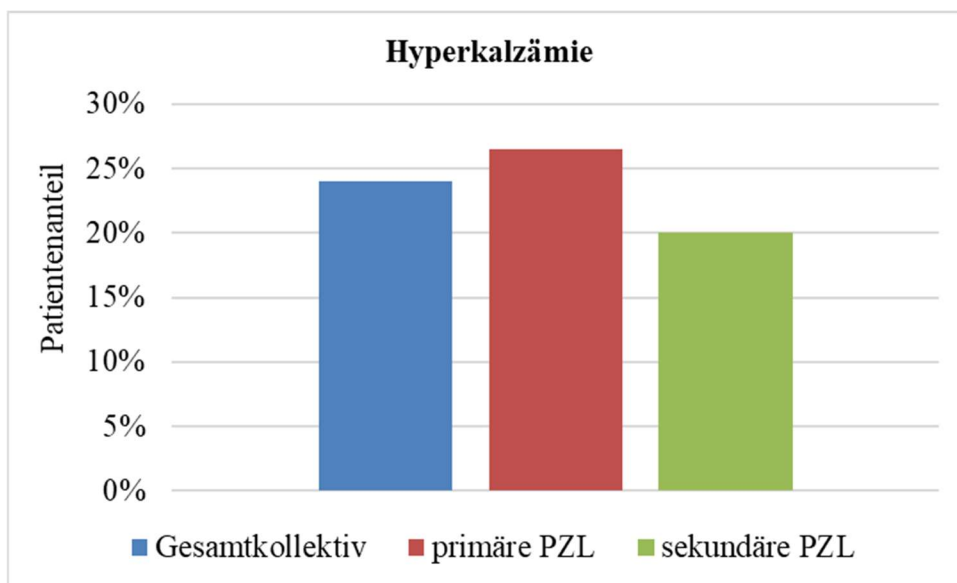
**Abbildung 17:** Verteilung von Osteolysen im Gesamtkollektiv

In Hinblick auf Osteolysen konnten diese bei 63% aller Patienten beschrieben werden. Bei 24% der Patienten fanden sich keine Osteolysen. Keine Angaben über osteolytische Defekte gab es bei insgesamt 7 (13%) Patienten.

In der Gruppe der Patienten mit einer sekundären Plasmazelleukämie konnten mit 80% die meisten osteolytischen Defekte nachgewiesen werden. Es gab keinen Patienten, bei dem kein Defekt beschrieben wurde. Bei 4 Patienten konnte keine Angabe über Osteolysen gefunden werden.

In der Gruppe der primären PZL haben 53 % der Patienten beschriebene osteolytische Defekte im Gegensatz zu 38% ohne Knochenschaden. Bei 3 Patienten konnte auch hier keine Angabe gefunden werden (Tabelle 15 und Abbildung 17).

#### **4.2.11 Laborcharakteristiken bei Diagnosestellung**

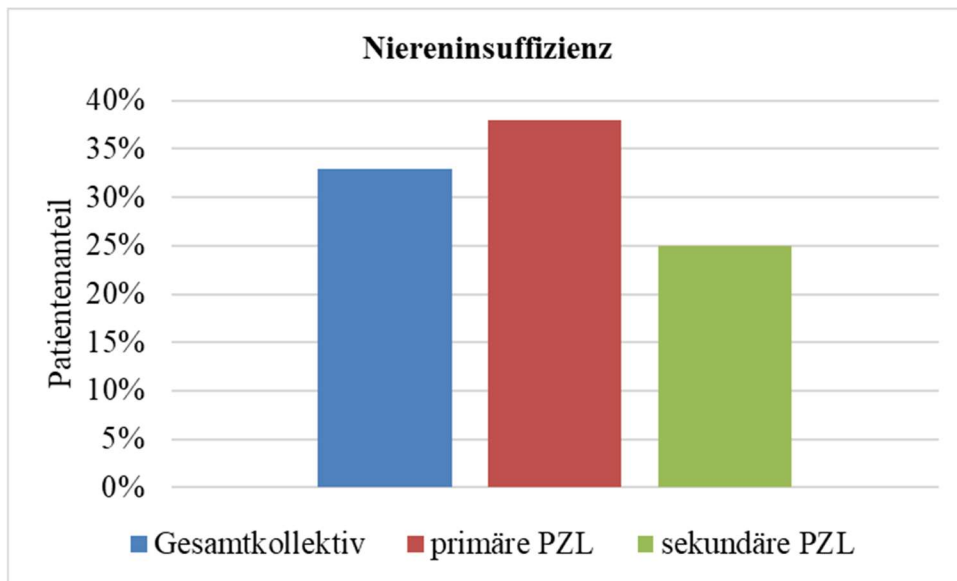


**Abbildung 18:** Prozentualer Patientenanteil mit Hyperkalzämie: (Calcium >2,75mmol/l) bei Diagnosestellung

Gesamt: n=13 (Gesamt n=54), (24%); primäre PZL: n=9 (Gesamt n=34), (26%); sekundäre PZL: n=4 (Gesamt n=20), (20%)

Bei Diagnosestellung lag bei 24% aller Patienten eine Hyperkalzämie vor (Abbildung 18).





**Abbildung 19:** Prozentualer Patientenanteil mit Niereninsuffizienz: (Kreatinin Wert >2mg/dl) bei Diagnosestellung

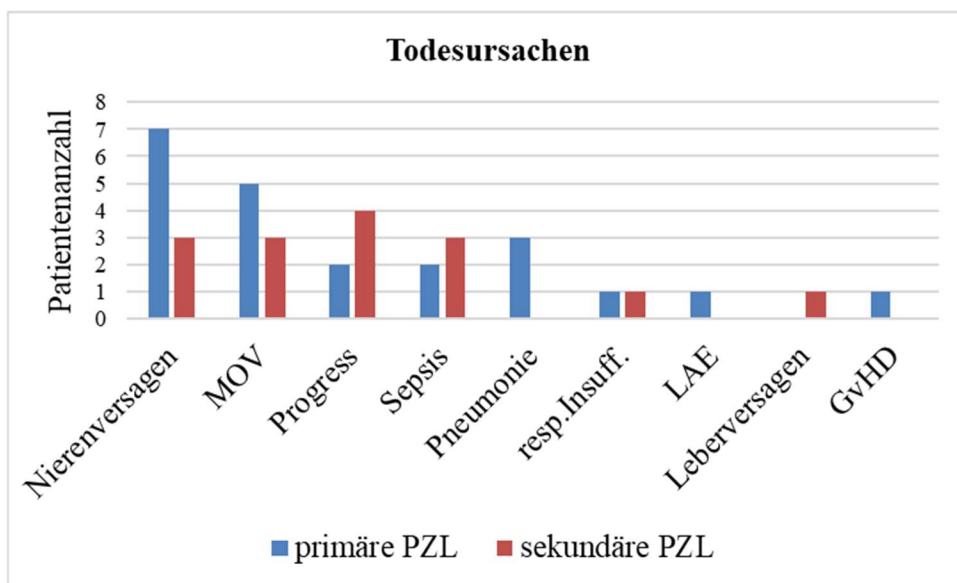
Gesamt: n=18 (Gesamt n=54), (33%); primäre PZL: n=13 (Gesamt n=34), (38%); sekundäre PZL: n=5 (Gesamt n=20), (25%).

Eine Niereninsuffizienz zeigte sich bei 33% aller Patienten. Wobei das Auftreten in der Population der primären PZL häufiger ist, mit 38% zu 25% (Abbildung 19).

Eine Anämie konnte bei Diagnosestellung mit 80% festgestellt werden. Gesamt: n=43 (Gesamt n=54), (80%); primäre PZL: n=27 (Gesamt n=34), (79%); sekundäre PZL: n=16 (Gesamt n=20), (80%).

#### 4.2.12 Todesursachen

Todesursachen sind in Abbildung 20 zusammengefasst. Von den 54 Patienten sind 68% verstorben und bei 17 Patienten (32%) konnten keine Informationen nach Datenaufnahme über deren Verbleib in Erfahrung gebracht werden (*Lost to FU*). Von den 37 verstorbenen Patienten war in 27% der Fälle ein Nierenversagen beobachtet worden, gefolgt vom Multiorganversagen und Tumorprogress.



**Abbildung 20:** Todesursache nach Patientenanzahl

(MOV: Multi Organ Versagen; GvHD: *Graft versus Host Disease*; LAE: Lungenarterienembolie; resp. Insuff: respiratorische Insuffizienz)

**4.3 Patientencharakteristika differenziert nach primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL- bzw. MM- Kohorte**

**Primäre  
PZL-Kohorte  
(n=34)**

**Sekundäre  
PZL-/MM-  
Kohorte  
(n=20)**

	<b>n (%)</b>	<b>Median (Min- Max)</b>	<b>n (%)</b>	<b>Median (Min- Max)</b>
<b>Alter in Jahren:</b>		62,5 (42-87)		66 (35-91)
<b>Männlich:</b>	20:14			9:11
<b>Weiblich:</b>	(59%:41%)			(45%:55%)
<b>Stadium:</b>				
I			0 (0%)	
II			5 (25%)	
III			13 (65%)	
n.b.			2	
<b>Risikogruppe nach R- ISS:</b>				
I			0 (0%)	
II			6 (30%)	
III			9 (45%)	
n.b.			5	

**Tabelle 16:** Patientencharakteristika nach primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte bzw. MM- Kohorte

#### **4.4 Analysen zur primären PZL-Kohorte**

Von insgesamt 34 Patienten mit einer primären Plasmazelleukämie sind 14 (41%) Patienten weiblich und 20 (59%) männlich. Das durchschnittliche Alter (Mittelwert) der Patienten beträgt 62 Jahre (Tabelle 16).

Bei den immunphänotypischen Oberflächenmerkmalen der klonalen Plasmazellen konnte folgende Verteilung gesehen werden: CD 138 pos. und 38 pos. (n=12; 35%), CD 56 pos. (n=5; 15%), CD 79 pos. (n=2; 6%), bei jeweils 1 Patient fanden sich die Oberflächenmarker für CD 13, 19, 20, 28, 81, 117. Bei 18 Patienten (53%) ließen sich keine Angaben finden.

In den Analysen des Gesamtüberlebens nach Therapieansprechen zeigt sich die längste mediane Überlebenszeit in der Gruppe Gesamtansprechen mit 21,4 Monaten. Ein medianes Gesamtüberleben von 1,4 Monaten zeigt die Gruppe PD. Der Unterschied war signifikant ( $p=0,0001$ ), (Abbildung 21).

In den Analysen des Gesamtüberlebens nach Erstlinientherapie (Chemotherapie vs. Ind. + HD + Auto-SZT) zeigt sich die längste mediane Überlebenszeit in der Gruppe der Stammzelltransplantation (n=14) mit 27,8 Monaten. Ein medianes Gesamtüberleben von 7 Monaten zeigt die Gruppe mit erhaltener Chemotherapie (n=20) als Erstlinientherapie. Der Unterschied war signifikant ( $p=0,002$ ), (Abbildung 22).

In den Analysen nach erhaltener Therapie im Gesamttherapieverlauf (Chemotherapie vs. Stammzelltherapie) zeigt ebenfalls die längste mediane Überlebenszeit die Gruppe der Stammzelltransplantation (n=17) mit 26 Monaten. Ein medianes Gesamtüberleben von 7 Monaten zeigt die Gruppe mit erhaltener alleiniger Chemotherapie (n=17). Der Unterschied war signifikant ( $p=0,010$ ), (Abbildung 23).

Keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben ergaben Kaplan-Meier-Analysen nach Osteolysen, Geschlecht, monoklonalem Immunphänotyp, sowie Chemotherapie Alt (konventionelle Chemo mittels: Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dexamethason, Melphalan, Prednisolon, Etoposid, Ifosfamid, Epirubicin) vs. Neu (Bortezomib und IMiDs).

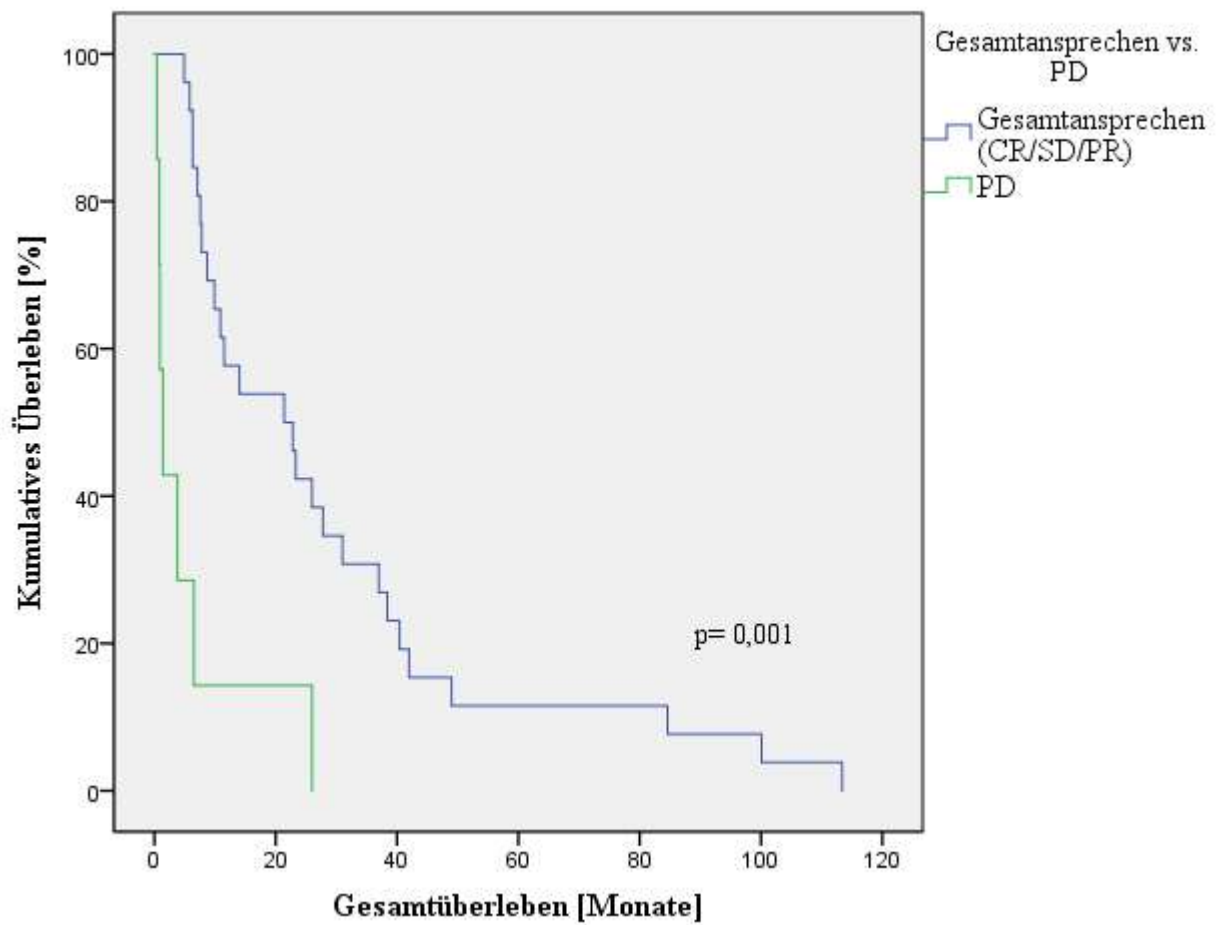
Die Tabelle 17 zeigt zusammenfassend medianes OS, 95% KI, 1-Jahres-Überlebensraten sowie Signifikanzen innerhalb der Kohorte der primären PZL-Patienten.

#### 4.4.1 Kaplan-Meier-Überlebensanalysen zur primären PZL-Kohorte

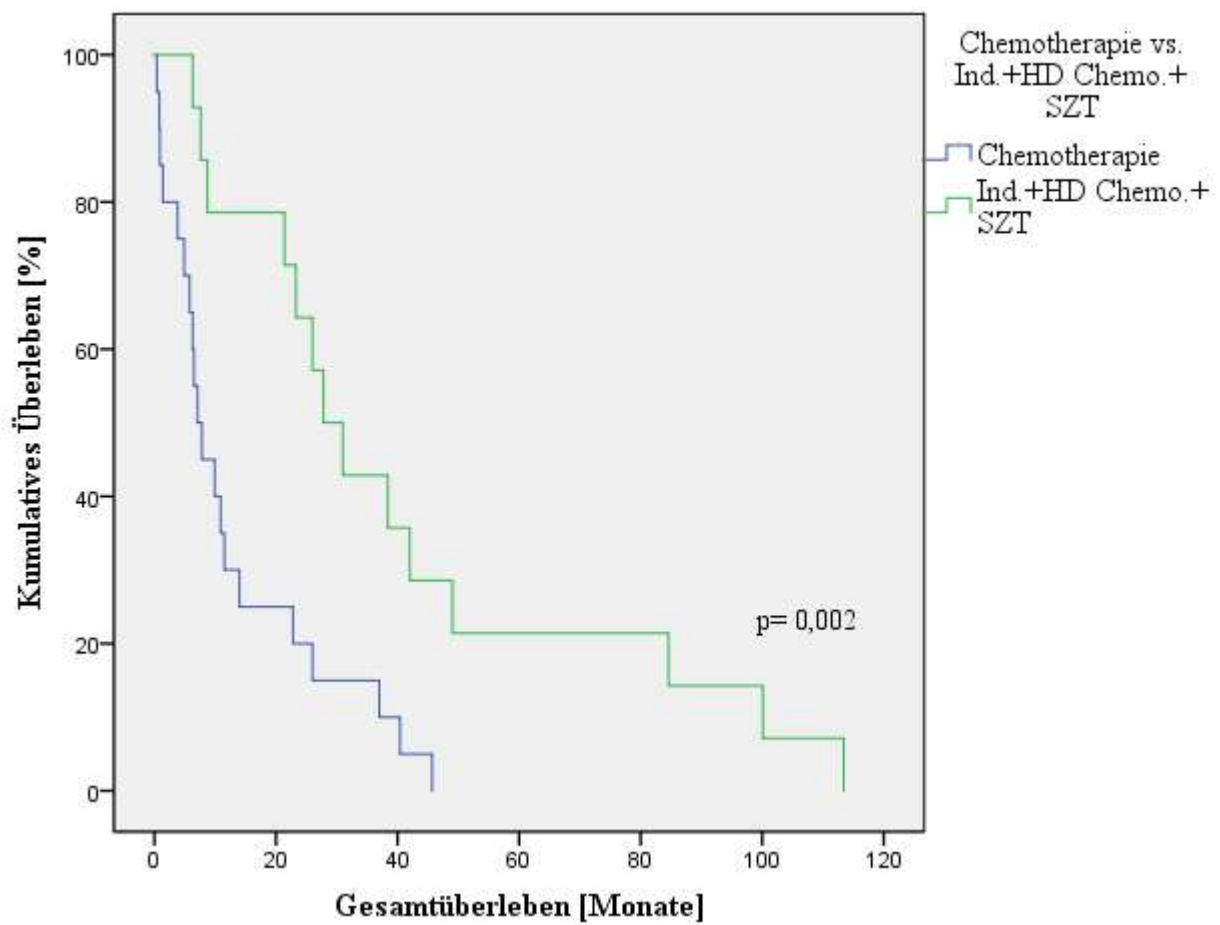
	<b>Medianes OS (Monate)</b>	<b>95% KI (Monate)</b>	<b>Log Rank p</b>	<b>1 Jahres-Überlebensrate (%)</b>
<b>Osteolysen:</b>				
Ja: n=18	10,9	5-16,7	Nicht signifikant p=0,740	38,9
Nein: n=13	21,4	0-44,8		
Gesamt: n=31	11,5	0-25,3		
<b>Geschlecht:</b>				
Männlich: n=20	21,4	0-47,5	Nicht signifikant p=0,808	50
Weiblich: n=14	9,9	3,1-16,7		
Gesamt: n=34	11,5	0-28		
<b>Ig oder LK:</b>				
IgA (l+k): n=10	7,1	5,1-9,1	Nicht signifikant p=0,728	20
IgG (l+k): n=17	14,0	0-32,5		
IgD lambda: n=1	10,9			
IgM kappa: n=1	49,0			
LK (l+k): n=5	26,0	23,6-28,4		
Gesamt: n=34	11,5	0-28		
<b>Therapieansprechen:</b>				
Gesamtansprechen: n=26	21,4	6-36	Signifikant p=0,001	57
PD: n=7	1,4	0,1-2,6		
Gesamt: n=33	11,5	0-25		

	<b>Medianes OS (Monate)</b>	<b>95% KI (Monate)</b>	<b>Log Rank p</b>	<b>1 Jahres-Überlebensrate (%)</b>
<b>Erstlinientherapie:</b>				
Chemo (Alle): n=20	7	4-9	Signifikant	25
Ind.+HD+SZT: n=14	27,8	18-36	p=0,002	71
Gesamt: n=34	11,5	0-27		
<b>Therapie:</b>				
Chemo (Alt): n=24	21	6-36	Nicht Signifikant	54
Chemo (V): n=7	7,8	0-18	p=0,396	28
Chemo (IMiDs): n=3	7,6	5-9		0
Gesamt: n=34	11,5	0-27		
<b>Therapie:</b>				
Chemo (Alt): n=20	11,5	0-34	Nicht Signifikant	45
Chemo (Neu): n=14	7,8	0-19	p=0,433	42
Gesamt: n=34	11,5	0-27		
<b>Therapie (Gesamttherapieverlauf):</b>				
Chemo (Alle): n=17	7	4-9	Signifikant	29
SZT: n=17	26	17-34	p=0,010	64
Gesamt: n=34	11,5	0-27		

**Tabelle 17:** Kaplan-Meier-Analysen zur primären PZL-Kohorte

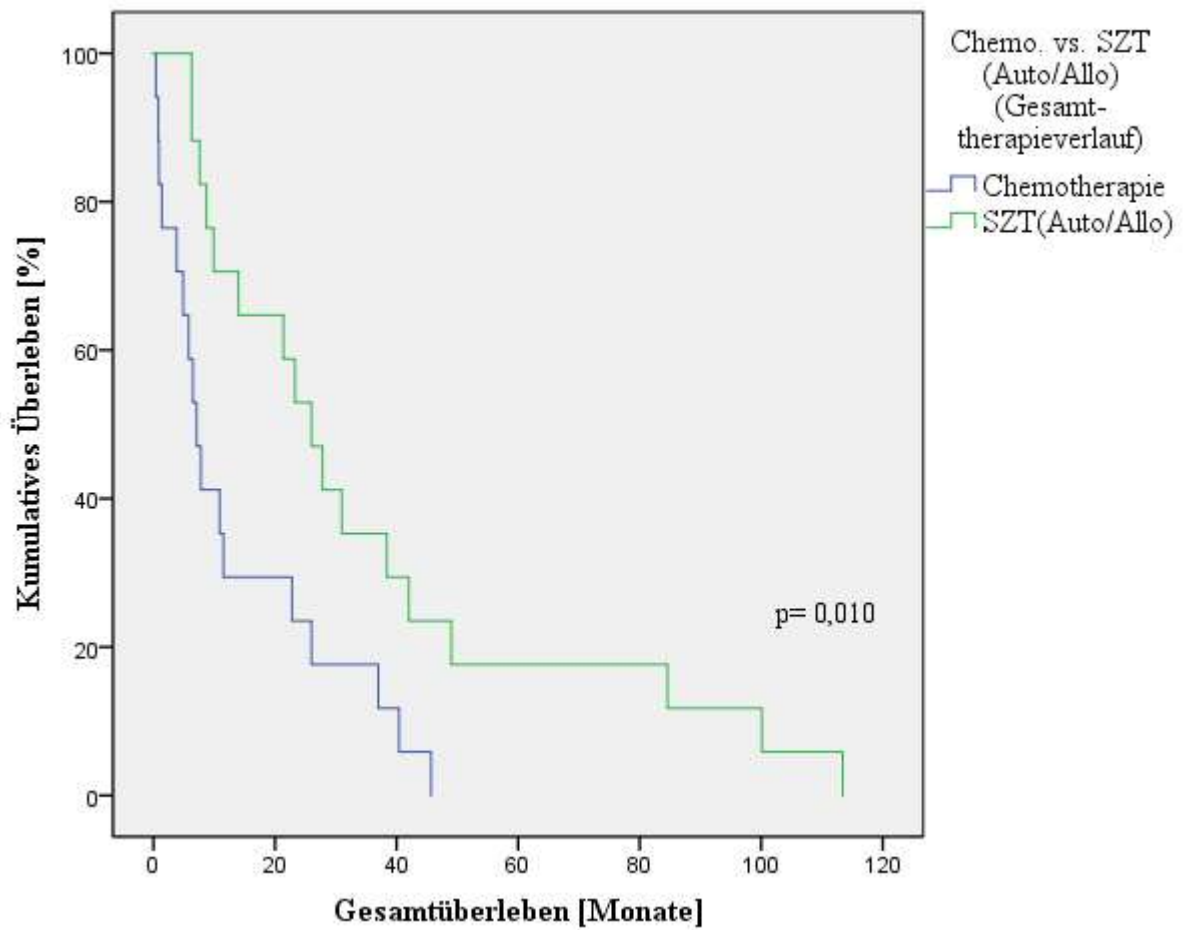


**Abbildung 21:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei primärer PZL-Kohorte nach Therapieansprechen



**Abbildung 22:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei primärer PZL-Kohorte nach Erstlinientherapie (Chemotherapie vs. Induktionstherapie und Hochdosischemotherapie und Stammzelltransplantation)





**Abbildung 23:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei primärer PZL-Kohorte nach Chemotherapie vs. SZT im Gesamttherapieverlauf

## **4.5 Analysen zur MM-Kohorte bzw. zur sekundären PZL-Kohorte**

Von insgesamt 20 Patienten mit einem MM bzw. einer sekundären Plasmazelleukämie sind 11 (55%) Patienten weiblich und 9 (45%) männlich. Das durchschnittliche Alter der Patienten beträgt 60,6 Jahre. Der größte Teil der Patienten befindet sich bei Diagnosestellung MM im Stadium III nach Durie und Salmon (13 Patienten) im Stadium II befinden sich bei Diagnosestellung 5 Patienten, bei 2 Patient konnte keine Einteilung erfolgen.

Bei den immunphänotypischen Oberflächenmerkmalen der klonalen Plasmazellen konnte folgende Verteilung gesehen werden: CD 138 pos. und 38 pos. (n=4; 20%), CD 56 pos. (n=1), bei 16 Patienten (80%) ließen sich keine Angaben finden.

Im Folgenden wird die Kohorte der an einem Multiplem Myelom und sekundären PZL erkrankten Patienten in ihrem Beobachtungszeitraum unterteilt. Zunächst zeigt Tabelle 18 zusammenfassend medianes OS, 95% KI, 1-Jahres-Überlebensraten sowie Signifikanzen innerhalb der Kohorte MM (bis Zeitpunkt der leukämischen Ausschwemmung). Im Weiteren wurden Kaplan-Meier-Analysen erstellt für den Erkrankungszeitraum ab Diagnosestellung sekundäre PZL bzw. der leukämischen Ausschwemmung bis Tod (Tabelle19).

### **4.5.1 Kaplan-Meier-Überlebensanalysen zur MM-Kohorte (bis zum Zeitpunkt der leukämischen Ausschwemmung)**

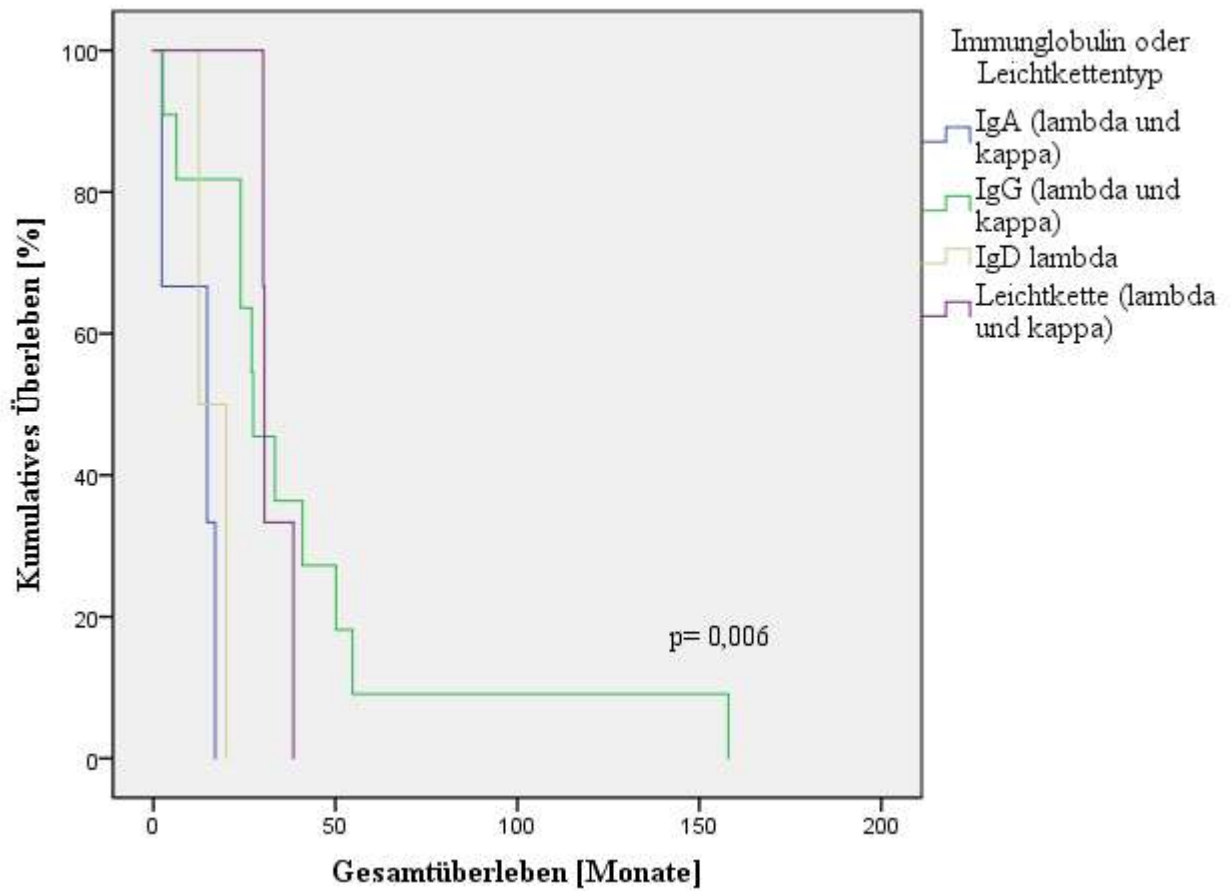
In der Analyse nach Kaplan-Meier ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 30,5 Monaten für die drei Patienten mit Monoklonalen Leichtketten-Typ lambda oder kappa, von 27 Monaten für die 11 Patienten mit Monoklonalem Immunglobulin-Typ G (lambda und kappa), für die drei Patienten mit Monoklonalem Immunglobulin-Typ A (lambda und kappa) von 14,8 Monaten und für die 2 Patienten mit Monoklonalem Immunglobulin-Typ D lambda von 12,5 Monaten. Der Unterschied war signifikant ( $p=0,006$ ), (Abbildung 24).

Keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben ergaben Kaplan-Meier-Analysen nach Stadium, Geschlecht sowie Therapieansprechen.

	<b>Medianes OS (Monate)</b>	<b>95% KI (Monate)</b>	<b>Log Rank p</b>	<b>1 Jahres- Überlebensrate (%)</b>
<b>Osteolysen:</b> Ja: n=15 Nein: n=0 Gesamt: n=15	24,0	15,2-32,8		80
<b>Stadium:</b> I: n=0 II: n=5 III: n=13 Gesamt: n=18  R-ISS II: n=6 R-ISS III: n=9 Gesamt: n=15	24,0 27,4 24,0  24,0 30,2 27,0	16,5-31,5 9,3-45,6 14,3-33,7  19,5-28,5 20,8-39,5 20-34	Nicht signifikant p=0,598  Nicht signifikant p=0,325	80 69,2   66,7 77,8
<b>Geschlecht:</b> Männlich: n=8 Weiblich: n=11 Gesamt: n=19	27,4 24,0 27,0	13,3-41,5 13,2-34,7 19,1-34,9	Nicht signifikant p=0,523	75 72

	<b>Medianes OS (Monate)</b>	<b>95% KI (Monate)</b>	<b>Log Rank p</b>	<b>1 Jahres- Überlebensrate (%)</b>
<b>Ig oder LK:</b>				
IgA (I+k): n=3	14,8	0-34,8	Signifikant	33,3
IgG (I+k): n=11	27	17,2-37,5	p=0,006	63,6
IgD lambda: n=2	12,5			
LK (I+k): n=3	30,5	30,0-30,9		66,7
Gesamt: n=19	27,0	19,1-34,9		
<b>IgG vs. Rest:</b>				
IgG: n=11	27	17-37	Annähernd signifikant	63
Rest: n=8 (IgA, IgM, IgD, LK)	17	9-24	p=0,080	75
Gesamt: n=19	27	19-34		
<b>Therapieansprechen:</b>				
Gesamtansprechen: n=5	17	7-26	Nicht signifikant	60
PD: n=12	27	21-32		75
Gesamt: n=17	24	14-33	p=0,216	

**Tabelle 18:** Kaplan-Meier-Analysen der MM-Kohorte



**Abbildung 24:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei MM-Kohorte bis zum Zeitpunkt der leukämischen Ausschwemmung nach unterschiedlichem Monoklonalem Immunglobulin- oder Leichtketten-Typ

Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer Erstdiagnose Multiples Myelom auf unterschiedlichste Weise vortherapiert. Sechs Patienten unterzogen sich einer Induktionstherapie mit Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation. Dieser Anteil der Patienten sank mit steigendem Alter. Eine Chemotherapie mit Strahlentherapie war bei drei Patienten indiziert. Mittels einer alleinigen Chemotherapie wurden sechs Patienten behandelt. Am häufigsten fanden dabei die Medikamente Melphalan in Kombination mit Dexamethason sowie „Neuere Substanzen“ wie Bortezomib und *IMiDs* wie Lenalidomid ihren Einsatz. Weitere in Anwendung genommene Zytostatika waren Vincristin, Doxorubicin und Cyclophosphamid. Bei vielen Patienten kam es im Verlauf der Therapie zu einem Wechsel der Medikamente, begründet durch Nebenwirkungen oder Ansprechkriterien. Die Anwendung von Bisphosphonaten ist in zwei Fällen beschrieben. Bei einem der Patienten konnte bei Diagnosestellung des Multiplen Myeloms keine Angabe über einen osteolytischen Prozess gefunden werden. Dennoch wurde eine Bisphosphonat-Therapie im Sinne einer Prophylaxe zur Reduktion skeletaler Komplikationen (*SRE=Skeletal Related Events*) begonnen. In dem anderen Fall sind Osteolysen beschrieben, so kann hier von einer supportiven Behandlung ausgegangen werden.

Es konnte keine Signifikanz in der Anwendung der Vortherapien in Bezug auf das OS festgestellt werden (Tabelle 19).

	<b>Medianes OS (Monate)</b>	<b>95% KI (Monate)</b>	<b>Log Rank p</b>	<b>1 Jahres- Überlebensrate (%)</b>
<b>Vortherapie:</b>				
Chemo. M/CAD: n=4	14	0-38	Nicht signifikant p=0,780	50
Chemo. V/T/L/R: n=2	30			50
Ind.+HD+Auto- SZT: n=6	24	7-40		83
Gesamt: n=12	30	19-41		

**Tabelle 19:** Kaplan-Meier-Analysen nach Vortherapien der MM-Kohorte

#### **4.5.2 Kaplan-Meier-Überlebensanalysen zur sekundären PZL-Kohorte**

##### **ab der leukämischen Ausschwemmung (ohne MM-Vortherapie)**

Die Abbildung 25 zeigt das Gesamtüberleben mit unterschiedlichem monoklonalem Ig- oder LK-Typ. Der Unterschied zeigte sich als signifikant (Log Rank  $p=0,013$ ).

In den Analysen des Gesamtüberlebens nach Therapieansprechen zeigt sich die längste mediane Überlebenszeit in der Gruppe Gesamtansprechen mit 3,5 Monaten. Ein medianes Gesamtüberleben von 1,7 Monaten zeigt die Gruppe PD. Der Unterschied war annähernd signifikant ( $p=0,12$ ), (Abbildung 26).

In den Analysen nach erhaltener Chemotherapie (Alt vs. Neu) zeigt die längste mediane Überlebenszeit die Gruppe der Chemotherapie (Alt) ( $n=4$ ) mit 22 Monaten. Ein medianes Gesamtüberleben von nur 1,8 Monaten zeigt die Gruppe mit erhaltener neuer Chemotherapie ( $n=14$ ). Der Unterschied war signifikant ( $p=0,03$ ), (Abbildung 27).

Keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben ergaben Kaplan-Meier-Analysen nach Geschlecht, Erstlinientherapie sowie nach Therapien im Gesamttherapieverlauf.

Zunächst zeigt die Tabelle 20 zusammenfassend medianes OS, 95% KI, 1-Jahres-Überlebensraten sowie Signifikanzen innerhalb der Kohorte sekundäre PZL-Patienten.

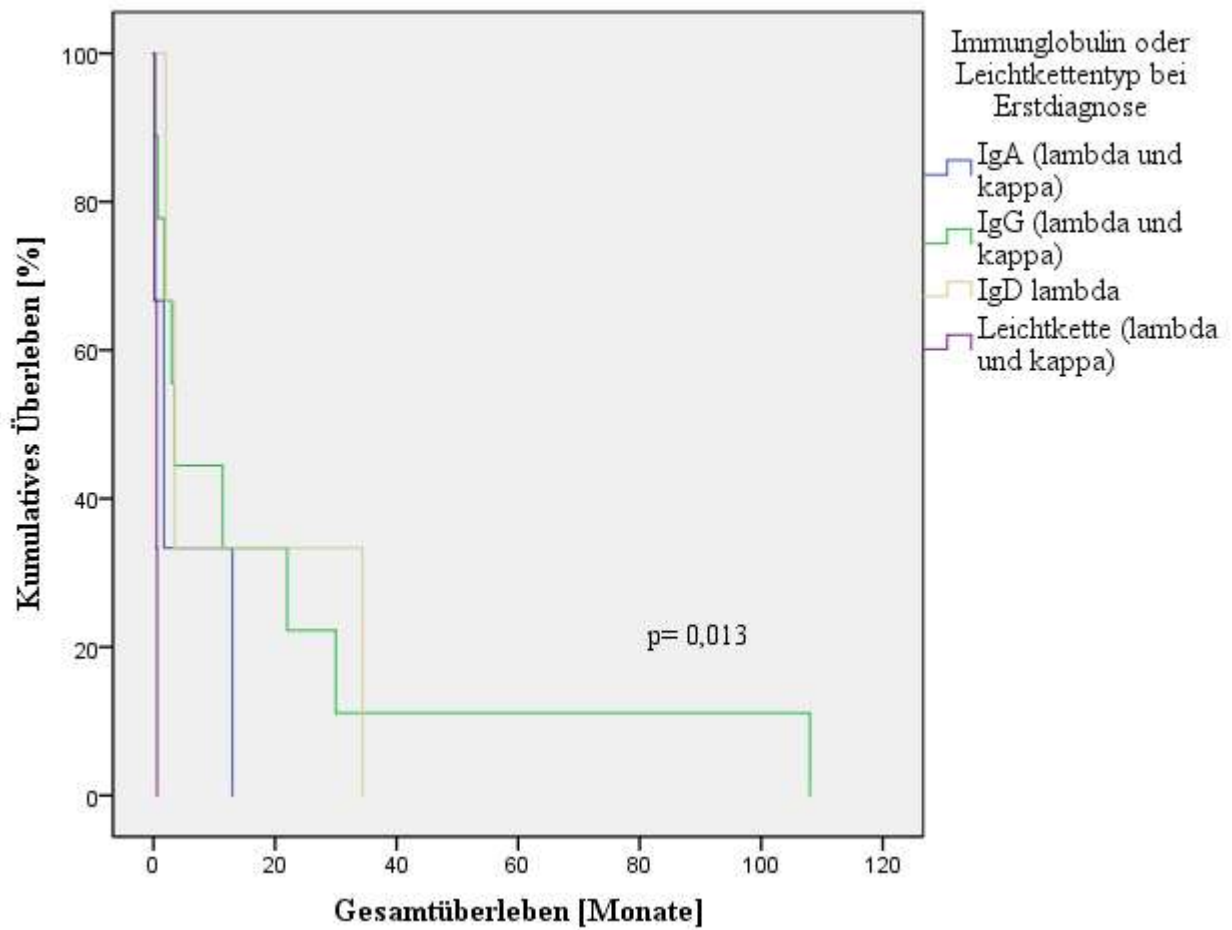
<b>Analysen nach:</b>	<b>Medianes OS (Monate)</b>	<b>95% KI (Monate)</b>	<b>Log Rank p</b>	<b>1 Jahres-Überlebensrate (%)</b>
<b>Osteolysen:</b> Ja: $n=15$ Nein: $n=0$ Gesamt: $n=15$	1,8	0,33-3,6		13

<b>Analysen nach:</b>	<b>Medianes OS (Monate)</b>	<b>95% KI (Monate)</b>	<b>Log Rank p</b>	<b>1 Jahres-Überlebensrate (%)</b>
<b>Geschlecht:</b>				
Männlich: n=8	2,0	0-4,5	Nicht signifikant p=0,273	12,5
Weiblich: n=11	1,8	0-5		18,2
Gesamt: n=19	2,0	1-0,2		
<b>Ig oder LK:</b>				
IgA (1+k): n=3	1,7	0-4,1	Signifikant p=0,013	0
IgG (1+k): n=9	3,4	2,2-4,5		30
IgD lambda: n=3	3,5	1,1-5,9		0
LK (1+k): n=3	0,5	0,02-0,9		0
Gesamt: n=18	2,0	0,2-3,8		
<b>Therapieansprechen:</b>				
Gesamtansprechen: n=6	3,5	0-16	Annähernd signifikant p=0,12	33
PD: n=11	1,7	0,1-3		0
Gesamt: n=17	2,0	0,2-3		
<b>Erstlinientherapie:</b>				
Chemotherapie: n=13	1,7	0,2-3	Nicht signifikant p=0,209	7
Ind.+HD+SZT: n=5	13	0-33		40
Gesamt: n=18	2	0-4		
<b>Therapie:</b>				
Chemotherapie: n=4	22	0-55	Nicht signifikant	50
Chemo (V): n=9	1,8	1-2		11

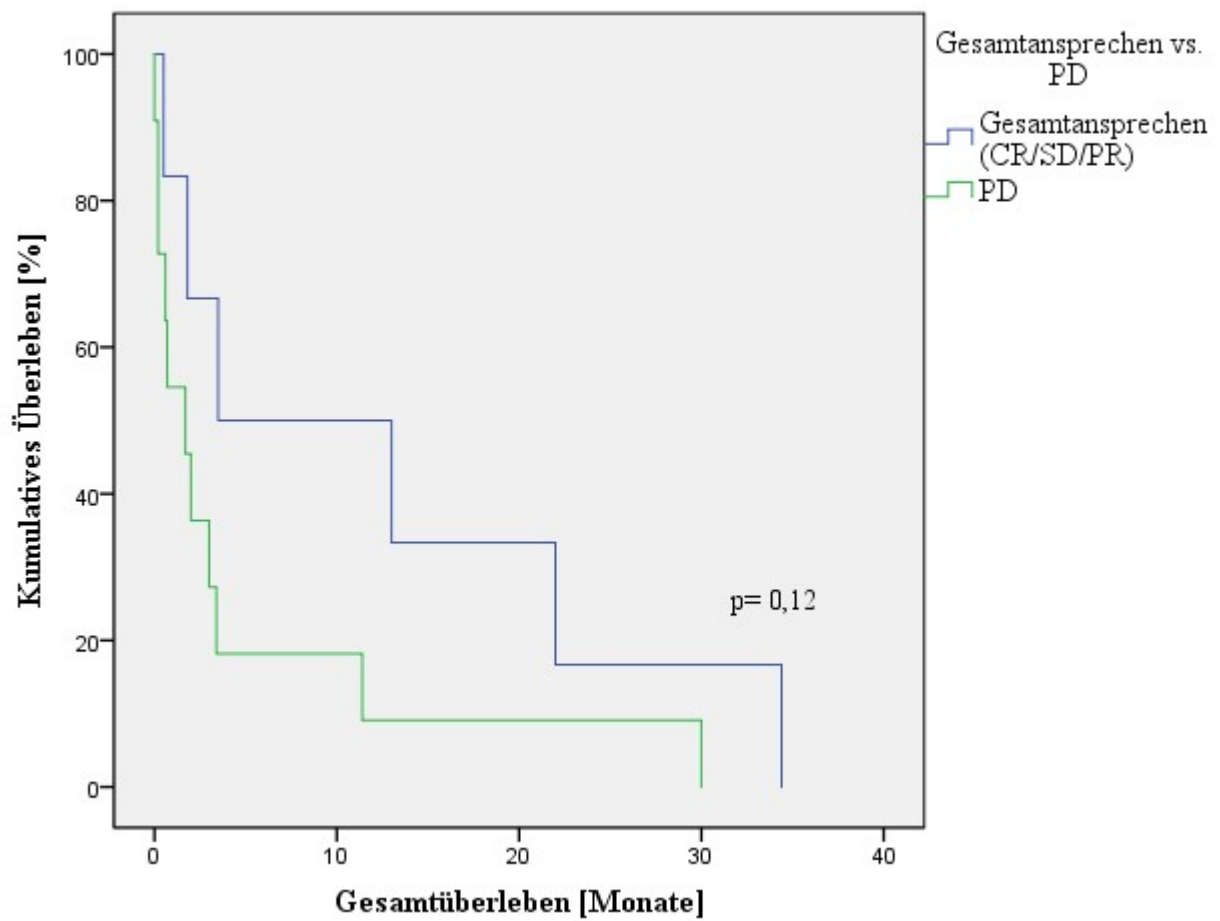


<b>Analysen nach:</b>	<b>Medianes OS (Monate)</b>	<b>95% KI (Monate)</b>	<b>Log Rank p</b>	<b>1 Jahres-Überlebensrate (%)</b>
Chemo (IMiDs): n=3	2	0-4	p=0,104	0
Gesamt: n=16	2	0-4		
<b>Therapie:</b>				
Chemo (Alt): n=4	22	0-55	Signifikant	50
Chemo (V, IMiDs): n=14	1,8	1-2	p=0,03	7
Gesamt: n=18	2	0-4		
<b>Therapie (Gesamttherapieverlauf):</b>				
Chemo: n=13	1,7	0,2-3	Nicht signifikant p=0,209	7
Ind.+HD+SZT: n=5	13	0-33		
Gesamt: n=18	2	0-4		

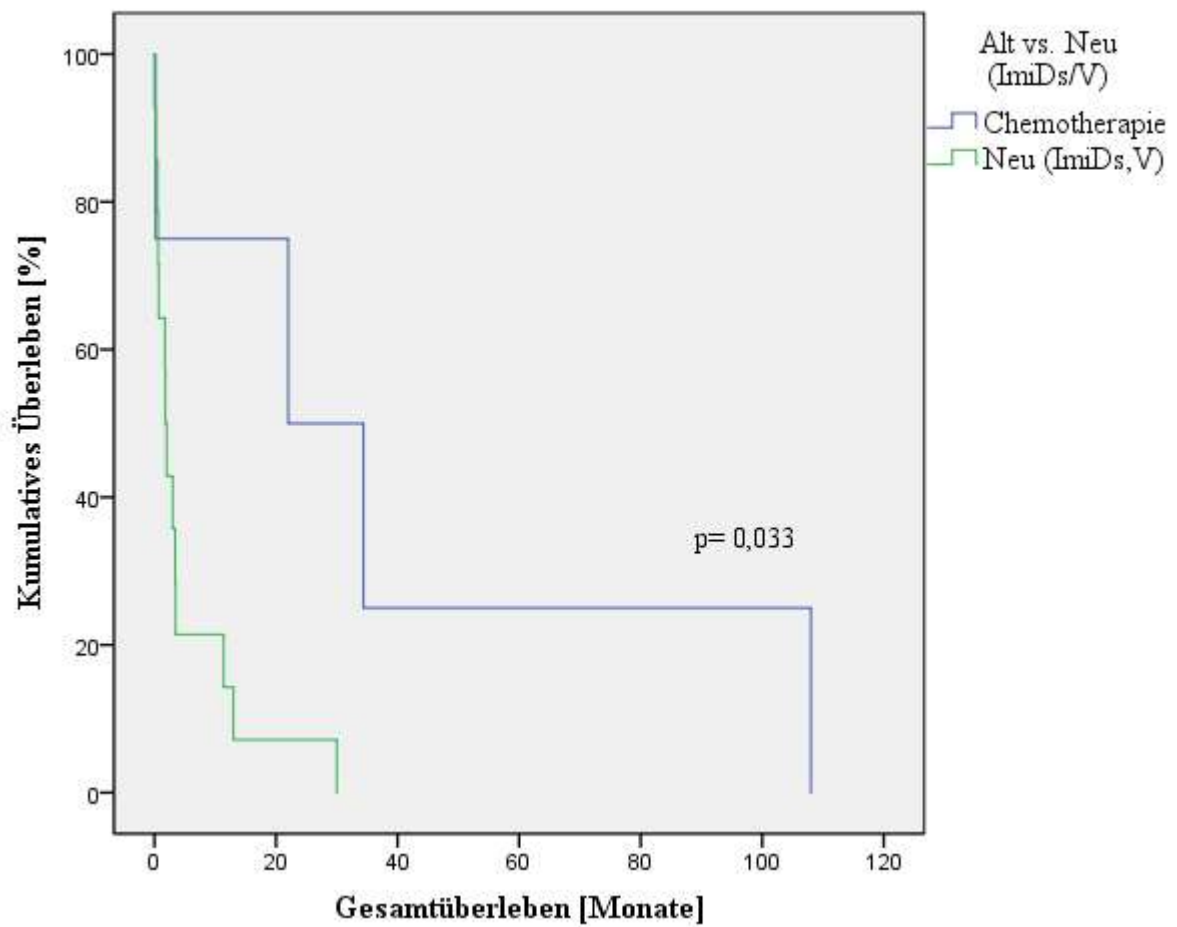
**Tabelle 20:** Kaplan-Meier-Analysen zur sekundären PZL-Kohorte ab der leukämischen Ausschwemmung



**Abbildung 25:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei sekundärer PZL-Kohorte ab der leukämischen Ausschwemmung nach unterschiedlichem Immunglobulin und Leichtkettentyp



**Abbildung 26:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei sekundärer PZL-Kohorte ab der leukämischen Ausschwemmung nach Therapieansprechen



**Abbildung 27:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei sekundärer PZL-Kohorte ab der leukämischen Ausschwemmung nach Therapie: Alt vs. Neu

## **4.6 Analysen zu Therapie-Regimen und Therapie-Ansprechen bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte (nach leukämischer Ausschwemmung/ohne MM-Vortherapie)**

### **4.6.1 Therapie-Regime bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte**

Insgesamt erhielten 33 Patienten der Gesamtkohorte nach der Diagnosestellung primäre oder sekundäre (nach leukämischer Ausschwemmung) Plasmazellleukämie eine Chemotherapie als Erstlinientherapie und 19 Patienten eine Induktionstherapie mit anschließender HD-Therapie und Auto- oder Allo-SZT.

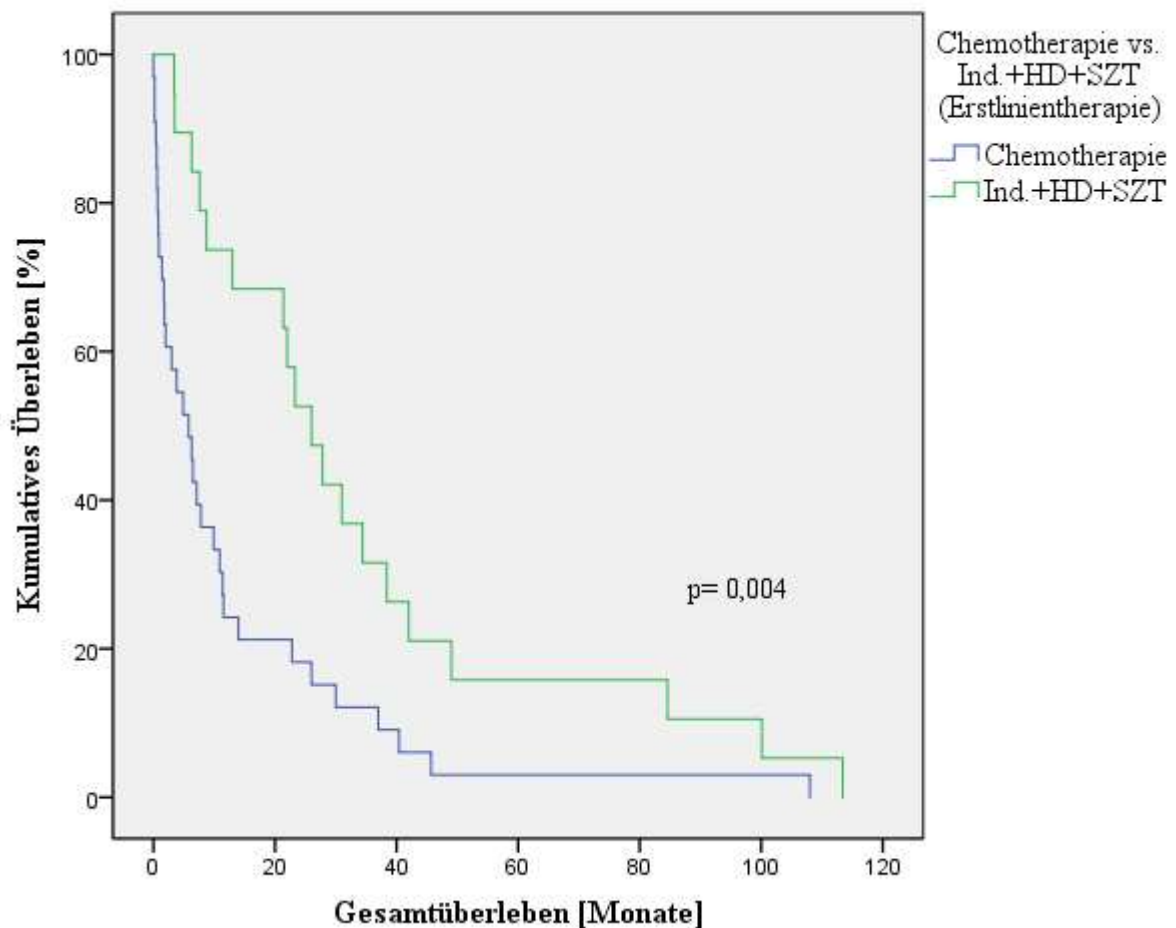
Die Chemotherapie setzte sich dabei aus folgenden Substanzen zusammen: Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Lenalidomid, Dexamethason, Melphalan, Prednisolon, Thalidomid, Etoposid, Bortezomib/Velcade; Ifosfamid, Epirubicin. Es wird in den folgenden Analysen unterschieden nach Chemotherapie mit „neueren“ Substanzen (*IMiDs* und Proteasominhibitor) sowie konventioneller (ALT) Chemotherapie bestehend aus den restlich genannten Substanzen.

### **4.6.2 Analysen zum Gesamtüberleben nach Typ der Ersttherapie bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte**

Insgesamt erhielten 33 Patienten der Gesamtkohorte nach der Diagnosestellung sekundäre oder primäre Plasmazellleukämie eine Chemotherapie als Erstlinientherapie. Für diese Patienten ergeben sich in der Kaplan-Meier-Analyse ein medianes OS von 5,8 Monaten und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 21%. Es erhielten 19 Patienten eine Induktionstherapie mit anschließender HD-Therapie und Auto- oder Allo-SZT nach Diagnosestellung. Das mediane Gesamtüberleben, das sich für diese Patienten ergab, lag bei 26 Monaten und die 1 -Jahres-Überlebensrate bei 68%. Damit ergab sich ein signifikanter Unterschied (Log Rank  $p= 0,004$ ), (Tabelle 21), (Abbildung 28).

Typ der Ersttherapie	Medianes OS (Monate)	95% KI (Monate)	Log Rank	1-Jahres-Überleben (%)
Chemotherapie: n=33	5,8	1,8-9,7	Signifikant p=0,004	21
Ind.+HD+SZT: n=19	26	17,7-34		68
Gesamt: n=52	8,7	3,6-13,7		

**Tabelle 21:** Kaplan-Meier-Analysen zur primären PZL-Kohorte und sekundären PZL-Kohorte (nach der leukämischen Ausschwemmung/ohne MM-Vortherapie)



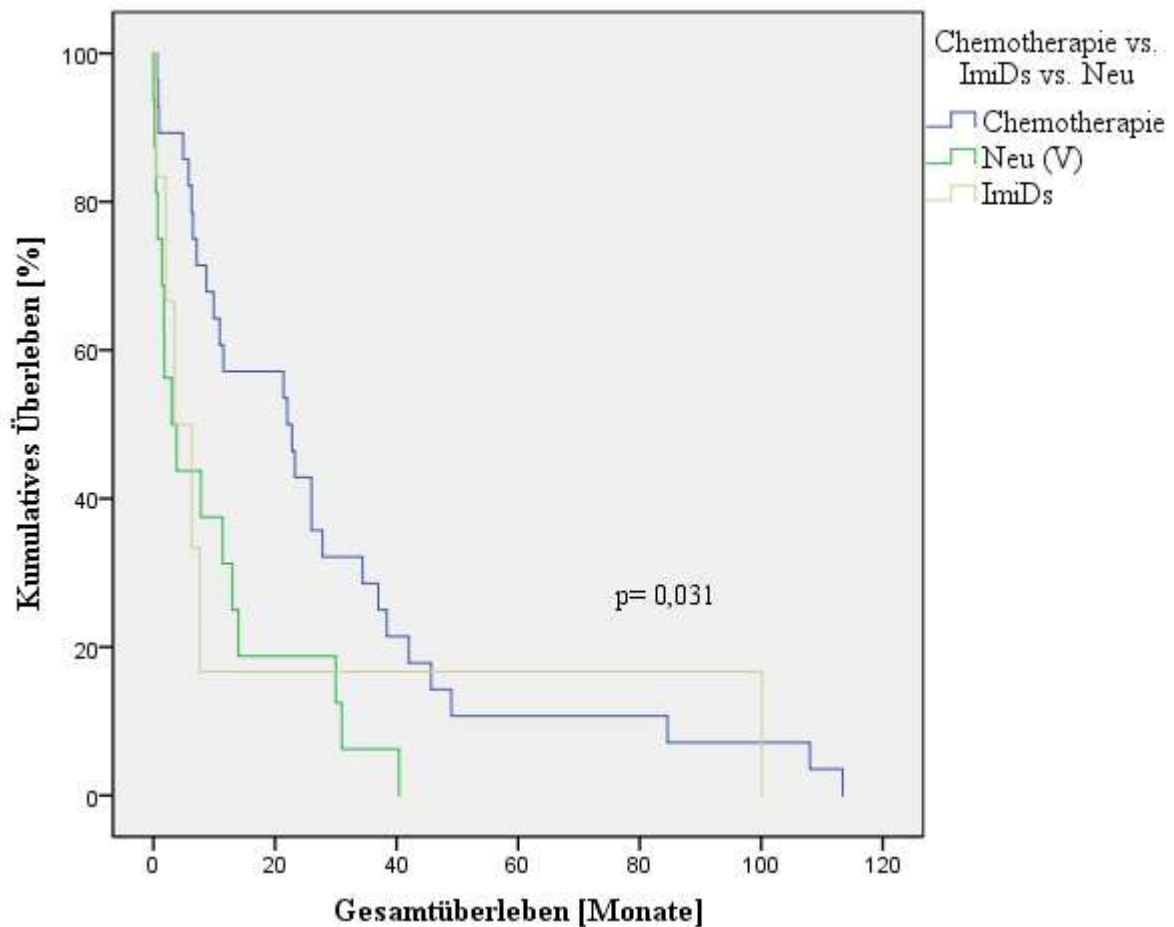
**Abbildung 28:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach unterschiedlichen Ersttherapien bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte nach leukämischer Ausschwemmung

**4.6.3 Analysen zum Gesamtüberleben nach Typ der Chemotherapie (konventionelle Chemotherapie vs. Immunomodulatory Drugs (IMiDs) vs. Neu/Velcade) bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte**

In den Analysen des Gesamtüberlebens nach Art der Therapie zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 22 Monaten bei den Patienten, welche eine konservative Chemotherapie (n=28) erhielten. Patienten, die eine Chemotherapie mit Velcade (n=16) erhielten, zeigten ein medianes OS von 3 Monaten. Patienten, die eine Chemotherapie mit *IMiDs* (n=6) erhielten, zeigten ein medianes OS von 3,5 Monaten. Der Unterschied nach erhaltender Chemotherapie zeigt sich signifikant (p= 0,031), (Abbildung 29), (Tabelle 22).

<b>Typ der Chemotherapie im Gesamttherapieverlauf</b>	<b>Medianes OS (Monate)</b>	<b>95% KI (Monate)</b>	<b>Log Rank</b>	<b>1-Jahres-Überleben (%)</b>
Konventionelle Chemotherapie: n=28	22	6,7-37	Signifikant p=0,031	57
Chemo. (V): n=16	3	0-6,9		25
Chemo. (IMiDs): n=6	3,5	0-8,6		0
Gesamt: n=50	9,9	5-14		

**Tabelle 22:** Kaplan-Meier-Analysen zur primären PZL-Kohorte und sekundären PZL-Kohorte (ohne MM-Vortherapie)



**Abbildung 29:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach unterschiedlicher Chemotherapie bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte nach leukämischer Ausschwemmung

#### **4.6.4 Analysen zum Gesamtüberleben nach Typ der Therapie im**

#### **Gesamttherapieverlauf (SZT vs. alleiniger Chemotherapie) bei primärer PZL-Kohorte**

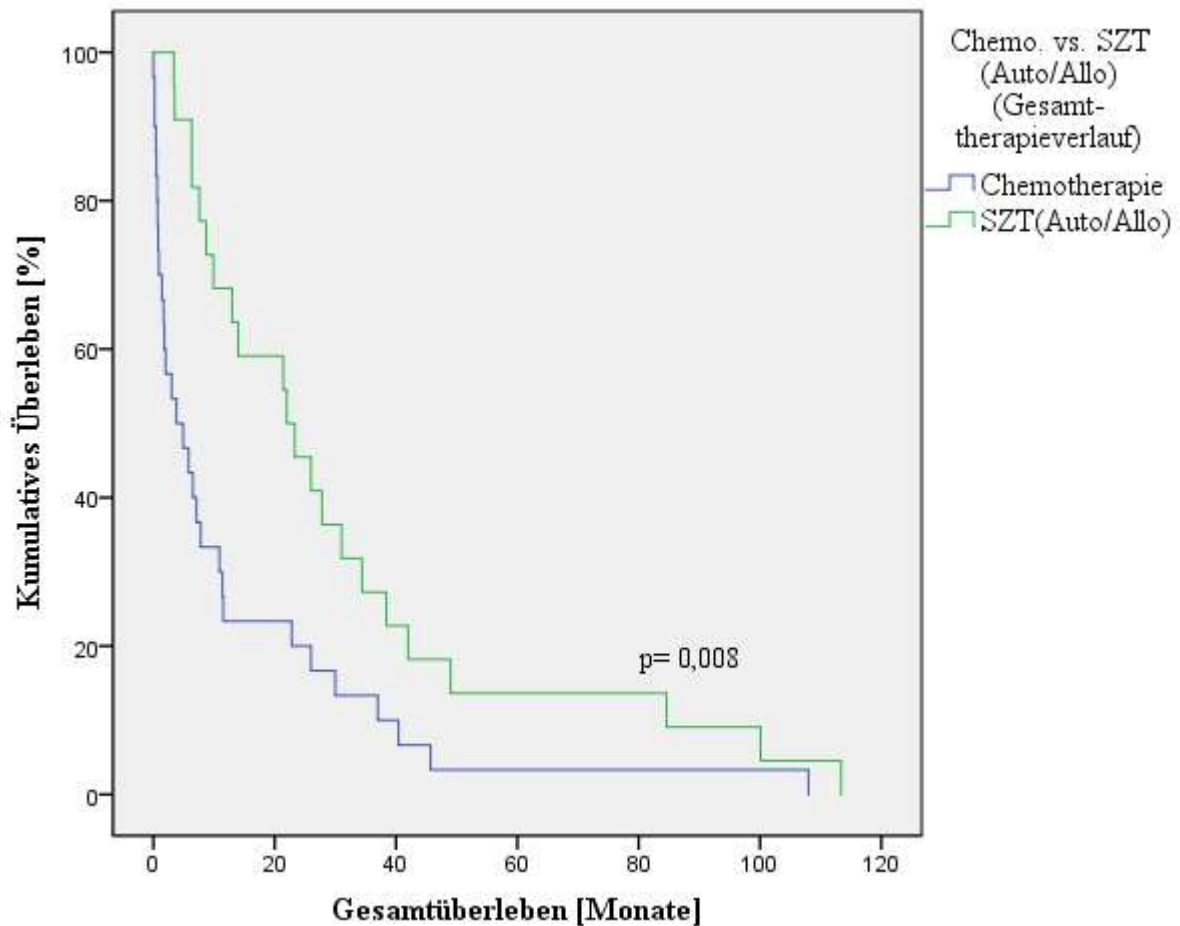
#### **und sekundärer PZL-Kohorte**

Durchgeführte Analysen zur Therapie: SZT vs. alleiniger Chemotherapie zeigten ein medianes OS von 22 Monaten bei Patienten mit erhaltender SZT (n=22) und von 3,8 Monaten bei Patienten (n=30) mit erhaltener alleiniger Chemotherapie. Der Unterschied zeigte sich im Log-Rank-Test signifikant ( $p=0,008$ ), (Tabelle 23), (Abbildung 30).



SZT vs. Chemotherapie	Medianes OS (Monate)	95% KI (Monate)	Log Rank	1-Jahres-Überleben (%)
SZT: n=22	22	3-35	Signifikant p=0,008	63
Chemotherapie: n=30	3,8	0-8		
Gesamt: n=52	8,7	3-13		

**Tabelle 23:** Kaplan-Meier-Analysen zu SZT vs. Chemotherapie bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte (ohne MM-Vortherapie)



**Abbildung 30:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach SZT vs. Chemotherapie bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte nach leukämischer Ausschwemmung

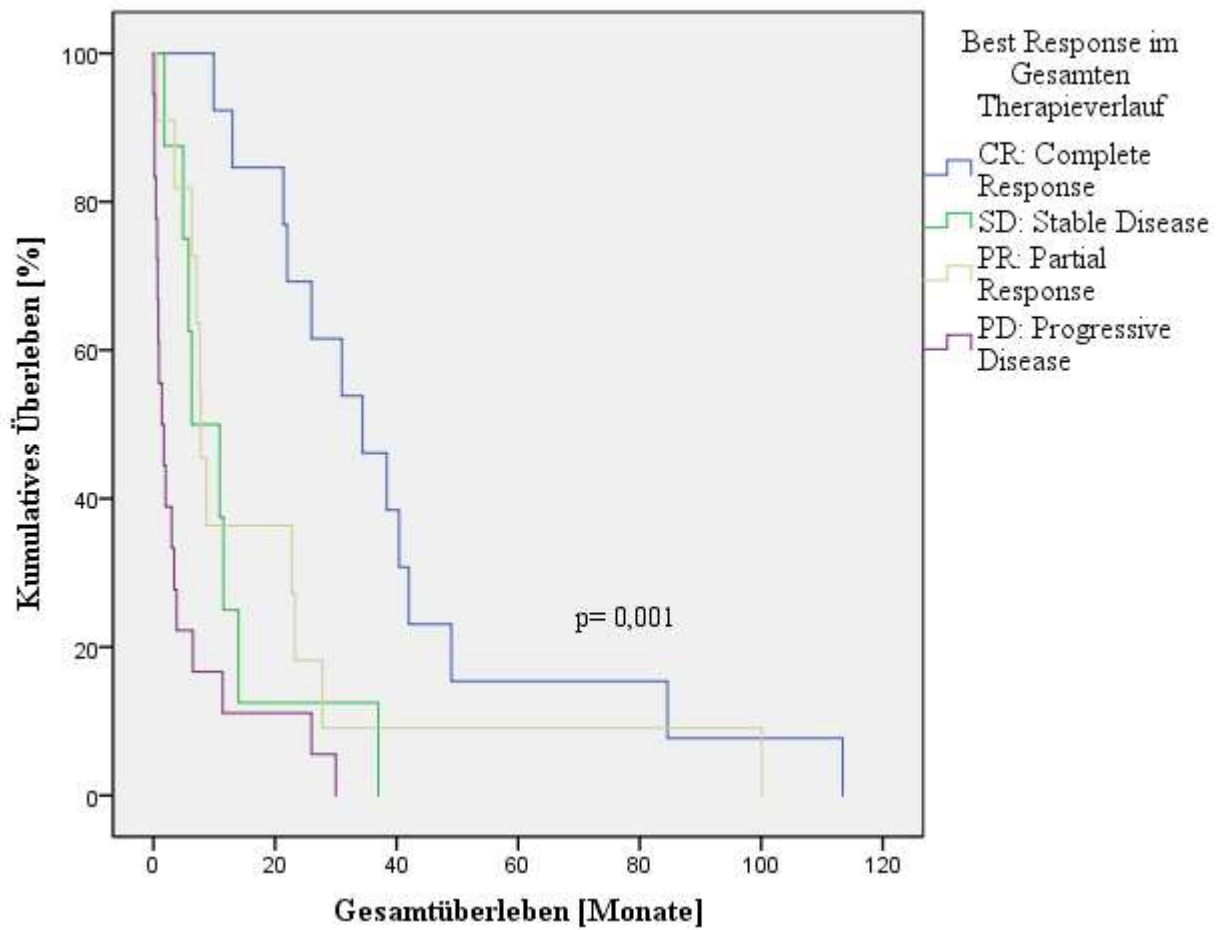
#### **4.6.5 Analysen zum Gesamtüberleben nach Best Response im**

#### **Gesamttherapieverlauf bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte**

In den Analysen des Gesamtüberlebens zeigt sich die längste mediane Überlebenszeit in der Gruppe CR (n=13) mit 34,4 Monaten, gefolgt von der Gruppe PR (n=11) mit 7,8 Monaten. Patienten mit einer PD (n=19) überlebten im Median 1,7 Monate. Der Unterschied zeigt sich signifikant (p=0,001), (Abbildung 31), (Tabelle 24).

<b>Best Response</b>	<b>Medianes OS (Monate)</b>	<b>95% KI (Monate)</b>	<b>Log Rank</b>	<b>1-Jahres-Überleben (%)</b>
CR: n=13	34,4	19,8-49	Signifikant	84,6
SD: n=8	6,3	0-13,4	p=0,001	12,5
PR: n=11	7,8	6,1-9,5		27,3
PD: n=19	1,7	0,1-3,3		10,5
Nicht bekannt: n=3	45,7	0-118,5		33,3
Gesamt: n=54	8,7	3,5-13,9		

**Tabelle 24:** Kaplan-Meier-Analysen zur Best Response im Gesamttherapieverlauf bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte (nach der leukämischen Ausschwemmung)



**Abbildung 31:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Therapieansprechen im Gesamt-Therapieverlauf bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte nach leukämischer Ausschwemmung

## 5. Diskussion

Das Multiple Myelom ist die dritthäufigste hämatologische Neoplasie in Deutschland. Im Jahr 2012 erkrankten in der BRD 3490 Männer und 2850 Frauen daran (Krebs in Deutschland 2011/2012). Wiederum 2-4% dieser Patienten erkrankten an einer Plasmazelleukämie (Dimopoulos et al., 1994). Insgesamt beträgt die Inzidenz von PZL in der EU 0,04-0,05 / 100.000 Personen pro Jahr und scheint ähnlich wie beim MM häufiger bei Afro-Amerikanern als bei Kaukasiern (Sant et al., 2010; Gonsalves et al., 2014). Aufgrund dieser niedrigen Inzidenz und Prävalenz stammen die meisten klinischen Daten aus isolierten Fallberichten oder kleinen retrospektiven und prospektiven Studien.

Als primär klassifiziert werden Patienten ohne Nachweis von einem früheren MM und als sekundär, wenn es als rezidiertes oder refraktäres MM in Form einer leukämischen Ausschwemmung beobachtet wird (*International Myeloma Working Group Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, 2003*). Ungefähr 60-70% aller PZL sind als primär, 30-40% als sekundär beschrieben (Noel und Kyle, 1987). Nach heutigem Wissensstand ist die PZL nicht heilbar, sie lässt sich aber durch vielfältige Therapiemöglichkeiten positiv beeinflussen. Diese haben sich in den letzten Jahren durch zahlreiche Entwicklungen stark gewandelt. Aus diesem Grund ist eine genaue Analyse von Patientendaten, Therapieerfolgen und beeinflussender Faktoren von hohem klinischen und wissenschaftlichen Interesse.

In dieser retrospektiven Analyse blicken wir auf die Daten von 56 Patienten aus 6 Zentren, welche im Zeitraum 1995 bis 2012 an einer Plasmazelleukämie erkrankten und behandelt wurden. Diese Patienten präsentierten sich in unterschiedlichen Stadien und mit verschiedensten Vortherapien. Mögliche Fehler, die zur Verzerrung von Studienresultaten führen, besonders bei retrospektiven Analysen, sind das Fehlen von Unterlagen oder eine mangelhafte Dokumentation, die Auswertung bereits vorhandener klinischer Daten, Befunde und Untersuchungsergebnisse sowie die geringe Fallzahl. Es wurden eine breite Auswahl an verschiedenen Patientencharakteristika erfasst und deren Einfluss auch auf Langzeitergebnisse untersucht. Aufgrund zu kleiner Fallzahlen wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet und die Ergebnisse deskriptiv beschrieben. Um verlässliche statistische Aussagen zu treffen, sollte die Studie mit einer größeren Fallzahl wiederholt werden. Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Analyse werden im Folgenden kritisch betrachtet und mit aufgeführter Literatur verglichen.

In den demografischen Größen wie Alter, Geschlecht, Stadien-Einteilung, Gesamtüberleben und Therapieansprechen spiegelt sich eine gute Vergleichbarkeit der eigenen Daten mit denen in veröffentlichten Publikationen der letzten Jahre wieder.

Die Patienten im hier untersuchten Kollektiv waren bei Diagnosestellung im Median 61 Jahre (35-91 Jahre) alt. Im Vergleich von primärer PZL und sekundärer PZL ist das mediane Alter bei 62,5 zu 66 Jahren. Auch in anderen Studien präsentieren sich primäre PZL-Patienten jünger als im Vergleich zu MM oder sekundäre PZL-Patienten (Ramsingh et al., 2009; Kyle, 1975). In vielen Studien wird das Alter als prognostisch ungünstiger Parameter gewertet. Je älter die Patienten, desto kürzer ist die Überlebenszeit (Ramsingh et al., 2009). Allerdings konnte in dieser Arbeit ein wirklich signifikanter Unterschied nicht gezeigt werden ( $p=0,41$ ; medianes OS: <65 Jahre: 23 Monate, >65 Jahre: 17 Monate).

Die Patientenpopulation bestand aus insgesamt 54 Patienten, davon 29 (54%) männlich, und 25 (46%) weiblich. Das Verhältnis erkrankter Männer und Frauen war mit 1,16:1 leicht zugunsten der Männer verschoben. Von insgesamt 34 Patienten mit einer primären Plasmazelleukämie sind 14 (41%) Patienten weiblich und 20 (59%) männlich. Von insgesamt 20 Patienten mit einer sekundären Plasmazelleukämie sind 11 (55%) Patienten weiblich und 9 (45%) männlich. Auch in dieser Arbeit kann das Geschlecht als unwichtiger Parameter für die Prognose bestätigt werden ( $p=0,464$ ; med. OS: männlich: 22,8 Monate; weiblich: 17 Monate).

Der größte Teil der Patienten mit einem MM befinden sich im Stadium III nach Durie und Salmon (13 Patienten), im Stadium II befinden sich bei Diagnosestellung 5 Patienten, bei 2 Patienten konnte keine Einteilung erfolgen. Die Stadieneinteilung nach Durie und Salmon sowie nach den R-ISS zeigte sich in dieser Studie nicht als prädiktiver Wert in Bezug auf das Outcome ( $p=0,598$ ). Erwähnt werden muss generell die lange Beobachtungsdauer dieser Studie. Da Patienten ab 1995 eingeschlossen wurden, konnte retrospektiv die neuere Einteilung der International Myeloma Working Group aus dem Jahre 2003 sowie das R-ISS aus dem Jahre 2015 nicht auf alle Patienten angewandt werden. Auch in vielen anderen Studien konnte für das Salmon-Durie-System keine prognostische Relevanz abgeleitet werden. Nach der Klassifikation der IMWG von 2003 und revidiert 2015 kann eine valide Prognose für das Gesamtüberleben erhoben werden. (Palumbo et al. 2015).

Das untersuchte Patientenkollektiv erreichte ein medianes Überlebensintervall von 22,8 Monaten. Die 1-Jahres Überlebensrate lag bei 60,4%, die 5-Jahres-Überlebensrate war minimal bei unter 6%.

Bei Patienten mit der Diagnose MM/sekundäre PZL betrug die mediane Überlebenszeit 27 Monate und die 1 und 5 Jahres-Überlebensraten 79% und 0%. Tiedemann et al. und Chang et al. beschrieben mediane Gesamtüberlebenszeiten von 1,3 bis 19 Monaten sowie eine 50% Progression zur sekundären PZL innerhalb der ersten 24 Monate (Tiedemann et al., 2008; Chang et al., 2009). In der vorliegenden Studie vergingen im Median 18 Monate von der Diagnosestellung MM bis zur leukämischen Transformation, dann beträgt das mediane Gesamtüberleben nur 2 Monate. Dies zeigt, dass die Progression zur Leukämie mit dem Endstadium und einem fulminanten klinischen Verlauf verbunden ist. Die Patienten mit einer sekundären PZL sind stark vorbehandelt und meistens refraktär auf alle verfügbaren Medikamente. Diese Patienten benötigen bei therapeutischem Versagen und Ausschöpfung aller Optionen die beste palliative Unterstützung zur effektiven Linderung von Symptomen.

Bei Patienten mit einer primären PZL in der untersuchten Kohorte beträgt die mediane Überlebenszeit 11,5 Monate. Die 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 47%, 38% und 6% und sind mit der Studienpopulation von Tiedemann et al. und Gonsalves et al. vergleichbar. Hier wurde bei 479 Patienten 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten von 56%, 31% und 5% angegeben (Tiedemann et al., 2008; Gonsalves et al., 2014). Im Vergleich des med. OS nach der gestellten Diagnose MM vs. prim. PZL ergab sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied ( $p=0,324$ ).

Die schlechteren Ergebnisse für Patienten mit primärer PZL im Vergleich zu Patienten mit sekundärer PZL oder MM könnten durch biologische Unterschiede erklärt werden. In einer Studie von Garcia-Sanz et al. wurden Patienten mit primärer PZL in Hinsicht ihrer biologischen Unterschiede mit Patienten mit MM verglichen. In dieser Studie zeigten Patienten mit primärer PZL eine höhere Krankheitslast, Zytopenien, Nierenfunktionsstörungen und einen höheren Prozentsatz an zytogenetischen Veränderungen (Garcia-Sanz et al., 1999). Zu einem frühen Tod führen die Aggressivität der Erkrankung, schwere Komplikationen und das Fehlen einer wirksamen Therapie. Nach dem Remissionsstatus gegliedert ergab die Analyse des Gesamtüberlebens in der Gesamtkohorte folgendes Ergebnis: Patienten mit dem Remissionsstatus Gesamtansprechen (CR, PR, SD) zeigten kein statistisch signifikantes verbessertes Überleben ( $p=0,347$ ) im Verhältnis zu Patienten mit dem Remissionsstatus PD (medianes OS: Gesamtansprechen: 21,4 Monate; PD: 20,4 Monate). Bei der Betrachtung der Gesamtkohorte nach leukämischer Ausschwemmung, zeigt sich ein signifikantes verbessertes Überleben bei Patienten mit dem Remissionsstatus CR im Verhältnis zu Patienten mit PD ( $p=0,001$ ; medianes OS: CR: 34,4 Monate; PD: 1,7 Monate).

Werden die Kohorten primäre und sekundäre PZL-Kohorte einzeln betrachtet, so zeigen sich folgende signifikante Unterschiede: Patienten in der Kohorte primäre PZL mit dem Remissionsstatus Gesamtansprechen (CR, SD, PR) zeigten gegenüber dem Auftreten einer PD ein statistisch signifikantes verbessertes Überleben ( $p=0,001$ : Gesamtansprechen: 21,4; PD: 1,4 Monate). Patienten in der Kohorte sekundären PZL zeigten ebenfalls ein statistisch annähernd signifikant verbessertes Überleben beim Gesamtansprechen vs. PD ( $p=0,12$ ; Gesamtansprechen: 3,5 Monate; PD: 1,7 Monate).

Der IgG Typ (33%) ist in der vorliegenden Kohorte am häufigsten verteilt, danach folgt der IgA Typ (24%). Die drittstärkste Gruppe stellt der Subtyp der Leichtketten (15%) dar. Myelome der Gruppe IgD ( $n=4=7\%$ ) und IgM ( $n=1=2\%$ ) sind auch in unserer Kohorte selten. Tiedemann et al. zeigten hinsichtlich der Art der schweren Kette von monoklonalem Immunglobulin ebenfalls die häufigste Verteilung beim IgG (30%), gefolgt von IgA, IgD und IgE, 35-40% der Patienten produzierten Leichtketten und 8% zeigten keine Ig-Sekretion (Tiedemann et al., 2008).

Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens in der Kohorte MM-erkrankte bzw. sekundäre PZL-erkrankte Patienten unter Berücksichtigung des Monoklonalen Immunglobulins ergaben sich folgende signifikante Ergebnisse: Patienten mit dem Paraprotein Immunglobulin G wiesen im Vergleich zu anderen Paraproteinen ein geringeres Risiko zu versterben auf bzw. eine signifikante Auswirkung auf das Gesamtüberleben ( $p=0,006$  bzw.  $p=0,05$ ). In der Gesamtkohorte und in der Kohorte der primären PZL-Erkrankten Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Diagnose einer PZL basiert auf dem Laborparameter von zirkulierenden klonalen Plasmazellen. Gemäß der *IMWG (International Myeloma Working Group)* wird die PZL definiert durch die Anwesenheit von  $>20\%$  klonalen Plasmazellen im Diff.BB und/oder einer absoluten Plasmazellzahl von  $\geq 2 \times 10^9/l$  im Blut. In einigen Studien wird diskutiert, ob nur eines der definitionserfüllenden Kriterien als ausreichend erachtet werden kann oder auch das bereits eine sehr geringe Anzahl an zirkulierenden Plasmazellen die Inzidenz sowie die Prognose beeinflussen kann (An G et al., 2015; Gonsalves, 2014). In dieser Studie war der prozentuale Anteil der Plasmazellen im peripheren Blut bei Diagnosestellung kein signifikanter Prognosefaktor ( $p=0,666$ ).

Bei einem Anteil von unter 30% zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 20 Monaten und bei einem prozentualen Plasmazellanteil von über 30% eine mediane Überlebenszeit von 21,4 Monaten. Ohne Therapie kann sich aus einer „frühen“ PZL schnell eine vollwertige PZL entwickeln.

Daher könnte in prospektiven Studien untersucht werden, ob niedrige Werte eine prognostische Aussagekraft haben. Sicherlich ist es auch wichtig zu erkennen, dass die Anwesenheit zirkulierender klonaler Plasmazellen nicht immer charakteristisch für eine PZL ist. Auch bei nicht malignen Zuständen wie Sepsis oder infektiöse Mononukleose kann eine signifikante Anzahl von polyklonalen Blutplasmazellen beobachtet werden. Daher ist die Durchführung einer Durchflusszytometrie bei Diagnosefindung obligat.

Die Symptome, mit denen sich Patienten einer PZL vorstellen, sind häufig unspezifisch, aber aggressiver als beim MM und bestehen meist schon über einen langen Zeitraum. Häufig findet sich eine Anämie, Knochenschmerzen aufgrund von Osteolysen, unklarer Gewichtsverlust und eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kyle et al., 2003). Auf Grund der leukämischen Natur ist die Infiltration von Organen außerhalb des Knochenmarks wie Lymphknoten, Leber, Milz, Pleura, ZNS und Weichgewebe relativ häufig (bis zu 20%) (García-Sanz et al., 1999; Blade und Kyle, 1999).

In der untersuchten Kohorte zeigen Patienten begleitend zur Diagnosestellung eine Anämie (80%), Hyperkalzämie (24%), Osteolysen (63%) und Niereninsuffizienz (33%).

Im Vergleich zu anderen Studien wurde auch in der vorliegenden Arbeit eine höhere Prävalenz von Osteolysen bei der sekundären PZL (80%) im Vergleich zur primären PZL (53%) gefunden (Tiedemann et al., 2008; Noel und Kyle, 1987). Erklären lässt sich dies durch die Tatsache, dass die sekundäre PZL eine Endstufe des MM ist und mit zunehmender Plasmazellproliferation es zu einer exzessiven Knochendestruktion mit Osteolysen als Ausdruck einer fortgeschrittenen Erkrankung kommt. Es konnte kein signifikanter Unterschied für das Überleben in der Kohorte der primären PZL in Bezug auf Osteolysen gezeigt werden ( $p=0,740$ ), (Osteolysen ja: medianes OS: 10,9 vs. Osteolysen nein: med. OS: 21,4 Monate).

Niereninsuffizienz (38%) und Hyperkalzämie (36%) traten bei der primären PZL-Kohorte im Vergleich zur sekundären PZL-Kohorte häufiger auf. Auch in anderen Studien werden häufiger Nierenversagen (Kreatininspiegel  $>2\text{mg/dl}$ ; 44% vs. 21% in MM), Anämie (Hämoglobin  $<8,5\text{g/dl}$ , 54% vs. 31% in MM), Thrombozytopenie (Blutplättchen  $<100 \times 10^9/l$ , 48% gegenüber 9% in MM), Hyperkalzämie (Serum-Kalzium  $>11\text{mg/dl}$ , 48% vs. 20% in MM), erhöhte LDH ( $>460\text{U/l}$ , 48% vs. 9% in MM), niedriger Albuminspiegel und erhöhter  $\beta$ -2 Mikroglobulinspiegel ( $>6\text{mg/l}$ , 65% vs. 27% in MM) gesehen (García-Sanz et al., 1999).



Viele dieser klinischen und Labor-Merkmale können ebenfalls eine prognostische Relevanz für die Plasmazelleukämie haben, denn sie spiegeln eine hohe Tumorbelastung wider (Fernández de Larrea et al., 2013; Jelinek et al., 2015; Musto et al., 2012; Van de Donk et al., 2012; Nishihori et al., 2013).

Mit verschiedenen Techniken wie z.B. die Karyotypisierung oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) können genomische Merkmale und Charakterisierungen der Leukämiezellen vorgenommen werden. Es konnten bereits einige genetische Läsionen der PZL-Zellen wie beim MM gefunden werden, doch zeigen sie auch spezifische alleinige Merkmale.

Die Immunphänotypisierung kann der Prognostik über den Krankheitsverlauf von Patienten dienen, ist jedoch im Vergleich zum MM bei der PZL zurzeit noch begrenzt und nicht eindeutig möglich. Deshalb sind weitere Untersuchungen zur pathogenetischen Rolle von Oberflächenzellmolekülen gerechtfertigt. Myelomzellen zeigen beim MM und der PZL eine gleichmäßige Expression von CD 38 und 138 (Fernandez et al., 2013).

In der untersuchten Gesamtkohorte der primären PZL zeigte sich folgende Verteilung: CD 138 pos. und 38 pos. (35%), CD 56 pos. (15%), CD 79 pos. (6%), bei jeweils einem Patienten fanden sich die Oberflächenmarker für CD 13, 19, 20, 28, 81, 117. Bei der sekundären PZL: CD 138 pos. und 38 pos. (20%), CD 56 pos. (1%). CD 56 Expressionen werden mit Osteolysen beim MM assoziiert (Ely und Knowles, 2002). Die CD 28 Antigen-Expression auf MM-Plasmazellen ist verknüpft mit einem schlechteren Outcome und Krankheitsverlauf sowie einer chemotherapeutischen Resistenz (Guo et al., 2016; Murray et al., 2014). Van de Donk stellt zusammenfassend fest, dass primäre PZL-Tumorzellen für CD 27, 56, 71, 117 und HLA-DR weniger häufig positiv sind als bei MM-Patienten, dafür aber häufiger CD 20, 44, 45, 19 und CD 23 exprimieren (Van de Donk et al., 2012).

Die klonalen Chromosomenaberrationen der PZL sind schlecht verstanden, obwohl Plasmazellen in zytogenetischen Studien eine Reihe von genetischen Anomalien aufweisen und ein höherer Prozentsatz an PZL-Patienten mit abnormalem Kern als beim MM existieren (Chiecchio et al., 2009). Bei der Plasmazelleukämie ist ein höherer Zellumsatz sowie eine höhere proliferative Kapazität zu vermuten, da genetische Anomalien bereits zum Zeitpunkt der Diagnose vorliegen, während im Verlauf der Progression vom MM zur sekundären PZL eine allmähliche Akkumulation von genetischen Ereignissen zum Erwerb führen (Van de Donk et al., 2012). Deswegen besitzen sowohl die primäre PZL und die sekundäre PZL überlappende genetische Eigenschaften, jedoch nicht identische.

Die häufigsten zytogenetischen Aberrationen waren in unserer Kohorte die Translokation (4,14), (11,14) sowie (14,16) mit jeweils 4%.

Meist finden sich in Studien ein nicht hyperdiploider Karyotyp bei der primären Plasmazelleukämie. Die häufigste beobachtete IgH-Translokation ist die t(11,14), mit einer Häufigkeit von 25-65% (Avet-Loiseau et al., 2012; Tiedemann et al., 2008) und somit höher als bei Patienten mit MM (ca. 15%) (Fonseca et al., 2002). Eine Studie zeigt auch eine signifikant höhere Inzidenz (71% vs. 23%) von t(11,14) in primärer PZL im Vergleich zu sekundärer PZL (Tiedemann et al., 2008), während in einer anderen Studie keine Unterschiede beobachtet wurden (Chang et al., 2009). Die t(11,14)(q13;q32) ruft eine Deregulierung von Cyclin D1 (CCND1) hervor, dies soll den G1-S-Phasenübergang des Zellzyklus stören und somit zur Tumorentwicklung beitragen (Lovec et al., 1994).

Mit einer schlechten Prognose und ebenfalls höherem Auftreten als beim MM verbunden sind die Translokationen (4,14) und (14,16). In der bereits oben erwähnten retrospektiven Studie von Avet-Loiseau et al. mit 70 primären PZL Patienten wurden t(4,14) in 21% (vs. 15% bei nicht PZL-Patienten) und t(14,16) in 17% (gegen 3% bei nicht PZL-Patienten) entdeckt (Avet-Loiseau et al., 2012; Tiedemann et al., 2008; Avet-Loiseau et al., 2001; Chang et al., 2009; Chiecchio et al., 2009; Musto et al., 2011).

Auch finden sich chromosomale Aberrationen wie del17 und del13 in unserer Studie zu jeweils 9% und 20%. Avet-Loiseau et al. entdeckte del13 in 65% PZL-Patienten gegenüber 45% bei nicht PZL-Patienten und del17p in 20% PZL Patienten gegenüber 7% bei nicht PZL Patienten (Avet-Loiseau et al., 2012). Die Prävalenz dieser Chromosomenanomalien bei PZL ist laut Tiedemann et al. in einigen Studien ebenso höher als beim MM (Tiedemann et al., 2008). Das Vorhandensein von del13 und del17 war in einer retrospektiven italienischen Studie mit einem reduzierten OS assoziiert (Pagano et al., 2011).

Das am Chromosom 17p13 kodierte Tumorsuppressorgen p53 vermittelt Reaktionen auf verschiedene Stresssignale (DNA-Schäden, oxidativer Stress), diese treten während der Tumorentwicklung auf. Der Verlust der p53-Funktion ist mit Onkogenese, Krankheitsprogress und Arzneimittelresistenz verbunden (Vousden und Lu, 2002).

Um den prognostischen Wert der verschiedenen zytogenetischen Anomalien bei der PZL zu etablieren, sind größere prospektive Studien erforderlich. Zur Bestimmung der Therapieentscheidung kann die Charakterisierung der Tumor-Genetik wegweisend sein.

Vor mehr als einem Jahrhundert erkannten Gluzinski und Reichenstein den ersten Fall einer Plasmazellleukämie. Ein 47-jähriger Ukrainer wurde damals mit einer Arsenverbindung behandelt und überlebte 6 Monate (Gluzinski und Reichenstein, 1906).

Die Behandlung der Plasmazellleukämie strebt auf die Verlängerung des Überlebens und der Verbesserung der Lebensqualität hin, da es bis heute nicht möglich ist, die Erkrankung zu heilen. Das Ansprechen auf die Therapie stellt somit den wichtigsten prognostischen Faktor dar.

Die verwendeten Therapieregime in Bezug auf die Behandlung einer Plasmazellleukämie basieren weitgehend auf denen, die für MM-Patienten verwendet werden. Das liegt begründet in der geringen Prävalenz und der Komplexität der PZL. Zur Erstellung von Leitlinien für das Management von PZL ist es deshalb wichtig, große randomisierte und klinisch kontrollierte Studien mit hoher Qualität und Wirksamkeit durchzuführen. Die genomische Instabilität, die hohe proliferative Aktivität und die schnelle extramedulläre Metastasierung/Manifestation der Plasmazellleukämie erfordern vor allem bei jüngeren Patienten eine sofortige und intensive Behandlung. Diese besteht idealerweise aus Induktion, Transplantation(en), Konsolidierung und Erhaltungstherapie, basierend auf aggressiven Chemotherapeutika.

Eine Monotherapie kommt für Patienten in Frage, die entweder sehr alt oder gebrechlich sind.

Die konventionelle Chemotherapie in der Behandlung der Plasmazellleukämie wurde in diesem Kollektiv bei 33 Patienten als Erstlinientherapie nach leukämischer Ausschwemmung durchgeführt. Für diese Patienten ergaben sich in der Kaplan-Meier-Analyse ein medianes OS von 5,8 Monaten und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 21%.

Patienten in der Kohorte der an einem MM-Erkrankten bis zur leukämischen Ausschwemmung zeigten ein med. OS von 14 Monaten, wenn sie mit einer alleinigen konventionellen Chemotherapie behandelt wurden.

Auch in anderen Studien sind die Ergebnisse der Behandlungen der PZL mit konventionellen Chemotherapeutika wie Alkylantien, Anthrazyklinen, Melphalan und Glukokortikoide unbefriedigend und zeigen ebenfalls ein medianes OS von weniger als 1 Jahr (Noel und Kyle, 1987; Dimopoulos et al., 1994; Colović et al., 2008; Jimenez-Zepeda und Dominguez, 2006). Tiedemann et al. beschreiben ein medianes OS von 11,2 Monaten in 41 Fällen von primärer PZL, verglichen mit 1,3 Monaten in 39 Fällen von sekundärer PZL. (Tiedemann et al., 2008).

In einer Studie von Vela-Ojeda et al. wird berichtet, dass Zwischendosen von Melphalan plus Dexamethason zur Behandlung einer primären Plasmazellleukämie überlegen sind, gegenüber Vincristin, Adriamycin und Dexamethason (VAD). Die Prognose von Patienten mit Plasmazellleukämie, die mit konventioneller Therapie behandelt wurden, wurde mit medianen Überlebensraten von 7 bis 14 Monaten für Personen mit primärer Plasmazellleukämie und 2 bis 7 Monaten für Patienten mit sekundärer Plasmazellleukämie beschrieben (Vela-Ojeda et al., 2002).

Das Überleben von Patienten mit MM wurde mit der Einführung von immunmodulierenden Medikamenten und Proteasom-Inhibitoren signifikant verbessert (Richardson et al., 2007). Doch zeigten sie bei PZL-Patienten in mehreren Fallberichten und größeren retrospektiven und prospektiven Studien unterschiedliche und manchmal kontroverse Therapieergebnisse (Musto et al., 2012, 2008, 2007; Van de Donk et al., 2012; Fernández de Larrea et al., 2013; Avet-Loiseau et al., 2012). Chaoui et al. und Pagano et al. konnten in Studien eine Verbesserung in *OS* und *PFS* zeigen (Chaoui et al., 2009; Pagano et al., 2011). Vielversprechend ist dabei die Kombination von Lenalidomid oder Thalidomid mit Bortezomib oder Dexamethason und SZT. In einer retrospektiven Analyse von 31 Patienten führte die Behandlung mit Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin, Thalidomid und Dexamethason zu den besten Ansprechraten (*ORR* 70%) (Chaoui et al., 2009). In der vorliegenden Studie konnte ein medianes *OS* von 30 Monaten für die Patienten erzielt werden, die bei Diagnosestellung des MM mit einer Chemotherapie bestehend aus: Velcade, Thalidomid, Lenalidomid, behandelt wurden. Lediglich 3,8 Monate medianes *OS* zeigte die Gesamt-Kohorte bestehend aus primärer und sekundärer PZL nach der leukämischen Ausschwemmung (medianes *OS*: primäre Plasmazellleukämie: 7,8 Monate, sekundäre Plasmazellleukämie: 1,8 Monate) bei der Behandlung mit immunmodulatorischen Medikamenten und/oder Proteasom-Inhibitoren.

In einer der ersten PZL-prospektiven klinischen Studien von Musto et al. wurde die Wirksamkeit von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason dokumentiert. Die italienische GIMEMA-Gruppe (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) führte hierzu zwischen 2009 und 2011 eine Phase-II-Studie durch. Dazu wurden insgesamt 23 Patienten mit neu diagnostizierter primäre PZL eingeschlossen. Die Behandlung bestand aus 4 Zyklen einer Lenalidomid-Induktion, gefolgt von einer Stammzelltransplantation bei geeigneten Patienten und einer Lenalidomid-Erhaltung bei Patienten ohne Transplantation. Die Gesamtansprechrates betrug 74% und in der Gruppe der nicht Transplantierten zeigte sich ein medianes *OS* von 12 Monaten.

Bemerkenswert waren die Ergebnisse der Gruppe, die eine Konsolidierung mit HD Chemotherapie und Transplantation erhielten, es zeigte sich ein medianes *PFS* und ein *OS* von 27 Monaten (Musto et al., 2014).

Bortezomib stellt ein weiteres wichtiges Medikament dar und sollte, wenn möglich, ebenfalls als Erstlinientherapie als auch bei der SZT-Therapie zur Anwendung kommen. Musto et al. beschreiben eine 92%-ige Ansprechrate bei 12 Patienten, welche mit Bortezomib behandelt wurden und ein *OS* von 12 Monaten. Die italienische GIMEMA Arbeitsgruppe mit D'Arena et al. beobachteten eine Ansprechrate von 79% in einer retrospektiven Studie an 29 primäre PZL-Patienten. Die Patienten erhielten Bortezomib, kombiniert mit konventionellen Chemotherapeutika, Kortikosteroiden und Thalidomid, ein Teil der Patienten unterzog sich einer nachfolgenden Stammzelltransplantation. Nach 24 Monaten waren 40% der Patienten frei von Progression und 55% lebten. Ähnlich den berichteten Ergebnissen der Lenalidomid-Therapie wurden die besten Ergebnisse bei den transplantierten Patienten erzielt (Musto et al., 2007; D'Arena et al., 2012). Eine griechische Myelom-Studien-Gruppe unter Katodritou analysierte 42 Patienten mit primärer und sekundärer PZL zwischen 2000 und 2013. 29 der Patienten erhielten Bortezomib basierte Regime (BBR), diese hatten eine höhere *ORR* (69% vs. 31%) und ein verlängertes *OS* (medianes 13 vs. 2 Monate,  $p < 0,007$ ) im Vergleich zu Patienten, die kein Bortezomib erhielten. Das mediane *OS* von Patienten mit primärer PZL und sekundärer PZL, die mit BBR behandelt wurden, betrug 18 bzw. 7 Monate ( $p < 0,001$ ), (Katodritou et al., 2014). Die vorliegende untersuchte Kohorte der primären und sekundären PZL-Erkrankten (nach der leukämischen Ausschwemmung) zeigte ein med. *OS* von 7,7 bzw. 1,8 Monaten. Auch die retrospektive Studie von Jimenez-Zepeda et al. untersuchte die Rolle von Bortezomib bei sekundärer PZL. Insgesamt betrug das mediane *OS* 2 Monate und bestätigt somit die schlechte Prognose einer sekundären PZL (Jimenez-Zepeda et al., 2015).

Ein *IMiD* der dritten Generation ist Pomalidomid. Dessen Aktivität beim MM ist bereits bewiesen, doch gibt es sehr wenige Daten über die Verwendung bei der PZL (Gay et al, 2013). 2015 veröffentlichten Mele et al. erste Ergebnisse in der Anwendung von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason bei einem Patienten mit sekundärer PZL, diese zeigten eine signifikante Reduktion von zirkulierenden Plasmazellen aus dem peripheren Blut und eine Abnahme der M-Komponente (Mele et al., 2015). Willenbacher et al., verwendeten die Kombination von Pomalidomid, Dexamethason und Pixantron (PiPoD: Aza-Anthracenedion) und dokumentierten damit vielversprechende in-vitro Aktivität bei PZL und MM (Willenbacher et al., 2014).

Die Hochdosis-Melphalan-Therapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation ist derzeit der Standard in der Behandlung des MM bei jüngeren Patienten. In der vorliegenden Studie wurden die Patienten hinsichtlich ihrer Erstdiagnose Multiples Myelom auf unterschiedlichste Weise vortherapiert. Sechs Patienten unterzogen sich einer Induktionstherapie mit Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation. Es zeigte sich hierbei ein medianes OS von 24 Monaten und ein 1 Jahres-Überleben von 83%. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kohorte der nur mit Chemotherapie behandelten MM-Patienten ( $p=0,780$ , medianes OS: 14 und 30 Monate). In einer großen Studie von Child et al. betrug das mediane Gesamtüberleben unter der Hochdosis-Chemotherapie mit Autologer Stammzelltransplantation 54 Monate (Child et al., 2003).

Bei 19 Patienten der Gesamtkohorte wurde als Erstlinientherapie nach der leukämischen Ausschwemmung eine Induktionstherapie mit anschließender HD-Therapie und SZT durchgeführt. Das mediane Gesamtüberleben, welches sich für diese Patienten ergab, lag bei 26 Monaten und die 1-Jahres-Überlebensrate bei 68%. Damit ergab sich ein signifikanter Unterschied (*Log Rank*  $p=0,004$ ) im Vergleich zur Chemotherapie-Kohorte ( $n=33$ , medianes OS: 5,8 Monate, 1-Jahres-Überleben 21%). Für dieselbe Kohorte zeigt sich ein weiterer signifikanter Unterschied ( $p=0,008$ ) im OS in der Analyse: SZT vs. alleiniger Chemotherapie im Gesamttherapieverlauf mit einem medianem OS von 22 Monaten vs. 3,8 Monaten.

Im Vergleich der einzelnen Kohorten primäre vs. sekundäre PZL zeigt die primäre PZL-Kohorte sowohl in der Erstlinientherapie und auch im Gesamttherapieverlauf einen signifikanten Unterschied im OS im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (medianes OS 27,8 Monate bzw. 26 Monate vs. 7 Monate). Für die Kohorte der sekundären PZL nach der leukämischen Ausschwemmung zeigte sich ein medianes OS von 13 Monaten bei einem Erhalt von Stammzelltherapie als Erstlinientherapie sowie im Gesamttherapieverlauf.

Die Hochdosistherapie mit Autologer Stammzelltransplantation stellt derzeit die wirksamste therapeutische Methode dar, um eine langfristige Remission zu erreichen. In einem Bericht einer großen, retrospektiven europäischen Analyse von 272 Patienten mit primärer PZL, die einer Autologen Stammzelltransplantation unterzogen wurden, betrug das mediane Überleben 25,7 Monate. Es gibt weitere Autoren, die ein medianes Überleben von 3 bis 59 Monaten berichten, bei Patienten, die eine Kombination aus aggressiver Chemotherapie und Auto-SZT erhielten (Drake et al.,2010).

Im Vergleich zu Auto-SZT kann auch die Konsolidierung mit Allo-SZT als Frontlinien-Behandlung in Betracht gezogen werden. Auch hier ist die Wirksamkeit und Sicherheit noch unklar. Das Gesamtüberleben bei Mahindra et al. betrug nach 3 Jahren: 64% in der autologen Gruppe und 39% in der allogenen Gruppe (Mahindra et al., 2012). Ähnliche Ergebnisse wurden von der *EBMTR (European Society for Blood and Marrow Transplantation)* berichtet. Das Komitee der chronischen Leukämie-Arbeitsgruppe verglich 62 PZL-Patienten, die sich einer Allo-SZT mit 411 Patienten, die sich einer Auto-SZT unterzogen hatten. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das *PFS* und *OS* zwischen den Gruppen festgestellt (Morris et al., 2001).

Laut einiger Autoren geht der Trend zur Tandem-SZT, um ein verbessertes *OS* zu erreichen. Eine prospektive Phase II-Studie der *Intergroup Francophone du Myelome (IFM)* hat gezeigt, dass eine Bortezomib-basierte Induktion, gefolgt von einer Doppel Autologen/Allogenen-SZT und Konsolidierung bzw. Erhaltung mit Bortezomib und Lenalidomid, das *PFS* und *OS* deutlich verbessern kann. 16 Patienten, die jünger als 66 Jahre alt waren, einen HLA-übereinstimmenden Spender hatten sowie eine *VGPR* oder besser zeigten, wurden mit einer Tandemsequenz aus Auto-SZT und reduzierter Allo-SZT weiter behandelt. Bei diesen Patienten betrug die transplantationsbezogene Mortalität in den ersten 100 Tagen 12% und das mediane *OS* 28,6 Monate. Sechs Patienten, die über 66 Jahre alt waren und keinen HLA-übereinstimmenden Spender hatten, wurden mit einer zweiten Auto-SZT behandelt. Bei ihnen betrug das mediane *PFS* 15,1 und das mediane *OS* 36,3 Monate. Es zeigt sich hier, dass die Tandemsequenz von Auto-SZT/ und reduzierter Allo-SZT weniger wirksam ist als eine doppelte Auto-SZT (Royer et al., 2016).

Die Rolle von Mehrfachtransplantationen, die verschiedene Arten von Allo-SZT (*RIC: reduced intensity conditioning, NMA: nonmyeloablative conditioning, MAC: myeloablative conditioning*) und neue Konditionierungsschemata mit neuartigen Wirkstoffen sind Fragestellungen, die in Studien mit allogener Stammzelltransplantation beim MM gestellt und beantwortet werden müssen.

Im Vergleich der Patienten mit einer Multiplen Myelom Erkrankung zu einer Plasmazellleukämie, zeigt sich das Gesamtüberleben immer noch schlechter, trotz Hinweise zur Verbesserung in den letzten Jahren.

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Durchführung einer Stammzelltransplantation zu einer signifikanten Verbesserung des *OS* gegenüber konventioneller Chemotherapie führt.

Die Studie zeigt aber auch, dass auf die Durchführung einer konventionellen Chemotherapie nicht verzichtet werden kann.

Patienten mit einer Plasmazellleukämie qualifizieren sich aufgrund der bisher schlechten Behandlungsergebnisse für experimentelle, neuartige Therapien und den Einsatz der inzwischen verfügbaren *IMiDs* und Proteasomeninhibitoren der nächsten Generation, deren Wirksamkeit höher ist als die Effektivität der neuen Substanzen der 1. Generation.

Neue Medikamente sind Proteasom-Inhibitoren der zweiten und dritten Generation wie Carfilzomib und Ixazomib, immunmodulatorische Wirkstoffe der dritten Generation wie Pomalidomid sowie Histon-Deacetylase Inhibitoren, Akt- oder mTor-Inhibitoren.

Monoklonale Antikörper wie Isatuximab, Elotuzumab, MOR202 und Daratumumab, die sich gegen CD 38- und SLAMF7-Moleküle (*Signaling Lymphocyte Activation Molecule*) richten, gehören ebenfalls zu den neueren vielversprechenden therapeutischen Möglichkeiten. Die Einführung dieser neuartigen Wirkstoffe, kombiniert mit der Identifizierung therapeutisch prädiktiver Biomarker, wird letztendlich zu einer individuelleren und gezielteren Behandlung führen, die Wirksamkeit kann erhöht und die Toxizität minimiert werden. Angesichts der Seltenheit von Plasmazellleukämien ist die multizentrische Zusammenarbeit bei der Entwicklung klinischer Studien von entscheidender Bedeutung (Palumbo et al., 2014; Van de Donk et al., 2016).



## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Ahmed R, Gray D. Immunological memory and protective immunity: understanding their relation. *Science* 1996;272:54-60.
- 2 Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, Stuckey WJ, Wilson HE. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *J Am Med Ass* 1969;208:1680-1685.
- 3 An G, Qin X, Acharya C, Xu Y, Deng S, Shi L, Zang M, Sui W, Yi S, Li Z, Hao M, Feng X, Jin F, Zou D, Qi J, Zhao Y, Tai YT, Wang J, Qiu L. Multiple myeloma patients with low proportion of circulating plasma cells had similar survival with primary plasma cell leukemia patients. *Ann Hematol* 2015;94(2):257-64.
- 4 Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, Monconduit M, Hulin C, Caillot D, Bouabdallah R, Voillat L, Sotto JJ, Grosbois B, Bataille R. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349(26):2495-502.
- 5 Attal M, Cristini C, Marit G, Caillot D, Facon T, Hulin C, Moreau P, Mathiot C, Avet-Loiseau H, Harousseau JL. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma *J Clin Oncol* 2010;28:15s, (suppl; abstr 8018).
- 6 Avet-Loiseau H, Daviet A, Brigaudeau C, Callet-Bauchu E, Terré C, Lafage-Pochitaloff M, Désangles F, Ramond S, Talmant P, Bataille R. Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myélom and the Group Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood* 2001;97:822-825.

- 7 Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, Leyvraz S, Michallet M, Yakoub-Agha I, Garderet L, Marit G, Michaux L, Voillat L, Renaud M, Grosbois B, Guillermin G, Benboubker L, Monconduit M, Thieblemont C, Casassus P, Caillot D, Stoppa AM, Sotto JJ, Wetterwald M, Dumontet C, Fuzibet JG, Azais I, Dorvaux V, Zandecki M, Bataille R, Minvielle S, Harousseau JL, Facon T, Mathiot C. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007;109(8):3489–3495.
- 8 Avet-Loiseau H, Roussel M, Campion L, Leleu X, Marit G, Jardel H, Dib M, Decaux O, Lamy T, Tiab M, Cony-Makhoul P, Banos A, Lepeu G, Lifermann F, Macro M, Kolb B, Hulin C; Caillot D, Traulle C, Mathiot C, Royer B. Cytogenetic and therapeutic characterization of primary plasma cell leukemia: the IFM experience. *Leukemia* 2012;26(1):158–159.
- 9 Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, Attal M, Gutierrez N, Haessler J, Goldschmidt H, Hajek R, Lee JH, Sezer O, Barlogie B, Crowley J, Fonseca R, Testoni N, Ross F, Rajkumar SV, Sonneveld P, Lahuerta J, Moreau P, Morgan G. Combining fluorescent in situ hybridization (FISH) data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: An International Myeloma Working Group (IMWG) collaborative project. *Leukemia* 2013;27:711-717.
- 10 Bartl R, Frisch B, Wilmanns W. Morphology of multiple myeloma. Aus: Malpas J.S., Bergsagel DE, Kyle RA. *Myeloma, Biology and Management*. Oxford University Press 1995;82-123.
- 11 Bartl R, Wilmanns W. *Multiple Myelom und andere monoklonale Gammopathien*. Internistische Onkologie; Thieme-Verlag 2000;2. Auflage: 431-450.

- 12 Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Gheraldes C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, de la Rubia J, Qiu L, White DJ, Binder D, Anderson K, Fermanand JP, Moreau P, Attal M, Knight R, Chen G, Van Oostendorp J, Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906-917.
- 13 Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. "Das Rote Buch - Hämatologie und Internistische Onkologie" 2006; 3. überarbeitete und erweiterte Auflage.
- 14 Bergsagel PL, Chesi M, Nardini E, Brents LA, Kirby SL, Kuehl WM. Promiscuous translocations into immunoglobulin heavy chain switch regions in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:13931-13936.
- 15 Bernasconi C, Castelli G, Pagnucco G, Brusamolino E. Plasma cell leukemia: A report on 15 patients. *Eur J Haematol (suppl)* 1989;51:76.
- 16 Blade J, Kyle RA. Nonsecretory Myeloma, Immunoglobulin D Myeloma and Plasma Cell Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1259-1279.
- 17 Bommert K, Bargou RC, Stühmer T. Signalling and survival pathways in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006;42:1574-80.
- 18 Calasanz MJ, Cigudosa JC, Odero MD, Ferreira C, Ardanaz MT, Fraile A, Carrasco JL, Sole F, Cuesta B, Gullon A. Cytogenetic analysis of 280 patients with multiple myeloma and related disorders: primary breakpoints and clinical correlations. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;18:84-93.
- 19 Calasanz MJ, Cigudosa JC, Odero MD, García-Foncillas J, Marín J, Ardanaz MT, Rocha E, Gullón A. Hypodiploidy and 22q11 rearrangements at diagnosis are associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997;98(2):418-25.

- 20 Chang H, Qi X, Yeung J, Reece D, Xu W, Patterson B. Genetic aberrations including chromosome 1 abnormalities and clinical features of plasma cell leukemia. *Leuk Res* 2009;33:259–62.
- 21 Chaoui D, Leleu X, Roussel M, Royer B, Rubio MT, Ducastelle S, Merabet F, Garderet L, Kolb B, Debarri H, Arkam Y, Harousseau JL, Moreau P. Has the prognostic of primary plasma cell leukemia improved with new drugs? *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114(22):3869.
- 22 Chiecchio L, Dagrada GP, White HE, Townsend MR, Protheroe RKM, Kan LC, Stockley DM, Orchard KH, Cross NCP, Harrison CJ; Ross FM, Cheung KL. Frequent upregulation of MYC in plasma cell leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48:624–636.
- 23 Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003 May 8;348(19):1875-83.
- 24 Chu J, Deng Y, Benson DM, He S, Hughes T, Zhang J, Peng Y, Mao H, Yi L, Ghoshal K, He X, Devine SM, Zhang X, Caligiuri MA, Hofmeister CC, Yu J. CS1-specific chimeric antigen receptor (CAR)-engineered natural killer cells enhance in vitro and in vivo antitumor activity against human multiple myeloma. *Leukemia* 2014;(4):917-27.
- 25 Cigudosa JC, Calasanz MJ, Odero MD, Prosper F, Etxaniz A, Marin J, Rifón J, Gullón A, Rocha E. Cytogenetic data in 41 patients with multiple myeloma. Karyotype and other clinical parameters. *Cancer Genet Cytogenet* 1994;78(2):210-3.
- 26 Colović M, Janković G, Suvajdžić N, Milić N, Dordević V, Janković S. Thirty patients with primary plasma cell leukemia: a single center experience. *Med Oncol* 2008;25:154–16.

- 27 D'Arena G, Valentini CG, Pietrantuono G, Guariglia R, Martorelli MC, Mansueto G, Villani O, Onofrillo D, Falcone A, Specchia G, Semenzato G, Di Renzo N, Mastrullo L, Venditti A, Ferrara F, Palumbo A, Pagano L, Musto P. Frontline chemotherapy with bortezomib-containing combinations improves response rate and survival in primary plasma cell leukemia: a retrospective study from GIMEMA Multiple Myeloma Working Party. *Ann Oncol* 2012;23(6):1499–1502.
- 28 Desikan K, Fassas A, Siegel D. Superior outcome with melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> (MEL 200) for scheduled second autotransplant compared with MEL + TBI or CTX for myeloma (MM) in pre-Tx-2 PR. *Blood* 1997;90:231a.
- 29 Dewald GW, Kyle RA, Hicks GA, Greipp PR. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia, or amyloidosis. *Blood* 1985;66:380-390.
- 30 Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB, Alexanian R. Primary plasma cellleukaemia. *Br J Haematol* 1994;88:754-759.
- 31 Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S, Qi J, Hajek R, Facon T, Rosinol L, Williams C, Blacklock H, Goldschmidt H, Hungria V, Spencer A, Palumbo A, Graef T, Eid JE, Houp J, Sun L, Vuocolo S, Anderson KC. Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1129-1140.
- 32 Drake MB, Iacobelli S, van Biezen A, Morris C, Apperley JF, Niederwieser D, Bo Björkstrand B, Gahrton G. Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. *Haematologica* May 2010;95:804-809.
- 33 Draube A, Tesch H, Frickhofen N. Formvarianten monoklonaler Gammopathien. *Onkologie* 1999;4:290-296.

- 34 Durie GM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975;36:842-854.
- 35 Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV. International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20(9):1467-73.
- 36 Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika G, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, Michali E, Economopoulos T, Zervas K, Dimopoulos MA. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007;48:337-341.
- 37 Ely SA, Knowles DM. Expression of CD56/neural cell adhesion molecule correlates with the presence of lytic bone lesions in multiple myeloma and distinguishes myeloma from monoclonal gammopathy of undetermined significance and lymphomas with plasmacytoid differentiation. *Am J Pathol* 2002;160(4):1293-1299.
- 38 Engelhardt M, Udi J, Kleber M, Spencer A, Rocci A, Knop S, Bruno B, Bringhen S, Pérez-Simón JA, Zweegman S, Driessen C, Patriarca F, Gramatzki M, Terpos E, Sezer O, Kropff M, Straka C, Johnsen HE, Waage A, Boegsted M, Lokhorst H, Hájek R, Morgan G, Boccadoro M, Ludwig H, Cavo M, Polliack A, Sonneveld P, Einsele H, Palumbo A. European Myeloma Network: the 3rd Trialist Forum Consensus Statement from the European experts meeting on multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2010;51:2006-11.
- 39 Eriksson M, Karlsson M. Occupational and other environmental factors and multiple myeloma: a population based case-control study. *Br J Ind Med* 1992;49:95-103.

- 40 Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, Hajek R, San Miguel JF, Sezer O, Sonneveld P, Kumar SK, Mahindra A, Comenzo R, Palumbo A, Mazumber A, Anderson KC, Richardson PG, Badros AZ, Caers J, Cavo M, LeLeu X, Dimopoulos MA, Chim CS, Schots R, Noeul A, Fantl D, Mellqvist UH, Landgren O, Chanan-Khan A, Moreau P, Fonseca R, Merlini G, Lahuerta JJ, Bladé J, Orłowski RZ, Shah JJ; International Myeloma Working Group. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2013 Apr;27(4):780-91.
- 41 Fonseca R, Hoyer JD, Aguayo P, Jalal SM, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Witzig TE, Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Clinical significance of the translocation (11;14)(q13;q32) in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1999;35:599-605.
- 42 Fonseca R, Blood EA, Oken MM, Kyle AR, Dewald GW, Bailey RJ, Van Wier SA, Henderson KJ, Hoyer JD, Harrington D, Kay NE, Van Ness B, Greipp PR. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood* 2002;99(10):3735–3741.
- 43 Gahrton G, Svensson H, Cavo M, Apperly J, Bacigalupo A, Björkstrand B, Bladé J, Cornelissen J, de Laurenti A, Facon T, Ljungman P, Michallet M, Niederwieser D, Powles R, Reiffers J, Russell NH, Samson D, Schaefer UW, Schattenberg A, Tura S, Verdonck LF, Vernant JP, Willemze R, Volin L; Progress in allogeneic 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):209-16.
- 44 García-Sanz R, Orfão A, González M, Bladé J, Moro MJ, Fernández-Calvo J, Sanz MA, Pérez-Simón JA, Rasillo A, San Miguel JF. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999;93:1032-1037.

- 45 Gay F, Mina R, Troia R, Bringham S. Pharmacokinetic evaluation of pomalidomide for the treatment of myeloma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013 Nov;9(11):1517-27.
- 46 Gluzinski A, Reichentein M. Myeloma und leucaemia lymphatica plasmocellularis. *Wien Klin Wochenschr* 1906;19:336.
- 47 Goldschmidt H, Cremer FW. Das Multiple Myelom (Plasmozytom) - Diagnose und Therapie. Bremen. UNI-MED Verlag AG, Bremen, London, Boston 2002, Kapitel 78.
- 48 Gonsalves WI, Rajkumar SV, Go RS, Dispenzieri A, Gupta V, Singh PP, Buadi FK, Lacy MQ, Kapoor P, Dingli D, Lust JA, Zeldenrust SR, Hayman SR, Kyle RA, Gertz MA, Kumar SK. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. *Blood* 2014;124:907–912.
- 49 Gonsalves WI, Rajkumar SV, Gupta V, Morice WG, Timm MM, Singh PP, Dispenzieri A, Buadi FK, Lacy MQ, Kapoor P, Gertz MA, Kumar SK. Quantification of clonal circulating plasma cells in newly diagnosed multiple myeloma: implications for redefining high-risk myeloma. *Leukemia* 2014 Oct;28(10):2060-5.
- 50 Gould J, Alexanian R, Goodacre A, Pathak S, Hecht B, Barlogie B. Plasma cell karyotype in multiple myeloma. *Blood* 1988;71(2):453-6.
- 51 Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
- 52 Guo J, Su J, He Q, Li X, Zhao Y, Gu S, Fei C, Chang C. The prognostic impact of multiparameter flow cytometry immunophenotyping and cytogenetic aberrancies in patients with multiple myeloma. *Hematology* 2016 Apr;21(3):152-61.



- 53 Hernandez JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer* 1994;75(Suppl): 381–394.
- 54 International Myeloma Working Group Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haemat* 2003;121:749–757.
- 55 Iriuchishima H, Ozaki S, Konishi J, Matsumoto M, Murayama K, Nakamura F, Yamamoto G, Hiroshi H, Saitoh T, Nagura E, Shimizu K, Nojima Y, Murakami H. Primary plasma cell leukemia in the era of novel agents: a multicenter study of the Japanese Society of Myeloma. *Acta Haematol* 2015;135:113–121.
- 56 Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Matsuo T, Yokota K, Miyazaki Y, Fukushima T, Hata T, Imaizumi Y, Imanishi D, Taguchi J, Momita S, Kamihira S, Tomonaga M. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood* 2009;113:1639-1650.
- 57 Jehn U. Plasmazell-Leukämie. aus: Bartl, R. and H. Dietzfelbinger. *Multiple Myelom, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Zuckschwerdt Verlag, München Wien New York 2002;97-98.
- 58 Jelinek T, Kryukov F, Rihova L, Hajek R. Plasma cell leukemia: from biology to treatment. *Eur J Haematol* 2015;95:16–26.
- 59 Jimenez-Zepeda VH, Dominguez VJ. Plasma cell leukemia: a rare condition. *Ann Hematol* 2006;85:263–7.
- 60 Jimenez-Zepeda VH, Reece DE, Trudel S, Chen C, Tiedemann R, Kukreti V. Lenalidomide (Revlimid), Bortezomib (Velcade) and Dexamethasone for the treatment of secondary plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015;56:232–235.

- 61 Jonveaux P, Berger R. Chromosome studies in plasma cell leukemia and multiple myeloma in transformation. *Genes Chrom Cancer* 1992;4:321-325.
- 62 Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *JASA* 1985; 53:457–81.
- 63 Katodritou E, Terpos E, Kelaidi C, Kotsopoulou M, Delimpasi S, Kyrtsolis MC, Symeonidis A, Giannakoulas N, Stefanoudaki A, Christoulas A, Chatziaggelidou C, Gastari V, Spyridis N, Verrou E, Konstantinidou P, Zervas K, Dimopoulos MA. Treatment with bortezomib-based regimens improves overall response and predicts for survival in patients with primary or secondary plasma cell leukemia: analysis of the Greek myeloma study group. *Am J Hematol* 2014;89:145–150.
- 64 Katzel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple myeloma: charging toward a bright future. *CA Cancer J Clin* 2007;57(5):301-18.
- 65 Kelly JJ, Kyle JM, Miles JM. Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. *Neurology* 1983;33:202-210.
- 66 Khoo TL, Vangsted AJ, Joshua D, Gibson J. Interferon-alpha in the treatment of multiple myeloma. *Curr Drug Targets* 2011 Mar;12(3):437-46.
- 67 Knop S. Kompetenznetz Maligne Lymphome: Einteilung des multiplen Myeloms. 2012. (Zugriffsdatum: 08.02.2012 auf: <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/MultipleMyelome/Einteilung.jsp>).

- 68 Knop S, Liebisch P, Hebart H, Holler E, Engelhardt M, Metzner B, Peest D, Aulitzky W, Bunjes DW, Straka C, Fischer T, Wandt H, Sezer O, Hentrich M, Ostermann H, Peschel C, Hess G, Hertenstein B, Freund M, Kropff MH, Wolf HH, Jung WE, Frickhofen N, Bargou RZ, Maschmeyer G, Heidemann E, Langer C, Kanz L, Meisner C, Einsele H. Autologous Followed By Allogeneic Versus Tandem-Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed FISH-del13q Myeloma. ASH Annual Meeting 2014;Abstract 43.
- 69 Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin, 2015.
- 70 Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29–40.
- 71 Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmocytoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11(1):71-87.
- 72 Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Thomas E, Lust J, Lacy M, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord J, Larson D, Plevak M, Therneau T, Greipp P. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
- 73 Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression. *Br J Haematol* 2007;139(5):730-43.
- 74 Lisse IM, Drivsholm A, Christoffersen P. Occurrence and type of chromosomal abnormalities in consecutive malignant monoclonal gammopathies: Correlation with survival. *Cancer Genet Cytogenet* 1988;35:27-36.

- 75 Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, Minnema MC, Lassen U, Krejcik J, Palumbo A, van de Donk NW, Ahmadi T, Khan I, Uhlar CM, Wang J, Sasser AK, Losic N, Lisby S, Basse L, Brun N, Richardson PG. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;373(13):1207-19.
- 76 Lonial S, Vij R, Harousseau JL, Facon T, Moreau P, Mazumder A, Kaufman JL, Leleu X, Tsao LC, Westland C, Singhal AK, Jagannath S. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1953–9.
- 77 Lovec H, Grzeschiczek A, Kowalski MB, Möröy T. Cyclin D1/bcl-1 cooperates with myc genes in the generation of B-cell lymphoma in transgenic mice. *EMBO J* 1994;13:3487–3495.
- 78 Ludwig H, Viterbo L, Greil R, Masszi T, Spicka I, Shpilberg O, Hajek R, Dmoszynska A, Paiva B, Vidriales MB, Esteves G, Stoppa AM, Robinson D Jr, Ricci D, Cakana A, Enny C, Feng H, van de Velde H, Harousseau JL. Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31(2):247-55.
- 79 Lynch HAT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1479-1483.
- 80 Mahindra A, Kalaycio ME, Vela-Ojeda J, Vesole DH, Zhang MJ, Li P, Berenson JR, Bird JM, Dispenzieri A, Gajewski AL, Gale RP, Holmberg L, Kumar S, Kyle RA, Lazarus HM, Lonial S, Mikhael J, Milone GA, Munker R, Nath R, Saccaro S, Bik To L, Vogl DT, Wirk B, Hari P. Hematopoietic cell transplantation for primary plasma cell leukemia: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia* 2012;26(5):1091–1097.

- 81 Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle R, Anderson K. Multiple Myeloma: Biology and Management. Oxford University Press 1998;187-209
- 82 Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, López Corral L, Rosiñol L, Paiva B, Palomera L, Bargay J, Oriol A, Prosper F, López J, Olavarría E, Quintana N, García JL, Bladé J, Lahuerta JJ, San Miguel JF. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2013;369(5):438-47.
- 83 Mateos MV, Oriol A, Rosiñol L, de Arriba F, Puig N, Martín J, Martínez-López J, Echeveste MA, Sarrá J, Ocio E, Ramírez G, Martínez R, Palomera L, Payer A, Iglesias R, de la Rubia J, Alegre A, China AI, Bladé J, Lahuerta JJ, San Miguel JF. Bendamustine, bortezomib and prednisone for the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of a prospective phase 2 Spanish/PETHEMA trial. *Haematologica* 2015;100(8):1096-102.
- 84 McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, Hofmeister CC, Hassoun H, Hurd DD, Stadtmauer EA, Giralt S, Hars V, Linker CA. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. *J Clin Oncol* 2010;28:15s.
- 85 McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, Grogan TM, Harris NL, Coupland RW. Plasma cell neoplasms. In: WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. (eds by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW) Lyon, France: Published by IARC 2008;200-13.
- 86 Mele G, Coppi MR, Guaragna G, Spina A, Melpignano A. Response to pomalidomide plus fixed low-dose dexamethasone in a case of secondary plasma cell leukaemia. *Leuk Res* 2016 Jan;40:30-2.

- 87 Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, Rekhman G, Masliak Z, Robak T, Shubina A, Arnulf B, Kropff M, Cavet J, Esseltine DL, Feng H, Girgis S, van de Velde H, Deraedt W, Harousseau JL. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;5:431-440.
- 88 Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, Coy NN, Cook G, Russell NH, Rudin C, Roddie H, Drayson MT, Owen RG, Ross FM, Jackson GH, Child JA. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012;119:7-15.
- 89 Morris C, Iacobelli S, Gahrton G, Garderet L, Drake M, van Biezen A, Mohty M., Blaise D, Poire X, Kersten MJ, Milpied NJ, Lenhoff S, Russell NH, Finke J, de Witte TM. Has allogeneic transplantation a role in the management of plasma cell leukaemia? a study on behalf of the myeloma subcommittee of the chronic leukaemia working party of the EBMT. *Blood* 2011;118:Abstract 2008.
- 90 Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, Shaughnessy J, Palumbo A, Durie B, Fonseca R, Stewart AK, Harousseau JL, Dimopoulos M, Jagannath S, Hajek R, Sezer O, Kyle R, Sonneveld P, Cavo M, Rajkumar SV, San Miguel J, Crowley J, Avet-Loiseau H. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood* 2011;117:4696-4700.
- 91 Murray ME, Gavile CM, Nair JR, Koorella C, Carlson LM, Buac D, Utley A, Chesi M, Bergsagel PL, Boise LH, Lee KP. CD28-mediated pro-survival signaling induces chemotherapeutic resistance in multiple myeloma. *Blood* 2014 Jun 12;123(24):3770-9.
- 92 Musto P, Rossini F, Gay F, Pitini V, Guglielmelli T, D'Arena G, Ferrara F, Filardi N, Guariglia R, Palumbo A; GISMM Cooperative Group; GISL Cooperative Group; GIMEMA Cooperative Group. Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia. *Cancer* 2007;109(11):2285–2290.

- 93 Musto P, D'Auria F, Petrucci MT, Levi A, Cascavilla N, Falcone A, Di Raimondo F, Cavalli M, Caravita T, Morabito F, Offidani M, Filardi N, Nobile F, Benevolo G, Pietrantuono G, Martorelli MC, Villani O, Guariglia R, Mansueto G, D'Arena G, Lerose R, Zonno A, Zifarone E, Santopietro V, Todoerti K, Bringhen S, Gay F, Omedè P, Neri A, Boccadoro M, Palumbo A. Final results of a phase II study evaluating lenalidomide in combination with low dose dexamethasone as first line therapy for primary plasma cell leukemia (abstract). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011;118(21):2925.
- 94 Musto P, Pagano L, Petrucci MT, Morabito F, Caravita T, Di Raimondo F, Baldini L, Tosi P, Bringhen S, Offidani M, Omede' P, Neri A, D'Auria F, Bochicchio GB, Cavo M, Boccadoro M, Palumbo A. Primary plasma cell leukemia in the era of new drugs: has something changed? *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;82:141–9.
- 95 Musto P, Simeon V, Martorelli MC, Petrucci MT, Cascavilla N, Di Raimondo F, Caravita T, Morabito F, Offidani M, Olivieri A, Benevolo G, Mina R, Guariglia R, D'Arena G, Mansueto G, Filard N, Nobile F, Levi A, Falcone A, Cavalli M, Pietrantuono G, Villani O, Bringhen S, Omedè P, Lerose R, Agnelli L, Todoerti K, Neri A, Boccadoro M, Palumbo A. Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. *Leukemia* 2014;28:222–5.
- 96 Nishida K, Tamura A, Nakazawa N, Ueda Y, Abe T, Matsuda F, Kashima K, Taniwaki M. The Ig heavy chain gene is frequently involved in chromosomal translocations in multiple myeloma and plasma cell leukemia as detected by in situ hybridization. *Blood* 1997;90:526-534.
- 97 Nishihori T, Abu Kar SM, Baz R, Alsina M, Harousseau J-L, Kharfan-Dabaja MA. Therapeutic advances in the treatment of primary plasma cell leukemia: a focus on hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant Elsevier Ltd* 2013;19:1144–51.
- 98 Noel P, Kyle RA. Plasma cell leukemia: an evaluation and response to therapy. *Am J Med* 1987;83:1062-1068.

- 99 Nur H, Fostier K, Aspeslagh S, Renmans W, Bertrand E, Leleu X, Favreau M, Breckpot K, Schots R, De Waele M, Van Valckenborgh E, De Bruyne E, Facon T, Elewaut D, Vanderkerken K, Menu E. Preclinical Evaluation of Invariant Natural Killer T Cells in the 5T33 Multiple Myeloma Model. *PLoS ONE* 2013;8(5): e65075.
- 100 Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, A Palumbo, MV Mateos, R Orłowski, S Kumar, S Usmani, D Roodman, R Niesvizky, H Einsele, KC Anderson, MA Dimopoulos, H Avet-Loiseau, UH Mellqvist, I Turesson, G Merlini, R Schots, P McCarthy, L Bergsagel, J Chim, JJ Lahuerta, J Shah, A Reiman, J Mikhael, S Zweegman, S Lonial, R Comenzo, WJ Chng, P Moreau, P Sonneveld, H Ludwig, BGM Durie, JF San Miguel. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia* 2014;28(3):525-542.
- 101 O'Connor BP, Gleeson MW, Noelle RJ, Erickson LD. The rise and fall of long-lived humoral immunity: terminal differentiation of plasma cells in health and disease. *Immunol Rev* 2003;194:61-76.
- 102 Ogmundsdóttir HM, Haraldsdóttir V, M Jóhannesson G, Olafsdóttir G, Bjarnadóttir K, Sigvaldason H, Tulinius H. Monoclonal gammopathy in Iceland: a populationbased registry and follow-up. *Br J Haematol* 2002;118(1):166-73.
- 103 Pagano L, Valentini CG, De Stefano V, Venditti A, Visani G, Petrucci MT, Candoni A, Specchia G, Visco C, Pogliani EM, Ferrara F, Galieni P, Gozzetti A, Fianchi L, de Muro M, Leone G, Musto P, Pulsoni A. Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients. *Ann Oncol* 2011;22(7):1628–1635.
- 104 Palumbo, A, Anderson K. Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 2011;364(11):1046-1060.



- 105 Palumbo A, Cavallo F, Hardan I, Lupo B, Redoglia V, Levin M, Corradini P, Pezzatti S, Patriarca F, Cavo M, Marcatti M, Pescosta N, Falcone AP, Ria R, Rossi D, Benevolo G, Cangialosi C, Galli M, Catalano L, Baraldi A, Carella AM, Cafro A, Siniscalchi A, Crippa C, Grammatico S, Cavalli M, Di Toritto TC, Di Raimondo F, Nagler A, Boccadoro M. Melphalan/Prednisone/Lenalidomide (MPR) Versus High-Dose Melphalan and Autologous Transplantation (MEL200) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients <65 Years: Results of a Randomized Phase III Study. *Blood* 2011;118:3069.
- 106 Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, Landgren O, Hajek R, Einsele H, Anderson KC, Dimopoulos MA, Richardson PG, Cavo M, Spencer A, Stewart AK, Shimizu K, Lonial S, Sonneveld P, Durie BG, Moreau P, Orłowski RZ. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J. Clin. Oncol* 2014;32,587–600.
- 107 Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orłowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BG, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2863-9.
- 108 Panizo C, Rifón J, Rodríguez-Wilhelmi P, Cuesta B, Rocha E. Long-term survival in primary plasma cell leukemia after therapy with VAD, autologous blood stem cell transplantation and interferon-alpha. *Acta Heamatol* 1999;101:193–196.
- 109 Pellat-Deceunynck C, Barillé S, Jegou G, Puthier D, Robillard N, Pineau D, Rapp MJ, Harousseau JL, Amiot M, Bataille R. The absence of CD56 on malignant plasma cells in a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. *Leukemia* 1998;12:1977-1982.

- 110 Plesner T, Lokhorst H, Gimsing P, Nahi H, Lisby S, Richardson PG. Daratumumab, a CD38 Monoclonal Antibody in Patients with Multiple Myeloma - Data From a Dose-Escalation Phase I/II Study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120(21):73.
- 111 Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, Kamada N, Dohy H, Matsuo T. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 1994;137:68-97.
- 112 Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, Inamine A, Smith KG, Dörner T, Hiepe F. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol* 2006;6:741-750.
- 113 Rajkumar SV. Multiple myeloma: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:78-88.
- 114 Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2014;15:538-548.
- 115 Ramsingh G, Mehan P, Luo J, Vij R, Morgensztern D. Primary plasma cell leukemia: A Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis between 1973 and 2004. *Cancer* 2009;115(24):5734–573.
- 116 Richardson PG, Mitsiades C, Schlossman R, Munshi N, Anderson K. New drugs for myeloma. *Oncologist* 2007;12(6):664–689.

- 117 Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, Jakubowiak A, Raab MS, Facon T, Vij R, White DJ, Reece D, Benboubker L, Zonder LA, Deng W, Kroog G, Singhal AK, Lonial S. A Phase 2 Study of Elotuzumab (Elo) in Combination with Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone (Ld) in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (R/R MM): Updated Results. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120(21):202.
- 118 Richardson PG, Hofmeister CC, Rosenbaum CA, Htut M, Vesole DH, Berdeja JG, Liedtke M, Chari A, Smith SD, Lebovi D, Berg D, Liao E, Gupta N, Di Bacco A, Estevam J, Hui AM, Baz R. Twice-weekly oral MLN9708 (Ixazomib citrate), an investigational proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Final phase 1 results and phase 2 data. *ASH Annual Meeting* 2013;Abstract 535.
- 119 Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, Chen C, Lonial S, Jakubowiak A, Bahlis N, Song K, Belch A, Raje N, Shustik C, Lentzsch S, Lacy M, Mikhael J, Matous J, Vesole D, Chen M, Zaki MH, Jacques C, Yu Z, Anderson KC. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood* 2014;123(12):1826-32.
- 120 Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, Gutiérrez NC, Liebisch P, O'Connor S, Dalva K, Fabris S, Testi AM, Jarosova M, Hodgkinson C, Collin A, Kerndrup G, Kuglik P, Ladon D, Bernasconi P, Maes B, Zemanova Z, Michalova K, Michau L, Neben K, Hermansen NE, Rack K, Rocci A, Protheroe R, Chiecchio L, Poirel HA, Sonneveld P, Nyegaard M, Johnsen HE. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2012;97:1272-1277.

- 121 Royer B, Minvielle S, Diouf M, Roussel M, Karlin L, Hulin C, Arnulf B, Macro M, Cailleres S, Brion A, Brechignac S, Belhadj K, Chretien ML, Wetterwald M, Chaleteix C, Tiab M, Leleu X, Frenzel L, Garderet L, Choquet S, Fuzibet JG, Dauriac C, Forneker LM, Benboubker L, Facon T, Moreau P, Avet-Loiseau H, Marolleau JP. Bortezomib, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Dexamethasone Induction Followed by Stem Cell Transplantation for Primary Plasma Cell Leukemia: A Prospective Phase II Study of the Intergroupe Francophone du Myélome. *J Clin Oncol* 2016 Jun 20;34(18):2125-32.
- 122 Russell SJ, Federspiel MJ, Peng KW, Tong C, Dingli D, Morice WG, Lowe V, O'Connor MK, Kyle RA, Leung N, Buadi FK, Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Remission of disseminated cancer after systemic oncolytic virotherapy. *Mayo Clin Proc* 2014;89(7):926-33.
- 123 San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG. Bortezomib plus melphalan and prednisolone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-917.
- 124 San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, Jedrzejczak WW, Günther A, Nakorn TN, Siritanaratkul N, Corradini P, Chuncharunee S, Lee JJ, Schlossman RL, Shelekhova T, Yong K, Tan D, Numbenjapon T, Cavenagh JD, Hou J, LeBlanc R, Nahi H, Qiu L, Salwender H, Pulini S, Moreau P, Warzocha K, White D, Bladé J, Chen W, de la Rubia J, Gimsing P, Lonial S, Kaufman JL, Ocio EM, Veskovski L, Sohn SK, Wang MC, Lee JH, Einsele H, Sopala M, Corrado C, Bengoudifa BR, Binlich F, Richardson PG. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;15(11):1195-1206.

- 125 Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010 Nov 11;116(19):3724-34.
- 126 Sawyer JR, Waldron JA, Jagannath S, Barlogie B. Cytogenetic findings in 200 patients with multiple myeloma. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;82(1):41-49.
- 127 Seong C, Delasalle K, Hayes K, Weber D, Dimopoulos M, Swankowski J, Huh Y, Glassman A, Champlin R, Alexanian R. Prognostic value of cytogenetics in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998;101(1):189-94.
- 128 Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res* 1990;121:120-41.
- 129 Smadja N, Krulik M, Louvet C, de Gramont A, Gonzalez-Canali G, Mougeot-Martin M. Similar cytogenetic abnormalities in two cases of plasma cell leukaemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1991;52:123-129.
- 130 Smadja NV, Fruchart C, Isnard F, Louvet C, Dutel JL, Cheron N, Grange MJ, Monconduit M, Bastard C. Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases. *Leukemia* 1998; 12(6):960-9.
- 131 Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, Van der Holt B, El Jararia L, Bertsch U, Salwender H, Zweegman S, Vellenga E, Broyl A, Blau IW, Weisel KC, Wittebol S, Bos GMJ, Stevens-Kroef M, Scheid C, Pfreundschuh M, Hose D, Jauch A, Van der Velde H, Raymakers R, Schaafsma MR, Kersten M-J, Van Marwijk-Kooy M, Duehrsen U, Lindemann W, Wijermans PW, Lokhorst HM, Goldschmidt H. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 Trial. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2946-55.

- 132 Steingrimsdottir H, Haraldsdottir V, Olafsson I, Gudnason V, Ogmundsdottir HM. Monoclonal gammopathy: natural history studied with a retrospective approach. *Haematologica* 2007;92(8):1131-4.
- 133 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008;4. Aufl. IARC, Lyon.
- 134 Tan EM. Autoantibodies in pathology and cell biology. *Cell* 1991; 67:841-842.
- 135 Taniwaki M, Nishida K, Ueda Y, Takashima T. Non-random chromosomal rearrangements and their implications in clinical features and out-come in multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996;21:25-30.
- 136 Tiedemann RE, Gonzalez-Pazet N, Kyle RA, Santana-Davila R, Price-Troska T, Van Wier SA, Chng WJ, Ketterling RP, Gertz MA, Henderson K, Greipp PR, Dispenzieri A, Lacy MQ, Rajkumar SV, Bergsagel PL, Stewart AK, Fonseca R. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008;22(5):1044–1052.
- 137 Ueshima Y, Fukuhara S, Nagai K, Takatsuki K, Uchino H. Cytogenetic studies and clinical aspects of patients with plasma cell leukemia and leukemic macroglobulinemia. *Cancer Res* 1983;43:905-912.
- 138 Van de Donk NWCJ, Lokhorst HM, Anderson KC, Richardson PG. How I treat plasma cell leukemia. *Blood* 2012;120:2376–89
- 139 Van de Donk NWCJ, Moreau P, Plesner T, Palumbo A, Gay F, Laubach JP, Malavasi F, Avet-Loiseau H, Mateos MV, Sonneveld P, Lokhorst HM, Richardson PG. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood* 2016;127(6):681-95.

- 140 Vela-Ojeda J, Garcia-Ruiz Esparza MA, Rosas-Cabral A, Padilla-Gonzalez Y, Garcia-Chavez J, Tripp-Villanueva F, Sánchez-Cortés E, M. Ayala-Sánchez M, García-León, L. Montiel-Cervantes M. Rubio-Borja. Intermediate doses of melphalan and dexamethasone are better than vincristine, adriamycin, and dexamethasone (VAD) and polychemotherapy for the treatment of primary plasma cell leukemia. *Ann Hematol* 2002;81(7):362–7.
- 141 Vesole DH, Barlogie B, Jagannath S, Cheson B, Tricot G, Alexanian R, Crowley J. High-dose therapy for refractory multiple myeloma: improved prognosis with better supportive care and double transplants. *Blood* 1994;84:950-6.
- 142 Vousden KH, Lu X. Live or let die: the cell's response to p53. *Nat Rev Cancer* 2002;2:594–604.
- 143 Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2005;373-6.
- 144 Willenbacher E, Willenbacher W, Gastl G, Verdorfer I, Kircher B. In-Vitro Activity of Pixantrone (PIX) in Plasma Cell Leukaemia (PCL) and Early Clinical Activity in a Pixantrone–Pomalidomide–Dexamethasone (PiPoD) Combination. *Blood* 2014;124:5732.
- 145 Weh HJ, Gutensohn K, Selbach J, Kruse R, Wacker-Backhaus G, Seeger D, Fiedler W, Fett W, Hossfeld DK. Karyotype in multiple myeloma and plasma cell leukaemia. *Eur J Cancer* 1993;29A:1269-1273.

## **7. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen**

<b>Abbildung 1:</b> Pathogenese des Multiplen Myeloms.....	17
<b>Abbildung 2:</b> Zytogenetische Anomalien.....	18
<b>Abbildung 3:</b> Überblick der Therapieansätze.....	22
<b>Abbildung 4:</b> Schematische Darstellung der Hauptziele in der Plasmazelle des MM und getestete Medikamente.....	23
<b>Abbildung 5:</b> Therapie-Algorithmus bei Erstdiagnose.....	29
<b>Abbildung 6:</b> Zytogenetik und Molekularzytogenetik.....	32
<b>Abbildung 7:</b> Altersverteilung der Gesamtkohorte.....	43
<b>Abbildung 8:</b> prozentuale Geschlechterverteilung in der Gesamtkohorte.....	44
<b>Abbildung 9:</b> Gesamtüberleben der Gesamtkohorte nach Kaplan-Meier.....	45
<b>Abbildung 10:</b> Kaplan-Meier-Überlebenskurven für primäre PZL-Kohorte und MM- bzw. sekundäre PZL-Kohorte.....	49
<b>Abbildung 11:</b> Kaplan-Meier-Überlebenskurven für primäre PZL-Kohorte und MM- bzw. sekundäre PZL-Kohorte bis Überlebensmonat 48.....	50
<b>Abbildung 12:</b> Kaplan-Meier-Überlebenskurven für primäre PZL-Kohorte und sekundäre PZL-Kohorte ab dem Zeitpunkt der leukämischen Ausschwemmung.....	51
<b>Abbildung 13:</b> Therapieansprechen nach Patientenzahl.....	52
<b>Abbildung 14:</b> Verteilung der Immunglobulin-Subtypen im Gesamtkollektiv nach Patientenzahl.....	53
<b>Abbildung 15:</b> prozentualer Anteil der Plasmazellen je Patient im Blutbild bei Diagnosestellung Plasmazellleukämie in der Gesamtkohorte.....	54
<b>Abbildung 16:</b> Mittelwert der Plasmazellen im Blutbild bei Diagnosestellung Plasmazellleukämie in der Gesamtkohorte.....	54
<b>Abbildung 17:</b> Verteilung von Osteolysen im Gesamtkollektiv.....	55



<b>Abbildung 18:</b> Prozentualer Patientenanteil mit Hyperkalzämie.....	56
<b>Abbildung 19:</b> Prozentualer Patientenanteil mit Niereninsuffizienz.....	57
<b>Abbildung 20:</b> Todesursache nach Patientenzahl.....	58
<b>Abbildung 21:</b> Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei primärer PZL-Kohorte nach Therapieansprechen.....	63
<b>Abbildung 22:</b> Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei primärer PZL-Kohorte nach Erstlinientherapie (Chemotherapie vs. Induktionstherapie und Hochdosischemotherapie und Stammzelltransplantation).....	64
<b>Abbildung 23:</b> Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei primärer PZL-Kohorte nach Chemotherapie vs. SZT im Gesamttherapieverlauf.....	65
<b>Abbildung 24:</b> Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei MM-Kohorte bis zum Zeitpunkt der leukämischen Ausschwemmung nach unterschiedlichem Monoklonalem Immunglobulin- oder Leichtketten-Typ.....	69
<b>Abbildung 25:</b> Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei sekundärer PZL-Kohorte ab der leukämischen Ausschwemmung nach unterschiedlichem Immunglobulin und Leichtkettentyp.....	74
<b>Abbildung 26:</b> Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei sekundärer PZL-Kohorte ab der leukämischen Ausschwemmung nach Therapieansprechen.....	75
<b>Abbildung 27:</b> Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei sekundärer PZL-Kohorte ab der leukämischen Ausschwemmung nach Therapie: Alt vs. Neu.....	76
<b>Abbildung 28:</b> Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach unterschiedlichen Ersttherapien bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte nach leukämischer Ausschwemmung.....	78
<b>Abbildung 29:</b> Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach unterschiedlicher Chemotherapie bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte nach leukämischer Ausschwemmung.....	80
<b>Abbildung 30:</b> Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach SZT vs. Chemotherapie bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte nach leukämischer Ausschwemmung.....	81

<b>Abbildung 31:</b> Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Therapieansprechen im Gesamt-Therapieverlauf bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte nach leukämischer Ausschwemmung.....	83
<b>Tabelle 1:</b> Plasmazellneoplasien.....	11
<b>Tabelle 2:</b> Häufigkeit der verschiedenen Subtypen .....	12
<b>Tabelle 3:</b> Diagnostische Kriterien (IMWG, 2014) .....	14
<b>Tabelle 4:</b> Diagnoseparameter modifiziert nach Katzel et al., 2007.....	15
<b>Tabelle 5:</b> häufige IGH- Translokationen bei Plasmazellerkrankungen.....	19
<b>Tabelle 6:</b> Stadieneinteilung des multiplen Myeloms.....	20
<b>Tabelle 7:</b> Staging-System für das multiple Myelom, R-ISS-Stadieneinteilung.....	21
<b>Tabelle 8:</b> Kriterien der Rezidivtherapie.....	27
<b>Tabelle 9:</b> Anzahl der Patienten nach Klinik.....	36
<b>Tabelle 10:</b> Patienten mit primärer PZL.....	37-39
<b>Tabelle 11:</b> Patienten mit MM bzw. sekundärer PZL.....	40-41
<b>Tabelle 12:</b> Kaplan-Meier-Analysen zur Gesamtkohorte.....	42-43
<b>Tabelle 13:</b> Überlebenszeit der Gesamtkohorte nach verschiedenen Altersklassen.....	46
<b>Tabelle 14:</b> Überlebenszeiten nach Diagnose.....	48
<b>Tabelle 15:</b> Anzahl der Patienten nach Osteolysen.....	55
<b>Tabelle 16:</b> Patientencharakteristika nach primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte bzw. MM- Kohorte.....	59
<b>Tabelle 17:</b> Kaplan-Meier-Analysen zur primären PZL-Kohorte.....	61-62
<b>Tabelle 18:</b> Kaplan-Meier-Analysen der MM-Kohorte.....	67-68
<b>Tabelle 19:</b> Kaplan-Meier-Analysen nach Vortherapien der MM-Kohorte.....	70
<b>Tabelle 20:</b> Kaplan-Meier-Analysen zur sekundären PZL-Kohorte ab der leukämischen Ausschwemmung.....	71-73

<b>Tabelle 21:</b> Kaplan-Meier-Analysen zur primären PZL-Kohorte und sekundären PZL-Kohorte (nach der leukämischen Ausschwemmung/ohne MM-Vortherapie).....	78
<b>Tabelle 22:</b> Kaplan-Meier-Analysen zur primären PZL-Kohorte und sekundären PZL-Kohorte (ohne MM-Vortherapie).....	79
<b>Tabelle 23:</b> Kaplan-Meier-Analysen zu SZT vs. Chemotherapie bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte (ohne MM-Vortherapie).....	81
<b>Tabelle 24:</b> Kaplan-Meier-Analysen zur Best Response im Gesamttherapieverlauf bei primärer PZL-Kohorte und sekundärer PZL-Kohorte (nach der leukämischen Ausschwemmung).....	82

## **8. Eidesstattliche Versicherung**

### **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Anne Fischer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Charakterisierung, Diagnostik, Therapie und klinischer Verlauf von Patienten mit Plasmazellleukämie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 9. Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

## 10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all denjenigen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer, Prof. Dr. med. Igor Wolfgang Blau, für die Möglichkeit der Promotion. Er stand mir mit Zeit und wertvollem Rat zur Seite. Ein spezieller Dank für die Überlassung des Themas gilt Herrn PD Dr. med. Martin Schmidt-Hieber, sowie Herrn Dr. med. Axel Nogai für die finale Durchsicht der Arbeit.

Für die Übermittlung und Bereitstellung der Patientendaten bedanke ich mich bei den Hämatologischen und Onkologischen Zentren der Universitätskliniken Charité Berlin Campus Mitte und Benjamin Franklin, Helios Klinikum Berlin-Buch, Vivantes Klinikum Berlin Neukölln, Hamburg-Eppendorf, Freiburg, Heidelberg, Hospital Universitario de Salamanca in Spanien sowie dem Klinikum Ernst von Bergmann in Potsdam.

Von Herzen danke ich meinen Eltern für die Ermöglichung meiner Ausbildung. Dank gilt auch meinen Kindern, meinen Geschwistern, Wegbegleitern und Ratgebern aus der Familie und dem Freundeskreis für ihren Zuspruch und ihre Unterstützung.

Letztendlich danke ich meinem Ehemann, Robin Fischer, dem ich diese Arbeit widme. Ohne seine Unterstützung, seinen Rückhalt und seinen bedingungslosen Glauben an mich, hätte ich diese Arbeit nicht fertigstellen können. Ich liebe Dich.