

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchungen zu klinischen und biologischen Eigenschaften
von medullären und extramedullären Plasmazeldyskrasien
unter
besonderer Berücksichtigung von Immunhistochemie und
Zytogenetik

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Derya Balci-Hakimeh
geb. Balci

aus Berlin

Datum der Promotion: 26.Juni 2022

VORWORT

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden als Manuskript in englischer Sprache mit dem Titel „Clinical and biological characteristics of medullary and extramedullary plasma cell dyscrasias“ zur Veröffentlichung bei dem Journal „Biology“ eingereicht.

INHALTSVERZEICHNIS

VORWORT	2
INHALTSVERZEICHNIS	3
TABELLENVERZEICHNIS	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
KURZZUSAMMENFASSUNG	11
ABSTRACT	13
1 EINLEITUNG	15
1.1 Einführung	15
1.2 Das Multiple Myelom	15
1.2.1 Geschichtlicher Hintergrund.....	15
1.2.2 Epidemiologie	16
1.2.3 Ätiologie	16
1.2.4 Pathogenese	16
1.2.5 Klinische Symptome.....	18
1.2.6 Diagnostik	20
1.2.7 Stadieneinteilung und prognostische Faktoren	21
1.2.8 Therapie.....	24
1.3 Extramedulläre Plasmazeldyskrasien	26
1.3.1 Das extramedulläre Myelom	26
1.3.2 Das solitäre Plasmozytom.....	29
1.4 Bedeutung von Adhäsionsmolekülen in der Pathogenese des extramedullären Myeloms	31
1.5 Zytogenetische Eigenschaften von Plasmazeldyskrasien	32
1.5.1 Zytogenetische Eigenschaften des Multiplen Myeloms.....	32
1.5.2 Unterschiede in den zytogenetischen Eigenschaften von Multiplem Myelom, extramedullärem Myelom und primär extramedullärem Plasmozytom / primär ossärem Plasmozytom.....	33
1.6 Häufigkeit und prognostische Bedeutung zytogenetischer sowie immunphänotypischer Eigenschaften bei verschiedenen Plasmazeldyskrasien	34
1.7 Zielsetzung der Arbeit	38
2 MATERIAL UND METHODEN	39
2.1 Patienten	39

2.2	Definitionen	39
2.3	Erfassung klinischer Charakteristika	40
2.4	Statistik	41
2.5	Immunhistochemie	42
2.6	Zytogenetik	43
3	ERGEBNISSE	45
3.1	Patienten	45
3.2	Klinische Charakteristika	48
3.2.1	Patienten mit ausschließlich medullärem/fokal-ossärem Multiplen Myelom.....	48
3.2.2	Patienten mit extramedullärem Multiplen Myelom.....	48
3.2.3	Patienten mit primär extramedullärem Plasmozytom (pEMP)/ solitär ossärem Plasmozytom (SOP).....	50
3.2.4	Vergleich klinischer Charakteristika verschiedener Formen von Plasmazell dyskrasien.....	51
3.3	Immunhistochemische Eigenschaften medullärer und extramedullärer Plasmazell dyskrasien	51
3.3.1	Übersicht über immunhistochemische Eigenschaften.....	52
3.3.2	Vergleich von Antigenexpressionsmustern und Zusammenhang mit anderen klinischen und biologischen Charakteristika.....	54
3.4	Zytogenetische Aberrationen bei medullären und extramedullären Plasmazell dyskrasien	57
3.4.1	Zytogenetische Aberrationen im Gesamtüberblick.....	57
3.4.2	Vergleich von zytogenetischen Aberrationen und Zusammenhang mit anderen klinischen und biologischen Charakteristika.....	61
3.5	Therapie, Krankheitsprogression und Überleben	62
3.5.1	Therapie.....	62
3.5.2	Progressionsfreies Überleben	63
3.5.3	Überleben	66
4	DISKUSSION	69
4.1	Patienten	69
4.2	Klinische Charakteristika medullärer und extramedullärer Plasmazell dyskrasien	71
4.2.1	Patienten mit ausschließlich medullärem/fokal-ossärem Multiplen Myelom.....	71
4.2.2	Patienten mit extramedullärem Multiplen Myelom.....	71
4.2.3	Primär extramedullär-extraossäres Plasmozytom und solitär ossäres Plasmozytom	75
4.2.4	Therapie.....	76
4.2.5	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	76

4.3	Antigenexpressionsprofile medullärer und extramedullärer Plasmazell dyskrasien.....	78
4.4	Zytogenetische Eigenschaften medullärer und extramedullärer Plasmazell dyskrasien.....	83
4.5	Limitationen	90
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	93
	ANHANG	95
	LITERATURVERZEICHNIS	103
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	115
	LEBENS LAUF	116
	PUBLIKATIONS LISTE	117
	DANKSAGUNG	118

TABELLENVERZEICHNIS

- Tab.1.** CRAB-Kriterien
- Tab.2.** Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon
- Tab.3.** Diagnosekriterien nach der „International Myeloma Working Group, IMWG“ (2003)
- Tab.4.** Aktualisierte Diagnosekriterien der IMWG (2014) des therapiepflichtigen Multiplen Myeloms
- Tab.5.** „International Staging System, ISS“ des Multiplen Myeloms
- Tab.6.** Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung mit dem revidierten „International Staging System, R-ISS“
- Tab.7.** Definition und Einteilung des extramedullären Myeloms
- Tab.8.** Diagnosekriterien des solitären Plasmozytoms nach IMWG (2014)
- Tab.9.** Übersicht über die häufigsten IgH- Translokationen beim Multiplen Myelom
- Tab.10.** Antikörper zur Charakterisierung klonaler Plasmazellen
- Tab.11.** Übersicht der eingesetzten DNS-Sonden und Vektoren bei der cIG – FISH-Diagnostik
- Tab.12.** Patientencharakteristika
- Tab.13.** Expressionsmuster von CXCR4, CD31 und CD44 durch klonale Plasmazellen
- Tab.14.** Häufigkeiten zygotenetischer Aberrationen klonaler Plasmazellen

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb.1.** Lokalisation extramedullärer Manifestationen beim Multiplen Myelom
- Abb.2.** Lokalisation extramedullärer Manifestationen in der Gruppe mit pEMP sowie SOP
- Abb.3.** Expression von CXCR4, CD31 und CD44 bei verschiedenen Formen medullärer und extramedullärer Plasmazeldyskrasien
- Abb.4.** Exemplarische Darstellung der Expression von CD31 (A), CD44 (B) und CD81(C) durch klonale Plasmazellen
- Abb.5.** Expressionsintensität von CXCR4, CD31 und CD44 bei verschiedenen Formen von Plasmazeldyskrasien mit paraskelletalen versus nicht paraskelletalen Extramedullärmanifestationen
- Abb.6.** Expressionsintensitäten von CXCR4 (A), CD31 (B) und CD44 (C) bei verschiedenen Formen von Plasmazeldyskrasien
- Abb.7.** Häufigkeiten zytogenetischer Aberrationen bei verschiedenen Formen medullärer und extramedullärer Plasmazeldyskrasien
- Abb.8.** clg-FISH-Analyse mit Darstellung einer C-MYC-Amplifikation
- Abb.9.** Häufigkeiten der zytogenetischen Aberrationen bei verschiedenen Formen von Plasmazeldyskrasien mit paraskelletalen versus nicht paraskelletalen Extramedullärmanifestationen
- Abb.10.** Progressionsfreies Überleben von Patienten mit pEMP/SOP im Vergleich zu Patienten mit MM mit bzw. ohne Extramedullärmanifestation zur Diagnose
- Abb.11.** Progressionsfreies Überleben von Patienten mit SOP im Vergleich zu pEMP
- Abb.12.** Progression/Tod in Abhängigkeit von der Expression von CXCR4, CD31 und CD44 durch klonale Plasmazellen
- Abb.13.** Progression/Tod in Abhängigkeit von Nachweis zytogenetischer Aberrationen
- Abb.14.** Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Expression von CXCR4, CD31 und CD44 durch klonale Plasmazellen
- Abb.15.** Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Nachweis verschiedener zytogenetischer Aberrationen

Abb.16. Gesamtüberleben von Patienten mit SOP/pEMP im Vergleich zu Patienten mit MM mit bzw. ohne Extramedullärmanifestation zur Diagnose

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ASZT	autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCND 1	Cyclin D1
CD	„cluster of differentiation“
CDK	„cyclin - dependent kinase“
c-maf	musculoaponeurotic fibrosarcoma
CT	Computertomographie
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
del(xx)	(genetische) Deletion
d. h.	das heißt
DNS/DNA	Desoxyribonukleinsäure/ „deoxyribonucleic acid“
ED	Erstdiagnose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FGFR-3	„fibroblast growth factor receptor -3“
gain (xx)	genetische Duplikation (xx)
ggf.	gegebenenfalls
IFE	Immunfixationselektrophorese
IHC	Immunhistochemie
IgH	„immunoglobulin heavy chain region“
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IGF-1	„Insulin-Like Growth Factor-1“
IL	Interleukin
IMiD	„immunomodulatory drugs“
IMWG	„International Myeloma Working Group“
ISS	„International Staging System“
KM	Knochenmark
LDH	Lactatdehydrogenase

MM	Multiples Myelom
MM-EM	extramedulläres Myelom
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
M-Protein	monoklonales Protein
MRT	Magnetresonanztomographie
n=xx	Anzahl
NGS	„next generation sequencing“
OS	„overall survival“
pEMP	primär extramedulläres Plasmozytom
PECAM-1	„platelet endothelial adhesion molecule-1“
PET-CT	Positronenemissionstomografie
PFS	„progression-free survival“
PI	Proteasominhibitor
Ras	„rat sarcoma“
SOP	solitär ossäres Plasmozytom
SDF-1	„stromal derived factor -1“
SZT	Stammzelltransplantation
Tab.	Tabelle
t(xx)	Translokation
t(Zahl1; Zahl2)	Translokation zwischen zwei chromosomalen Regionen
TMA	„tissue microarray“
u. a.	unter anderem
VEGF	„vascular endothelial growth factor“
VLA-4	„very late antigen-4“
WHO	„World Health Organization“,
z. B.	zum Beispiel

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Text verallgemeinernd das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen umfassen gleichermaßen weibliche und männliche Personen.

KURZZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Das extramedulläre Myelom (MM-EM) ist eine seltene, aber klinisch bedeutsame Manifestation des Multiplen Myeloms (MM), die sich hinsichtlich des klinischen Verlaufs und biologischer Eigenschaften von dem ausschließlich medullärem/fokal-ossärem MM unterscheidet.

Von dem MM-EM ist das solitäre Plasmozytom abzugrenzen, welches in Form eines primär extramedullären Plasmozytoms (pEMP) oder eines solitär ossären Plasmozytoms (SOP) auftreten kann. Trotz der großen Unterschiede im klinischen Verlauf, der Therapie und der Prognose sind zytogenetische sowie immunhistochemische Eigenschaften von MM, MM-EM und pEMP/SOP bisher wenig erforscht.

Methoden: Wir analysierten 87 Patienten mit klassischem medullärem/fokal-ossärem MM (n=18), MM-EM (n=49) und pEMP/SOP (n=20) mittels Immunhistochemie (IHC) hinsichtlich der Expression der Zelloberflächenmarker (CXCR4, CD31, CD44 und CD81). Zusätzlich untersuchten wir Proben von medullären und extramedullären Plasmazellneoplasien mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) in Kombination mit zytoplasmatischer Immunglobulinfärbung („clg-FISH“) hinsichtlich der genetischen Aberrationen del(17p), del(13q), C-MYC-Amplifikation, t(4;14), t(11;14), t(14;16) und 1q21-Amplifikation.

Ergebnisse: Während beim pEMP/SOP mehrheitlich die Kopf-Hals-Region (60%) betroffen war, zeigte sich beim MM-EM am häufigsten (40%) eine disseminierte Lokalisation der Extramedullärmanifestationen. Das mediane Gesamtüberleben war bei pEMP/SOP signifikant länger (nicht erreicht) als bei Patienten mit MM mit oder ohne Extramedullärmanifestation bei Diagnose (72 versus 60 Monate, $p=0,01$).

Proben von Patienten mit MM-EM zeigten signifikant häufiger eine moderate/starke CD44-Expression (90%) als Proben klonaler Plasmazellen von Patienten mit medullärem/fokal-ossärem MM (33%) oder pEMP/SOP (27%) ($p<0,001$). Eine moderate/starke CD44-Expression zeigte sich zudem signifikant häufiger bei Proben klonaler Plasmazellen von paraskelletalen pEMP, SOP oder MM-EM (82%) im Vergleich zu klonalen Plasmazellen aus nicht paraskelletalen Manifestationen von MM-EM/pEMP (44%) oder medullärem/fokal-ossärem MM (33%) ($p=0,02$). Bezüglich der CD31 und der

CXCR4-Expression zeigte sich in den untersuchten Gruppen kein signifikanter Unterschied. CD81 konnte in keiner der untersuchten Proben nachgewiesen werden. Eine 1q21-Amplifikation trat in ähnlicher Häufigkeit beim MM-EM (33%), pEMP/SOP (57%) und medullärem/fokal-ossärem MM (44%) auf. Zudem wurde eine 1q21-Amplifikation signifikant häufiger in nicht paraskelletalen MM-EM/pEMP-Proben (64%) im Vergleich zu Proben aus SOP, paraskelletalem MM-EM und pEMP (9%) oder medullärem/fokal-ossärem MM (44%) dargestellt ($p=0,02$). Hingegen wurden die Aberrationen $del(17p13)$, $t(4;14)$ und $t(14;16)$ in keiner der pEMP/SOP-Proben nachgewiesen.

Schlussfolgerungen: Wir beobachteten ein unterschiedliches Lokalisationsmuster der Extramedullärmanifestationen bei Patienten mit pEMP/SOP gegenüber Patienten mit MM-EM. Patienten mit pEMP/SOP zeigten ein signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit MM mit und ohne Extramedullärmanifestationen. Die vorliegende Untersuchung zeigt zudem signifikante Unterschiede in der Antigenexpression und im Muster zytogenetischer Aberrationen zwischen medullärem/fokal-ossärem MM, MM-EM sowie pEMP/SOP. Diese Beobachtungen sprechen für unterschiedliche Mechanismen der Tumorphogenese verschiedener medullärer und extramedullärer Plasmazeldyskrasien.

ABSTRACT

Introduction: Extramedullary myeloma (MM-EM) is a rare but clinically relevant manifestation of multiple myeloma (MM) that appears to differ from classical medullary/focal-osseous MM in terms of clinical course and biological characteristics.

MM-EM can be distinguished from solitary plasmacytoma, which occurs as primary extramedullary plasmacytoma (pEMP) or solitary osseous plasmacytoma (SOP).

The cytogenetic and immunohistochemical differentiation between MM, MM-EM and pEMP/SOP remains poorly understood despite major differences in clinical course, therapy and prognosis.

Methods: We analyzed 87 patients with medullary/focal-osseous MM (n=18), MM-EM (n=49), and pEMP/SOP (n=20) by immunohistochemistry (expression of CXCR4, CD31, CD44 and CD81). In addition, we analyzed cytogenetic profiles using fluorescence in situ hybridization (FISH) in combination with cytoplasmic immunoglobulin staining ("clg-FISH") to detect the cytogenetic aberrations del(17p), del(13q), C-MYC-amplification, t(4;14), t(11;14), t(14;16) and 1q21-amplification.

Results: While the majority of pEMP/SOP involved the head/neck region (60%), MM-EM most frequently (40%) showed disseminated extramedullary manifestations. Median overall survival (OS) was significantly longer in patients with pEMP/SOP (not reached) than in patients with MM with or without extramedullary manifestations at diagnosis (72 versus 60 months, $p=0.01$).

Clonal plasma cell (PC) samples from MM-EM revealed more frequently a moderate/strong CD44 expression intensity (90%), compared to those from medullary/focal-osseous MM (33%) or pEMP/SOP (27%) ($p<0.001$). Beside this, moderate/strong CD44 expression was more frequently identified by clonal PC samples from paraskelatal pEMP, SOP or MM-EM (82%) compared to non-paraskelatal manifestations from MM-EM, pEMP (44%) or medullary/focal-osseous MM (33%) ($p=0.02$). No significant differences were identified in CD31 and CXCR4 expression intensities between the patient groups. CD81 expression was not detected in any sample. 1q21-amplification occurred in a similar frequency of clonal PC samples from MM-EM (33%), pEMP/SOP (57%) and medullary/focal-osseous MM (44%). In addition, 1q21-amplification was detected significantly more frequently in clonal PC samples from non-

paraskeletal MM-EM or pEMP (64%) compared to SOP, paraskeletal MM-EM and pEMP (9%) or medullary/focal-osseous MM (44%) ($p=0.02$). In contrast, $\text{del}(17p13)$, $\text{t}(4;14)$ and $\text{t}(14;16)$ were not present in any of the pEMP/SOP clonal PC samples.

Conclusion: We observed different patterns of localization of extramedullary manifestations in patients with pEMP/SOP versus patients with MM-EM. Patients with pEMP/SOP showed significantly longer OS compared to patients with MM with or without extramedullary manifestations. The present study identifies relevant differences in antigen expression intensities and profiles of cytogenetic aberrations between medullary/focal-osseous MM, MM-EM and pEMP/SOP. These observations indicate different mechanisms of tumor pathogenesis in medullary and extramedullary PC dyscrasias.

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung

Im Folgenden wird eine Übersicht über Plasmazell Dyskrasien gegeben, zu deren Formenkreis u. a. die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS), das asymptomatische Myelom („schwelendes Myelom“ oder „smoldering myeloma“, SMM), das Multiple Myelom (MM) und das solitäre Plasmozytom mit oder ohne minimale Knochenmarkinfiltration gezählt werden.

Hierbei werden vor allem die Entitäten MM, das extramedulläre Myelom als Verlaufsform des MM sowie das solitäre Plasmozytom näher erläutert.

1.2 Das Multiple Myelom

Das MM ist eine klonale Plasmazellerkrankung, die nach WHO-Klassifikation (2017) zu den niedrig malignen B-Zell-Lymphomen zählt (1). Dem Formenkreis der Plasmazellneoplasien liegt eine klonale Proliferation terminal differenzierter B-Zellen, meist mit überschießender Sekretion monoklonaler Immunglobuline zugrunde, die als monoklonales Paraprotein oder als M-Komponente bezeichnet werden.

Entsprechend des von den malignen Plasmazellen sezernierten Paraproteins werden unterschiedliche Isotypen unterschieden. Dabei handelt es sich in >50% um das Immunglobulin (Ig)G, in ca. 20% um IgA und in ca. 15-20% ein Leichtketten-Myelom vor. Seltener liegt ein IgD-, IgM- oder IgE-Isotyp vor. Mit einer Häufigkeit von ca. 2% tritt ein „nicht-sekretorisches Myelom“ auf (2).

1.2.1 Geschichtlicher Hintergrund

Der erste klinisch gut dokumentierte Fall eines Patienten mit MM wurde von dem Chirurgen Samuel Solly im Jahr 1844 beschrieben (3). Die betroffene 39-jährige Patientin Sarah Newbury entwickelte eine krankhafte Müdigkeit (Fatigue), Knochenschmerzen sowie zahlreiche Frakturen. Eine Autopsie nach Versterben der Patientin vier Jahre nach den Erstsymptomen zeigte, dass das Knochenmark durch eine „rote Substanz“ ersetzt wurde. Ein ähnlicher Befund wurde auch bei der Autopsie des Thomas McBean im Jahr 1846 erhoben, der als zweiter, detailreich dokumentierter Patient in die Geschichte des MM eingeht (4). Der Begriff „Multiples Myelom“ wurde jedoch erst durch den Chirurgen J. von Rustizky im Jahre 1873 eingeführt (5). Bei der Autopsie eines Patienten fand er acht separate Knochenmarktumore. Um die pathologischen Befunde mit multiplen

Herden im Skelett zu charakterisieren, führte er die Bezeichnung „Multiples Myelom“ ein. Im deutschsprachigen Raum publizierte Otto Kahler (1849-1893) erstmals im Jahr 1889 die Krankengeschichte eines Patienten mit MM unter Darstellung des klinischen Zusammenhanges von auffälligem Urinprotein und Auftreten von Knochentumoren (6). Schließlich konnten im Jahr 1928 Geschickter und Copeland bereits über 412 Patienten mit MM berichten.

1.2.2 Epidemiologie

Weltweit macht das MM ca. 1% aller Tumorerkrankungen und etwa 10% aller hämatologischen Neoplasien aus (7). Nach den Leukämien und anderen Non-Hodgkin-Lymphomen ist das MM mit etwa 6.500 Neuerkrankungen pro Jahr die dritthäufigste hämatologische Neoplasie in Deutschland. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren für Männer und bei 74 Jahren für Frauen (8). Das Erkrankungsrisiko steigt in höherem Alter deutlich an, Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind sehr selten (etwa 2%) (8). Männer haben gegenüber Frauen ein höheres Erkrankungsrisiko (9).

1.2.3 Ätiologie

Die Ätiologie des MM bleibt weitgehend ungeklärt. Als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines MM werden die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Pestiziden und Produkten der Petrochemie und Gummiverarbeitung sowie Adipositas und chronische Infektionen diskutiert (10, 11).

Weiterhin gilt die MGUS als prädisponierender Risikofaktor für das MM. Die MGUS stellt eine asymptomatische Plasmazellerkrankung dar, die durch eine Serum-M-Protein-Konzentration von <30 g/l, <10% Plasmazellinfiltration im Knochenmark sowie dem Fehlen von Knochen- und Organschäden durch die Plasmazellerkrankung definiert wird (12). Das Progressionsrisiko von der MGUS zum MM beträgt ca. 1% pro Jahr (12).

1.2.4 Pathogenese

Die genaue Ätiologie des MM bleibt ungeklärt, jedoch erlauben die in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnisse über die Tumorbilogie ein besseres Verständnis der molekulargenetischen Pathogenese des MM.

Pathogenetisch geht man von einer sequenziellen Entwicklung des MM aus, wobei die Transformation von der normalen Plasmazelle zur malignen Plasmazelle über mehrere onkogene Ereignisse führt (13). Die genomische Instabilität stellt dabei die Grundlage für

die genetische Heterogenität der Erkrankung dar und umfasst Translokationen, Hyperploidien und somatische Mutationen (14). Zum besseren Verständnis dieses malignen Transformationsprozesses wird im Folgenden zunächst die physiologische Plasmazelldifferenzierung in Kürze beschrieben.

Physiologische Plasmazelldifferenzierung

Der Ausgangspunkt für die Entwicklung der Plasmazelle ist die pluripotente hämatopoetische Stammzelle, die sich im Knochenmark über die Entwicklungsstufen der pro-, prä- und unreifen B-Zelle zu einer reifen naiven B-Zelle entwickelt.

Um eine Antigendiversität zu erreichen, findet in der frühen Entwicklung der B-Vorläuferzelle die sogenannte **V** („variable“) **D** („diversity“) **J** („joining“) - Rekombination statt. Unter der V(D)J -Rekombination versteht man eine Umlagerung der Gene, die für die variablen Regionen der schweren und der leichten Immunglobulinketten des B-Zell-Antigenrezeptors kodieren (15).

Anschließend können die naiven B-Zellen das Knochenmark verlassen. Nach Antigenkontakt entstehen unter T-Zell-Stimulation zunächst Lymphoblasten, die in das Keimzentrum der Lymphfollikel bzw. Follikel der lymphatischen Gewebe einwandern und im weiteren Verlauf unterschiedliche Differenzierungswege gehen können. Kurzlebige Plasmazellen (3-5 Tage) entwickeln sich nach Antigenstimulation aus B-Zellen und befinden sich in extrafollikulären Arealen sekundär lymphatischer Organe. Eine zweite Gruppe von Plasmazellen wandern nach Durchlaufen der somatischen Hypermutation und Isotypenwechsel der Immunglobulin-Schwerketten (IgH) („switch- Rekombination“) im Rahmen der sogenannten Keimzentrumsreaktion von den sekundär lymphatischen Organen in das Knochenmark zurück, wo sie sich zu langlebigen Plasmazellen differenzieren. Auf Basis des IgH-Isotypenwechsels kommt es zu einer Änderung der exprimierten Immunglobuline von IgM und IgD zu den Isoformen IgA, IgG, IgD und IgE (16).

Nach dem Konzept des mehrstufigen Transformationsprozesses zur malignen Plasmazelle können während der B-Zell-Differenzierung verschiedene genetische Veränderungen stattfinden. Diese werden in primäre und sekundäre Ereignisse unterteilt (17). Translokationen am Genlocus für die schwere Immunglobulinkette (IgH-Translokation) auf Chromosom 14 sowie Duplikationen von Chromosomen (Hyperdiploidie) stellen dabei meist ein frühes Ereignis in dem Transformationsprozess

dar (17, 18). Einige Beobachtungen lassen jedoch annehmen, dass IgH-Translokationen auch im Erkrankungsverlauf auftreten können (19).

Durch sekundäre genetische Veränderungen, den sogenannten „second hits“ mit somatischen Mutationen sowie chromosomalen Veränderungen wird der Transformationsprozess zur malignen Plasmazelle schließlich fortgesetzt (18). Durch veränderte Genexpressionsmuster kommt es zur Überexpression von Genen, die die Zellproliferation fördern. Aktivierende Mutationen im *RAS* („rat sarcoma viral oncogene homolog“) -Gen sowie von *MYC* („myelocytomatosis viral oncogene homolog“) -Gen tragen oft durch fehlregulierte Zellproliferation und Apoptose zur malignen Transformation der Plasmazellen bei (18).

Neben diesen onkogenen Prozessen auf genetischer Ebene spielt die lokale Interaktion der Tumorzellen mit dem Mikromilieu des Knochenmarks eine wichtige Rolle für die Differenzierung, Migration, Proliferation und Überleben der malignen Plasmazellen (20). Das zelluläre Kompartiment des Knochenmarkmilieus besteht aus hämatopoetischen und nicht-hämatopoetischen Zellen wie z. B. Fibroblasten, Knochenmarkstromazellen, Endothelzellen sowie Osteoklasten und Osteoblasten. Das nicht-zelluläre Kompartiment besteht aus der extrazellulären Matrix einschließlich Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Chemokinen. Klonale Plasmazellen siedeln sich im Knochenmark an und haften an extrazelluläre Matrixproteine und an Knochenmarkstromazellen (21). Durch die gegenseitige autokrine sowie parakrine Stimulation der Zellen kommt es zur Induktion von verschiedenen intrazellulären Signalwegen für Proliferation und Antiapoptose sowie zur Sekretion von Zytokinen wie z. B. Interleukin 6 (IL-6), vaskulärem endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), „Insulin-Like Growth Factor-1, IGF1“ und „stromal-Derived Factor-1, SDF-1“ (21, 22).

1.2.5 Klinische Symptome

Das klinische Bild des MM ist vielfältig und oft unspezifisch, so dass Symptome bereits über einen längeren Zeitraum bestehen können, bevor die Erstdiagnose gestellt werden kann. Bis zu 25% der Patienten sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beschwerdefrei (23). Das breite klinische Bild des MM resultiert u. a. aus der lokalen sowie systemischen Streuung der monoklonalen Plasmazellen und kann sich abhängig von deren Lokalisation im Skelettsystem und Organmanifestation unterschiedlich präsentieren. Viele Patienten stellen sich zunächst mit unspezifischen Rücken- und/oder Knochenschmerzen vor. Bei

bis zu 80% der Patienten können Skelettveränderungen wie z. B. pathologische Frakturen sowie eine diffuse Osteoporose nachgewiesen werden (2).

Pathophysiologisch ist die myelombedingte Osteopathie auf die komplexe Interaktion zwischen Myelom-, Knochen- und Stromazellen zurückzuführen, die u. a. über Zytokine gesteuert werden. Diese Veränderungen können folglich zur osteoklastischen Knochendestruktion führen. Laborchemisch kann sich die gesteigerte Osteoklastenaktivität mit gesteigertem Knochenmetabolismus/-umbau in einer Hyperkalzämie äußern (24).

Weitere führende laborchemische Befunde sind eine gesteigerte Blutsenkungsgeschwindigkeit, erhöhte Nierenretentionsparameter sowie eine Anämie. So ist eine normozytäre, normochrome Anämie bei 70% der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorzufinden (2). Die unterdrückte Hämatopoese ist dabei einerseits auf die lokale Verdrängung des Knochenmarks durch die klonalen Plasmazellen andererseits auf eine zytokinvermittelte direkte Hemmung der Hämatopoese zurückzuführen. Die chronische Erkrankung sowie die verminderte Erythropoetin-Produktion bei eingeschränkter Nierenfunktion können zusätzlich zu einer Anämie führen (25). Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann dabei bereits den ersten Anhaltspunkt bei der Diagnosestellung der Erkrankung geben. Nach Dimopoulos et al. liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion bei ca. 20-40% der Patienten bei Erstdiagnose vor, mit Kreatininwerten von >1,5 mg/dl bei 30%-50% sowie Kreatininwerten von >2,0 mg/dl bei 20% der Patienten (26). Pathophysiologisch wird die Nierenfunktionsstörung durch die Ansammlung und Ausfällung der Leichtketten verursacht, die bei überschrittener Rückresorptionskapazität Ablagerungen in den distalen Tubuli bilden. Die Folge ist eine tubuläre Funktionsstörung bis hin zum Auftreten eines akuten Nierenversagens. Eine gleichzeitig bestehende Hyperkalzämie kann zusätzlich zur Verschlechterung der Nierenfunktion beitragen. Durch Engstellung der Nierengefäße (Vasokonstriktion) und Störung der tubulären Reabsorption wird die Diurese verstärkt, was zu Hypovolämie mit konsekutiver Exsikkose und zu einer erhöhten Serumkonzentration harnpflichtiger Substanzen (prärenale Azotämie) führen kann. Die daraus resultierende verminderte Nierenperfusion sowie der verstärkt konzentrierte Urin können zusätzlich zur Ablagerung von Leichtketten beitragen.

Die Hyperkalzämie, die Nierenschädigung, die Anämie sowie Skelettläsionen werden unter dem Akronym CRAB (Hyper**C**alcemia, **R**enal failure, **A**nemia, **B**one lesions) zusammengefasst (Tab.1.).

CRAB-Kriterien		
C	„Hypercalcemia“	Hyperkalzämie: Serum-Kalzium >2,75 mmol/l (>11 mg/dl) oder >0,25 mmol/l (>1mg/dl) oberhalb des oberen Normwertes
R	„Renal insufficiency“	Nierenfunktionseinschränkung: Serum-Kreatinin \geq 2,0 mg/dl (1,77 μ mol/l)
A	„Anemia“	Anämie: Hämoglobin >2,0 g/dl unterhalb der unteren Norm oder \leq 10,0 g/dl
B	„Bone lesions“	Knochenläsionen: lytische Läsionen, Osteoporose oder pathologische Frakturen

Tab.1. CRAB-Kriterien (12)

Weiterhin kann das MM mit einer Hyperkoagulabilität sowie anderen Gerinnungsstörungen einhergehen, die sich als Blutungskomplikationen oder dem Auftreten von thromboembolischen Ereignissen manifestieren können. Eine begleitende Amyloidose kann durch Ablagerungen fehlgefalteter Proteine zu Organschäden führen. Je nach Ort der Ablagerungen kann es zu einem nephrotischen Syndrom, einer restriktiven Kardiomyopathie, Leberfunktionsstörungen sowie zur Beeinträchtigung des Nervensystems mit peripherer und/oder autonomer Neuropathie kommen (27). Rezidivierende Infektionen sind eine der Hauptkomplikationen und eine der führenden Todesursachen bei Patienten mit MM (28). Dabei ist die erhöhte Infektanfälligkeit multifaktoriell bedingt und u. a. auf eine verminderte Serumkonzentration funktionsfähiger Immunglobuline sowie die antineoplastische Therapie zurückzuführen.

1.2.6 Diagnostik

Die Diagnostik des MM umfasst eine sorgfältige Anamnese, eine körperliche Untersuchung sowie verschiedene Laboruntersuchungen, welche die Messung der Konzentration des monoklonalen Proteins im Serum und Urin neben einer Immunfixationselektrophorese (IFE) umfassen. Zusätzlich erfolgt meist eine Knochenmarksdiagnostik (inklusive Zytomorphologie, Durchflusszytometrie und genetischer Untersuchungen) sowie Bildgebung zur Feststellung von Knochenveränderungen.

Mehrere Arbeiten zeigten, dass die Niedrigdosis („low dose“) Ganzkörper-Computertomographie dem konventionellen Röntgen („Pariser Schema“) in Sensitivität und Spezifität bei der Erfassung von Osteolysen und Frakturen überlegen ist (29, 30), so dass das konventionelle Röntgen heutzutage nur einen geringen Stellenwert in der Diagnostik von Knochenveränderungen bei Patienten mit Plasmazellneoplasien besitzt.

Die IMWG (2014) empfiehlt mindestens eine Schnittbildgebung in der Primärdiagnostik, so dass je nach Verfügbarkeit ein Ganzkörper- „low dose“-CT, MRT oder PET-CT durchgeführt werden sollte (31).

Zusätzlich werden weitere laborchemische Untersuchung wie die Bestimmung von Hämoglobin, Serum-Kalzium, Serum-Kreatinin mit glomerulärer Filtrationsrate (GFR) durchgeführt. Außerdem wird üblicherweise die Serumkonzentration von β_2 -Mikroglobulin bestimmt, welche neben der Serum-Albuminkonzentration als wichtiger Prognosefaktor gilt und in das ISS (Tab. 5.) mit eingeht (32).

1.2.7 Stadieneinteilung und prognostische Faktoren

Im Jahr 1975 führten Durie und Salmon ein Klassifikationssystem (Durie-Salmon-Stadium, DSS) ein, welches allgemein verfügbare klinische Parameter zur Vorhersage der Myelomzelltumormasse und Abschätzung der Prognose bzw. des Überlebens verwendet (Tab.2.) (33).

Das DSS beruht auf der Höhe und der Art des monoklonalen Proteins, des Hämoglobins, der Serum-Kalziumkonzentration und der Anzahl von Knochenläsionen. Die Serum-Kreatininkonzentration definiert dabei in jedem der drei Stadien die Unterklassifikation der Patienten nach ihrer Nierenfunktion.

Stadium	Kriterien
I	<p>Alle folgenden Kriterien treffen zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb >10 g/dl • Serum-Kalzium im Normbereich (≤ 12 mg/dl) • Skelettröntgen normal oder maximal solitäre Osteolyse • Niedrige Serumkonzentration des monoklonalen Proteins (IgG <5 g/dl, IgA <3 g/dl) • Leichtketten-Proteinurie <4 g/24h
II	Weder I noch III
III	<p>Mindestens eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb <8,5 g/dl • Serum-Kalzium erhöht (>12 mg/dl) • Multiple Osteolysen oder generalisierte Osteoporose • Hohe Serumkonzentration des monoklonalen Proteins (IgG >7 g/dl, IgA >5 g/dl) • Leichtketten-Proteinurie >12 g/24h)
Unterklassifikation	<p>A: Normale/leicht eingeschränkte Nierenfunktion: Serum-Kreatinin <2 mg/dl B: Pathologische Nierenfunktion: Serum-Kreatinin ≥ 2 mg/dl</p>

Tab.2. Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon (33).

Hb Hämoglobin, IgG Immunglobulin G, IgA Immunglobulin A

Die subjektive radiologische Einschätzung der Anzahl osteolytischer Läsionen stellte einen großen Nachteil dieses Klassifikationssystems dar. In dem Bestreben, eine objektivere Klassifikation zu gewährleisten, wurden in der Folgezeit mehrere Stadien-Systeme vorgeschlagen. Die IMWG publizierte erstmals im Jahr 2003 die Definitionskriterien für das MM, die eine Abgrenzung dieser Entität zum SMM sowie MGUS erlaubte und die Therapieindikation bestimmte (Tab.3.)

Plasmazell dyskrasie	Diagnosekriterien
MGUS	Alle drei Kriterien treffen zu: <ul style="list-style-type: none"> • Plasmazellanteil (KM) <10% und • Monoklonales Immunglobulin <3g/dl und • Kein Endorganschaden (CRAB-Kriterien)
SMM	Beide Kriterien treffen zu: <ul style="list-style-type: none"> • Plasmazellanteil (KM) >10% und/ oder • Monoklonales Immunglobulin >3g/dl und • Kein Endorganschaden (CRAB-Kriterien)
MM	Alle drei Kriterien treffen zu: <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis klonaler Plasmazellen im KM und/oder histologischer Nachweis eines Plasmozytoms und • Nachweis von monoklonalem Protein in Serum und/oder Urin (Ausnahme: Patienten mit asekretorischem MM) • Endorganschaden (mindestens ein CRAB-Kriterium)

Tab.3. Diagnosekriterien nach der „International Myeloma Working Group, IMWG“ 2003 (12).
KM Knochenmark; CRAB „Hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone disease“ (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochendestruktion).

Die im Jahr 2014 publizierten revidierten Diagnosekriterien der IMWG gelten als Paradigmenwechsel in der Diagnostik des MM mit Auswirkungen auf das Krankheitsmanagement durch frühzeitige Diagnose von asymptomatischen Patienten mit hohem Risiko für eine schnelle Progression der Erkrankung (Tab.4.).

Dabei wurde die Definition des MM mit potenzieller Behandlungsbedürftigkeit um drei validierte Biomarker (SLiM-Kriterien) erweitert, die zusammen mit den sogenannten CRAB-Kriterien die „Myelom-definierenden Ereignisse“ („myeloma defining events“) festlegen. Diese sogenannten SLiM-Biomarker bestimmen mit hoher Wahrscheinlichkeit das Auftreten von myelombedingten Endorganschäden innerhalb von zwei Jahren (31).

Definition des therapiepflichtigen Multiplen Myeloms nach den überarbeiteten IMWG-Kriterien

Prozentualer Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ und/oder ein durch Biopsie nachgewiesenes Plasmozytom

UND eines der folgenden „Myelom-definierenden Ereignisse“:

	CRAB-Kriterien:
	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperkalzämie: Konzentration im Serum >11 mg/dl oder $0,25$ mmol/L oberhalb des oberen Normbereiches • Niereninsuffizienz: Serum-Kreatinin >2 mg/dl; Kreatinin-Clearance <40 ml/min • Anämie: Hämoglobinkonzentration <10 g/dl oder $>2,0$ g/dl unterhalb des Normwertes • Knochenläsionen: ≥ 1 Läsion mittels Röntgenaufnahme, CT oder PET
	SLiM-Biomarker:
	<ul style="list-style-type: none"> • Sixty: Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$ • Light chain: Verhältnis von beteiligten zu nicht beteiligten freien Leichtketten (FLC) im Serum ≥ 100, wobei die Konzentration des beteiligten freien Leichtkettentyps ≥ 100 mg/l betragen muss • MRI: mehr als eine ≥ 5 mm fokale Läsion in der Bildgebung mittels Ganzkörper-MRT in Abwesenheit einer Knochenläsion

Tab.4. Aktualisierte Diagnosekriterien der IMWG (2014) des therapiepflichtigen Multiplen Myeloms (31).

CRAB „Hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone disease“ (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochendestruktion), *MRT* Magnetresonanztomographie, *CT* Computertomographie, *PET* Positronenemissionstomographie

Bezüglich der Prognoseabschätzung hat sich das von Greipp et al. 2005 vorgeschlagene „International Scoring System, ISS“ etabliert, welches die Serumkonzentrationen von β_2 -Mikroglobulin und Albumin als wegweisende Prognosekriterien bezüglich des Überlebens einbezieht (Tab.5.) (32).

Stadium	Kriterien	Medianes Überleben (Monate)
I	β_2 -Mikroglobulin $<3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl	62
II	Weder I noch III	44
III	β_2 -Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l	29

Tab.5. „International Staging System, ISS“ des Multiplen Myeloms (32).

In der erweiterten Stadieneinteilung nach dem revidierten internationalen Stadiensystem (R-ISS) kombinierten Palumbo et al. 2015 diese prognostischen Faktoren mit der Aktivität der Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum sowie mit dem Vorliegen von prognostisch relevanten zytogenetischen Veränderungen (Tab.6.) (34).

Stadium	Kriterien	5-Jahres-Überlebensrate (%)
I	Alle Kriterien werden erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> • β_2-Mikroglobulin <3,5 mg/l • Albumin \geq3,5 g/dl • Keine Hochrisikozytogenetik* • Normale Serum-LDH-Aktivität 	82
II	Weder I noch III	62
III	Folgende Kriterien werden erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> • β_2-Mikroglobulin \geq5,5 mg/dl und • erhöhte LDH- Aktivität <u>oder</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hochrisikozytogenetik* 	40

Tab.6. Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung mit dem revidierten „International Staging System, R-ISS“ (34).

* Hochrisikozytogenetik [t(4;14), t(14;16) oder del(17p)]; LDH Laktatdehydrogenase

1.2.8 Therapie

Die Therapie des MM hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten erheblich weiterentwickelt. Der Einsatz neuer Wirkstoffklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, wie z. B. immunmodulatorische Wirkstoffe („immunomodulatory drugs, IMiDs“) und Proteasomen-Inhibitoren (PI), hat das Überleben der Patienten deutlich verbessert. Unter diesen modernen Behandlungskonzepten hat sich die 5- Jahres-Überlebensrate für Patienten mit MM im Alter bis zu 75 Jahren auf >50% erhöht (35). Trotz dieser bemerkenswerten Zunahme an effektiven Behandlungsmöglichkeiten bleibt das MM in den meisten Fällen weiterhin eine unheilbare Erkrankung.

Die Einleitung einer Therapie ist nach den Kriterien der IMWG (2014) bei Zeichen einer manifesten oder drohenden Organschädigung (SLiM-CRAB-Kriterien) indiziert (Tab.4.). Die Hochdosischemotherapie mit autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (ASZT) stellt die Standardtherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem MM dar. Dabei bestimmen die Eignung für eine ASZT und die Risikostratifizierung unter Berücksichtigung von patientenspezifischen Faktoren wie Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten der Patienten sowie krankheitsspezifischen Faktoren (z. B. Vorhandensein von zytogenetischen Hochrisikoanomalien) die therapeutische

Vorgehensweise. Eine obere Altersgrenze für die Indikation zur Hochdosistherapie mit ASZT ist schwer zu definieren. Die Herausforderung bei der Therapie insbesondere älterer Patienten besteht darin, Patienten zu selektieren, die eine intensivere Therapie zur Krankheitskontrolle tolerieren können und gleichzeitig diejenigen Patienten zu erkennen, die eine Toxizität mit signifikanter Morbidität und Mortalität entwickeln können und eine Therapieanpassung benötigen.

Die allgemeine Vorgehensweise für transplantationsgeeignete Patienten umfasst eine Induktionstherapie mit vier bis sechs Zyklen eines Induktionsschemas, die Gewinnung von Stammzellen gefolgt von hochdosiertem Melphalan und der ASZT (7). Anschließend folgt eine Erhaltungstherapie, meist mit Lenalidomid.

Die Induktionstherapie beruht meist auf einer Kombination aus PI wie z. B. Bortezomib, Alkylantien (oder Anthrazyklinen) und Steroiden. Dabei haben sich zahlreiche Induktionsschemata als wirksam erwiesen. Dabei zeigen Dreifachkombinationen mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd) sowie Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Zwei-Wirkstoff-Kombinationen (36). Nach drei bis sechs Induktionszyklen erreichen 75-80% der Patienten mindestens eine „partielle Remission“ (37, 38).

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation mit dem „Graft-Versus-Myelom“-Effekt stellt eine potenziell kurative Therapieoption dar. Allerdings bleibt ihr Stellenwert aufgrund der erheblichen Toxizität, Infektionen sowie des Risikos einer „Graft-versus-Host-Disease (GvHD)“ und einer damit verbundenen hohen Mortalität umstritten (39). So ist der Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation in der klinischen Routine meist auf Einzelfälle wie z. B. sehr junge Patienten begrenzt. Daneben wird dieses Verfahren weiter in klinischen Studien untersucht.

Für nicht transplantationsgeeignete Patienten werden unterschiedliche Dreifachkombinationen unter Verwendung eines IMiDs sowie PI eingesetzt (40).

Die Vermeidung eines Rezidivs sowie einer Krankheitsprogression nach einer erfolgreichen Erstlinientherapie durch eine Erhaltungstherapie ist ein wichtiges Ziel beim MM. Eine Metaanalyse randomisierter Studien zeigte eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens unter einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo oder keiner Erhaltungstherapie nach ASZT (41).

Einheitliche Daten zur optimalen Dauer der Erhaltungstherapie liegen nicht vor. Die Bedeutung einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach ASZT bei Patienten mit

intermediärem und hohem Risiko bleibt unklar. In der genannten Metaanalyse konnte kein signifikanter Überlebensvorteil in diesen Gruppen gezeigt werden.

Bei Hochrisikopatienten mit Niereninsuffizienz, del(17p) oder t(4;14) kann entsprechend dem Protokoll der HOVON-65/GMMG-HD4-Phase-III-Studie eine Bortezomib-basierte Erhaltungstherapie über 2 Jahre erwogen werden.

Trotz vieler neuer Fortschritte in der Behandlung des MM ist der Krankheitsverlauf oft durch ein sich wiederholendes Muster von Remissions- und Progressionsphasen gekennzeichnet. Dabei richtet sich die Wahl des Therapieschemas auch in der Rezidivsituation u. a. nach Alter und Allgemeinzustand des Patienten, der Art, Ansprechen und Toxizitäten bei vorausgegangenen Therapien sowie dem Zeitpunkt des Rezidivs. Die Rezidivtherapie ist bei neuen Myelom-bedingten Organschäden und/oder raschem Paraproteinanstieg indiziert (42).

Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne wesentliche Komorbiditäten können für eine zweite Hochdosistherapie mit ASZT in Betracht gezogen werden, wenn sie bisher keine ASZT erhalten haben oder mit der ersten ASZT eine Remissionsdauer von mindestens 36 Monaten unter Erhaltenstherapie erreicht haben.

Weiterhin spielen IMiDs sowie die PI eine wesentliche Rolle. So zählen die PI Bortezomib und Carfilzomib zu den am häufigsten verwendeten Wirkstoffen in der Rezidivsituation und werden in unterschiedlichen Schemata eingesetzt (43).

Des Weiteren sind zahlreiche Substanzen mit neuen Wirkmechanismen beim rezidiertem MM Gegenstand der Untersuchung in klinischen Studien mit dem Ziel, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben zu verlängern.

1.3 Extramedulläre Plasmazeldyskrasien

Der Terminus „extramedulläre Plasmazellerkrankung“ wird in der Literatur mehrdeutig aufgeführt und kann sich auf unterschiedliche Entitäten beziehen, die im Folgenden genauer erläutert werden sollen.

Extramedulläre Plasmazellerkrankungen können als extramedulläre Manifestation beim MM (MM-EM), primär extramedulläres Plasmozytom (pEMP) oder als solitär ossäres Plasmozytom auftreten.

1.3.1 Das extramedulläre Myelom

Beim MM-EM können zusätzlich zu den Diagnosekriterien des MM monoklonale Plasmazellen außerhalb des Knochenmarks nachgewiesen werden.

Dabei können abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens zwei Formen des MM-EM unterschieden werden: Das Vorliegen einer extramedullären Manifestation zum Zeitpunkt der Diagnose und die extramedulläre Streuung im Verlauf der Erkrankung.

Die Inzidenz der Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine extramedulläre Manifestation haben, variiert in der Literatur zwischen 7-17% (44). Bei 6-20% der Patienten zeigen sich extramedulläre Manifestation im Verlauf der Erkrankung, zum Zeitpunkt des Rezidivs oder der Krankheitsprogression (44). Untersuchungen mittels PET-CT lassen annehmen, dass MM-EM häufiger vorkommen als ältere Analysen zunächst annehmen ließen. Touzeau et al. beschrieben in ihrer Arbeit, dass unter Einsatz von MRT und PET-CT bei bis zu 30% der Patienten mit MM eine Extramedullärmanifestation über den gesamten Krankheitsverlauf detektiert werden konnte (45). In einer weiteren Untersuchung, die 90 Patienten mit neu diagnostiziertem MM umfasste, wurde mittels PET-CT bei 45,6% der Patienten eine extramedulläre Erkrankung festgestellt, wobei diese in der Mehrzahl der Fälle einen Bezug zum Knochen hatten (46).

Abhängig von ihrer Lokalisation kann eine weitere Unterteilung der MM-EM in zwei Gruppen erfolgen. Die erste Gruppe umfasst Patienten mit MM-EM und sogenannten paraskelletalen Extramedullärmanifestationen, die an den Knochen angrenzen und sich in die knochennahen Weichteile ausbreiten, während die zweite Gruppe keine lokale Beziehung zum Knochen aufweist und in Form von isolierten Plasmazellinfiltraten in Weichteilen auftritt (Tab.7.).

Die unterschiedlichen Häufigkeiten von extramedullären Manifestationen bei Plasmazellerkrankungen in der Literatur sind neben den eingesetzten diagnostischen Verfahren (d. h. Röntgen, CT, Magnetresonanztomographie (MRT), PET-CT) auch auf das Fehlen einer einheitlichen Terminologie des „extramedullären Myeloms“ zurückzuführen.

Einige Autoren schließen ausschließlich die nicht-paraskelletalen, extramedullären Läsionen in die Definition des MM-EM mit ein (47), während andere Autoren, wie in der vorliegenden Untersuchung, sowohl paraskelletale als auch knochenferne Extramedullärmanifestationen in die Definition des MM-EM einschließen (48).

Die nicht einheitliche Benennung sowohl des knöchernen Plasmozytoms als auch des extramedullären-extraossären Plasmozytoms (z. B. der Haut oder parenchymatöser Organe) unter dem Begriff der „extramedullären Läsion“ trägt zusätzlich zur Varianz der publizierten Häufigkeit des MM-EM bei.

Gemäß der Konsenserklärung der IMWG sollten zur Diagnosestellung einer extramedullären Erkrankung bei Patienten mit MM neben der körperlichen Untersuchung auch bildgebende Verfahren, wie CT, MRT oder das PET-CT eingesetzt werden (31). Mehrere umschriebene Plasmazellinfiltrate ohne medulläre Infiltration wurden in der IMWG-Klassifikation von 2003 als „Multiple Solitary Plasmocytoma (MSP)“ bezeichnet (12). In der überarbeiteten IMWG-Klassifikation von 2014 wird dieses Infiltrationsmuster dem MM zugeordnet (31).

Plasmazell dyskrasie	Definition
Extramedulläres Myelom (MM-EM)	<ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein einer extramedullären Erkrankung bei Patienten, die die Definition des Multiplen Myeloms nach IMWG-Kriterien erfüllen • Umfasst nicht das solitäre extramedulläre Plasmocytom oder das solitäre ossäre Plasmocytom
Extraossär-extramedulläre (nicht paraskelettale) MM-EM	<ul style="list-style-type: none"> • Extramedulläre Manifestation mit Beteiligung von Weichteilen an extraossären Lokalisationen infolge hämatogener Ausbreitung, die nicht an den betroffenen Knochen angrenzt
Paraskelettale MM-EM	<ul style="list-style-type: none"> • Extramedulläre Plasmazellinfiltration, die vom Knochen (z. B.) Rippen, Wirbel, Schädel, Sternum, Becken) ausgeht, mit Ausdehnung auf den angrenzenden paraskelettalen Bereich

Tab.7. Definition und Einteilung des extramedullären Myeloms, modifiziert nach (49).

Der Pathomechanismus der extramedullären Ausbreitung beim MM ist komplex und nicht vollständig verstanden. Nach heutigem Kenntnisstand spielen Veränderungen in der Expression von Adhäsionsmolekülen sowie der Mikroumgebung des Knochenmarks eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der extramedullären Ausbreitung. Auch die Herunterregulierung der Expression von Oberflächenproteinen, wie von Tetraspaninen oder eine gesteigerte Angiogenese werden als mögliche Mechanismen bei der extramedullären Ausbreitung beim MM diskutiert (50).

Als mögliche Ausbreitungsmechanismen werden dabei neben der lokalen Ausbreitung per continuitatem aus Knochenläsionen durch Zerstörung des kortikalen Knochens die primär hämatogene Ausbreitung der Plasmazellen aufgeführt (50).

Nach aktuellem Wissensstand gibt es keine spezifische Empfehlung zur Behandlungsstrategie des MM-EM. Da das Auftreten der extramedullären Ausbreitung mit (zyto)-genetischen Hochrisikomerkmale assoziiert ist, wird die Behandlung gemäß der Empfehlung zur Therapie von Hochrisiko-Myelomerkrankung durchgeführt. Dieses

Therapiekonzept beinhaltet bei transplantationsgeeigneten Patienten die Induktionstherapie, die Hochdosischemotherapie, gefolgt von ASZT sowie die Erhaltungstherapie, die den Immunmodulator Lenalidomid beinhaltet (45, 51).

Verschiedene Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass die IMiDs sowie die PI auch bei der Behandlung der extramedullären Myelome erfolgreich eingesetzt werden können (52).

In diesem Zusammenhang ist auf die Annahme zu verweisen, dass das posttherapeutisch gehäufte Auftreten von aggressiven extramedullären Rezidiven durch Einsatz von IMiDs mitverursacht sein könnten (53). Das gehäufte Auftreten extramedulläre Rezidive könnte aber auch auf die verbesserte Diagnostik und die längeren Krankheitsverläufe u. a. durch bessere Therapien zurückzuführen sein (53). Die Strahlentherapie wird zur lokalen Kontrolle sowie zur Analgesie empfohlen (45).

Die extramedulläre Myelomerkrankung war in verschiedenen Arbeiten mit einem aggressiven Krankheitsverlauf und einer schlechten Prognose vergesellschaftet (54, 55). Weiterhin wird in der Literatur berichtet, dass MM mit Extramedullärmanifestationen ohne Knochenbezug häufig mit einer schlechteren Prognose und Therapieresistenz assoziiert ist im Vergleich zu paraskelletalen (knochennahen) MM-EM (48, 56). Zur Prognose von paraskelletalen MM-EM gibt es wenige Daten. Tian et al. stellten in ihrer Arbeit, in der sie die klinischen Merkmale, das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben von Patienten mit MM-EM mit und ohne knochennahen (paraskelletalen) Extramedullärmanifestationen verglichen, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen fest (57).

1.3.2 Das solitäre Plasmozytom

Das solitäre Plasmozytom ist eine seltene Plasmazeldyskrasie, die als solitär ossäres Plasmozytom oder als primär extramedulläres-extraossäres Plasmozytom vorkommen kann.

Diese Entitäten werden durch den Nachweis der Infiltration von monoklonalen Plasmazellen in einer isolierten Knochenläsion oder Infiltration von Weichteilen oder parenchymatöser Organe diagnostiziert. Hierbei stellen beide Erkrankungsformen eine lokalisierte Störung dar, ohne Anhalt für das Vorliegen eines MM mit Plasmazellinfiltration des Knochenmarkes oder Anzeichen einer Endorganschädigung.

Die revidierten Diagnosekriterien der IMWG 2014 für das solitäre Plasmozytom werden in Tabelle 8 dargestellt. Diese IMWG-Klassifikation sieht weiterhin vor, dass das „solitäre Plasmozytom“ vom „solitären Plasmozytom mit minimaler Beteiligung des Knochenmarks

(<10% klonale Plasmazellen)“ unterschieden wird (31). Diese Unterscheidung beruht auf der unterschiedlichen Prognose des solitären Plasmozytoms mit bzw. ohne Vorliegen von klonalen Plasmazellen im Knochenmark (58, 59). Bei gleichzeitigem Vorliegen einer minimalen (<10%) Knochenmarksbeteiligung weisen Betroffene mit einem SOP eine Wahrscheinlichkeit von 60% und Patienten mit einem pEMP eine Wahrscheinlichkeit von 20% auf, innerhalb von drei Jahren ein MM zu entwickeln (31) .

Gemäß der 2014 revidierten Diagnosekriterien der IMWG ist bei Vorliegen eines solitären Plasmozytoms mit Nachweis von >10% klonalen Plasmazellen sowie bei Vorliegen von multiplen solitären Plasmozytomen die Diagnose eines MM zu stellen. Die im Jahr 2003 in den IMWG-Kriterien aufgeführte Kategorie „multiple solitäre Plasmozytome“ ist damit nicht mehr gültig (12).

Solitäre Plasmozytome sind seltene Erkrankungen, so dass die aktuellen Kenntnisse über ihre epidemiologischen und klinischen Merkmale weitgehend auf Zusammenstellungen von in der Literatur berichteten einzelnen Patienten und kleinen klinischen Serien beruhen.

Solitäres Plasmozytom	Solitäres Plasmozytom mit minimaler Knochenmarkinfiltration
<ul style="list-style-type: none"> Kein Nachweis klonaler Plasmazellen im Knochenmark 	<ul style="list-style-type: none"> Nachweis von $\leq 10\%$ klonaler Plasmazellen im Knochenmark

Gemeinsame Kriterien:

- Histologisch gesicherte solitäre Läsion des Knochens oder Infiltration von Weichteilen oder parenchymatöser Organe mit Nachweis klonaler Plasmazellen
- Unauffälliges Röntgen und MRT (oder CT) der Wirbelsäule und des Beckens (außer der primären solitären Läsion)
- Fehlen von Endorganschäden (CRAB-Kriterien)

Tab.8. Diagnosekriterien des solitären Plasmozytoms nach IMWG (2014) (31)

CT Computertomographie, MRT Magnetresonanztomographie

Das mediane Erkrankungsalter bei den solitären Plasmozytomen liegt bei 55-60 Jahren (60). Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen als das weibliche (61). Das klinische Erscheinungsbild ist abhängig von der Lokalisation des solitären Plasmozytoms. Häufig stellen sich die Patienten mit lokalen Schmerzen vor, die durch tumorbedingte Schwellung und Verdrängungserscheinungen ausgelöst werden.

Das pEMP betrifft in etwa 85% die Kopf-Hals-Region, insbesondere die oberen Atemwege, so dass Obstruktionen der Atemwege mit Dyspnoe, Rhinorrhoe und Epistaxis zu den häufigsten Gründen der ärztlichen Erstvorstellung zählen (12, 62). Das SOP kann

jeden Knochen betreffen, am häufigsten ist jedoch das Achsenskelett, hierbei insbesondere die Wirbelkörper betroffen (60).

Die Therapie der Wahl sowohl bei pEMP als auch bei SOP sind lokale Therapieverfahren, insbesondere die Strahlentherapie, gefolgt von lokaler Exzision und Lasertherapie. Beim SOP kann durch die Strahlentherapie eine lokale Ansprechrate von bis zu 80% erreicht werden (63). Ein operativer Eingriff kann bei struktureller Instabilität mit Frakturgefährdung oder tumorbedingter Kompressionssymptomatik erforderlich sein. Infolge der häufigen Lokalisation der pEMP in der Kopf-Hals-Region gehen diese oft mit einer eingeschränkten radikal-chirurgischen Resektabilität oder der Notwendigkeit eines mutilierenden chirurgischen Eingriffes einher, so dass eine Strahlentherapie mit kurativer Intention häufig eingesetzt wird (62). Bei Lokalisationen mit der Möglichkeit der vollständigen chirurgischen Resektion sollte diese in Betracht gezogen werden (64). Bei lokalen Residuen nach radikaler Tumorentfernung kann eine additive Strahlentherapie angeschlossen werden (65). Eine adjuvante Systemtherapie scheint weder die Rezidivrate zu verbessern noch das krankheitsfreie Überleben zu verlängern und spielt in der Therapie des solitären extramedullären Plasmozytoms eine untergeordnete Rolle (66).

Das pEMP hat im Allgemeinen eine günstige Prognose mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von bis zu 75-80% (67). Im Verlauf entwickeln weniger als 10% der Patienten mit pEMP ein Lokalrezidiv (68). Ungefähr 10-15% der Patienten zeigen im weiteren Krankheitsverlauf eine Progression in ein MM (65). Hingegen haben Patienten mit SOP ein signifikant höheres Risiko für die Progression zum MM mit einer Rate von 65-84% in 10 Jahren (66). Die mediane Zeit bis zur Progression beträgt dabei trotz einer kurativen-intendierten Therapie zwei bis drei Jahre (69). So sind die lebenslange Verlaufskontrolle sowie Nachsorge aufgrund der Gefahr des Lokalrezidivs sowie der möglichen Progression in ein MM von entscheidender Bedeutung.

1.4 Bedeutung von Adhäsionsmolekülen in der Pathogenese des extramedullären Myeloms

Die zunehmenden Erkenntnisse über die immunhistologischen sowie zytogenetischen Eigenschaften des MM ermöglichen auch ein besseres Verständnis des Pathomechanismus der extramedullären Ausbreitung dieser Erkrankung.

Veränderungen in der Wechselwirkung klonaler Plasmazellen mit der extrazellulären Matrix des Knochenmarks unter Beteiligung verschiedener Adhäsionsmoleküle (z. B.

CD56, CD44, VLA-4, CXCR4) werden dabei als Ausgangspunkt der extramedullären Ausbreitung betrachtet. Störungen in der Wechselwirkung zwischen klonalen Plasmazellen und der Mikroumgebung des Knochenmarks u. a. durch Veränderung in dem Expressionsmuster von Adhäsionsmolekülen führt zu einer Verminderung der Adhäsion maligner Plasmazellen an das Knochenmark und befähigt diese, sich von der Mikroumgebung des Knochenmarks zu lösen und andere Organe zu infiltrieren und/oder frei im Blut zu zirkulieren (70). Zu diesen Veränderungen gehören z. B. die verminderte oder fehlende Expression von Adhäsionsmolekülen wie CD44 oder CD56 (71). Auch die transmembranäre Tyrosinkinase CD117 (c-Kit), die in etwa 30% der Patienten mit MM nachgewiesen werden kann, wird als eine Art Ankermolekül zur Regulation der Ortsständigkeit („Homing“) der klonalen Plasmazellen diskutiert (72). Dabei scheint die Expression von CD117 mit einer günstigen Prognose des MM einherzugehen (73). Als weitere Ursache der gestörten Regulation der Ortsständigkeit der klonalen Plasmazellen im Knochenmark wird eine verminderte Expression von Chemokinrezeptoren wie z. B. CXCR4 und des Liganden CXCL12 diskutiert (74). Außerdem werden eine verstärkte Angiogenese sowie eine Hypoxie im Knochenmark als Triggermechanismen der extramedullären Ausbreitung des MM aufgezeigt (70, 75).

1.5 Zytogenetische Eigenschaften von Plasmazeldyskrasien

1.5.1 Zytogenetische Eigenschaften des Multiplen Myeloms

Die Entwicklung moderner diagnostischer Verfahren ermöglichte die nähere chromosomale und zytogenetische Charakterisierung verschiedener Plasmazeldyskrasien mit Identifizierung von Gemeinsamkeiten und Unterschieden zwischen der MM-EM bzw. dem klassischen medullären/fokal-ossären MM, dem pEMP und dem SOP. Beim MM wird die klassische zytogenetische Analyse durch die geringe proliferative Aktivität klonaler Plasmazellen *in vitro* und durch den häufig geringen Tumorzellanteil in den Knochenmarksproben erschwert. Erst durch den Einsatz der Interphasen-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) konnte ein von der Tumorzellproliferation unabhängiger Nachweis spezifischer chromosomaler Veränderungen ermöglicht und die Häufigkeit der Chromosomenveränderungen dargestellt werden. Beim MM sind in über 90% der Fälle genetische Veränderungen vorzufinden, wobei strukturelle Aberrationen wie Translokationen, Duplikationen sowie Deletionen chromosomaler Bereiche die relevantesten Veränderungen darstellen (76).

Anhand der Zytogenetik kann man zwei große Gruppen von genetischen Aberrationen unterscheiden: In der hyperploiden Gruppe findet man gehäuft Trisomien, insbesondere der Chromosomen 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 und 21 sowie Verluste der Chromosomen 2, 8, 13, 14 (77). Diese Gruppe zeichnet sich durch eine gute Prognose aus. In der nicht-hyperploiden Gruppe zeigt sich eine hohe Frequenz an IgH-Rearrangements. Sie zeichnet sich durch eine ungünstigere Prognose mit höherer Progressionsrate und kürzerem Gesamtüberleben aus (77).

Strukturelle Chromosomenaberrationen, insbesondere Translokationen mit Beteiligung der „Switch“-Region des IgH-Lokus auf Chromosom 14(q32) spielen hierbei eine zentrale Rolle. Sie sind in bis zu 65% der Patienten mit MM vorzufinden und stellen typischerweise ein frühes Ereignis in der Pathogenese dar (19). Die häufigsten Translokationen mit Beteiligung des IgH-Lokus sind t(4;14), t(14;16) und t(11;14); weniger häufig sind t(6;14) und t(14;20) (Tab.9.) (78).

Durch diese Translokationen können (Proto-)Onkogene von einem Partnerchromosom in die IgH-Region von Chromosom 14q32 transloziert und überexprimiert werden. Weiterhin stellt der Verlust von Chromosom 13 (oder Teilen seines langen Armes) eine häufige numerische Aberration dar und betrifft etwa die Hälfte aller Patienten mit MM (79).

IgH-Translokation	Gene	% Anteil der Patienten mit Multiplem Myelom
t(11;14)	CCND1 (Cyclin D1)	10 - 15
t(4;14)	FGFR-3 und MMSET	6
t(14;16)	c-MAF	4
t(14;20)	MAFB	<1

Tab.9. Übersicht über die häufigsten IgH-Translokationen beim Multiplem Myelom (19, 80)

1.5.2 Unterschiede in den zytogenetischen Eigenschaften von Multiplem Myelom, extramedullärem Myelom und primär extramedullärem Plasmozytom / primär ossärem Plasmozytom

Zu den zytogenetischen Eigenschaften von MM-EM gibt es wenige Untersuchungen. Bisher durchgeführte Studien lassen annehmen, dass die del(17p13) sowie die del(13q14) zu den häufigsten zytogenetischen Veränderungen bei diesen Plasmazeldyskrasien gehören. Zudem nimmt man an, dass diese genetischen

Veränderungen bei Patienten mit MM mit einem höheren Risiko für eine extramedulläre Streuung vergesellschaftet sind.

Weiterhin werden Mutationen des TP53-Gens, welches auf dem kurzen Arm des Chromosom 17 lokalisiert ist und für das Tumorsuppressorprotein p53 kodiert, als ein Mechanismus zur extramedullären Ausbreitung diskutiert (81).

Deng et al. berichteten hierzu, dass chinesische Patienten mit MM mit Extramedullärmanifestation zum Diagnosezeitpunkt häufiger p53-Deletionen aufwiesen als Patienten ohne Extramedullärmanifestationen (34,5% versus 11,9%) (82).

Weiterhin wurde eine höhere Aktivität der Fokalen Adhäsionskinase (FAK) bei Patienten mit MM und Extramedullärmanifestation im Vergleich zu Patienten ohne Extramedullärmanifestationen festgestellt (83).

Rasmussen et al. wiesen in ihrer Arbeit häufiger aktivierende Mutationen für das Onkogen *RAS* in extramedullären Tumorproben als in entsprechenden Knochenmarksproben nach (84).

Ausgehend von den bisherigen Erkenntnissen über die zytogenetischen Unterschiede zwischen medullärem MM und MM-EM stellt sich die Frage, ob zwischen MM und pEMP/SOP oder MM-EM und pEMP/SOP ebenfalls zytogenetische Unterschiede vorliegen. Trotz der großen Unterschiede im klinischen Verlauf, der Therapie und der Prognose ist die zytogenetische sowie immunhistochemische Unterscheidung von MM, MM-EM und pEMP/SOP schwierig und bisher wenig erforscht. Die Arbeitsgruppe um Bink et al. untersuchte die zytogenetischen Eigenschaften von pEMP und zeigten eine ähnlich hohe Frequenz an Hyperdiploidien sowie der Deletion des Chromosom 13 wie bei MM (85). Die Arbeitsgruppe deutete das Vorliegen von $t(11;14)(q13;q32)$ als mögliches Unterscheidungskriterium zwischen MM und pEMP, da sie in der Gruppe der pEMP deutlich seltener festgestellt wurde.

1.6 Häufigkeit und prognostische Bedeutung zytogenetischer sowie immunphänotypischer Eigenschaften bei verschiedenen Plasmazell dyskrasien

Es folgt eine kurze Ausführung der in vorliegender Arbeit untersuchten zytogenetischen Aberrationen sowie Veränderungen im Expressionsmuster verschiedener Antigene durch klonale Plasmazellen.

Deletion des Chromosom 17

Die Deletion des 17p13 Locus auf dem Chromosom 17, der für das Tumorsuppressor-Gen p53 kodiert, gilt ein als ein sehr wichtiger prognostischer Faktor beim MM (76). Zum Zeitpunkt der Diagnose ist diese Veränderung bei ca. 10% der Patienten mit MM nachzuweisen, nimmt aber bei fortgeschrittener Erkrankung an Häufigkeit zu (19, 86). Diese zytogenetische Veränderung gilt als prognostischer Marker für einen ungünstigen klinischen Verlauf und ist mit kurzem Überleben und mit dem Auftreten von extramedullären Manifestationen assoziiert (87, 88).

Deletion des Chromosom 13

Deletionen des Chromosom 13 werden in fast 50% der Patienten mit MM durch FISH-Analysen festgestellt (76). Die Gruppe um Tricot et al. berichtete als eine der ersten Arbeitsgruppen über die Assoziation einer Deletion des Chromosom 13 mit einer schlechten Prognose beim MM (89). In späteren Studien wurde deutlich, dass die Deletion von Chromosom 13 erst in Kombination mit anderen prognostisch ungünstigen genetischen Veränderungen wie t(4;14), t(14;16) oder del(17) mit einer schlechten Prognose einhergeht (18, 76).

Zudem zeigten Dewald et al., dass der Nachweis einer Deletion des Chromosom 13 mittels konventioneller Chromosomen-Bänderungsanalyse mit einer ungünstigeren Prognose vergesellschaftet als der Nachweis dieser Aberration mittels FISH-Analyse (90).

C-MYC

C-MYC (myelomatosis viral oncogene homolog) ist ein Regulatorgen auf dem Chromosom 8 und kodiert für einen Transkriptionsfaktor, der eine wichtige Rolle bei der zellulären Proliferation, DNA-Reparaturmechanismen, Angiogenese und Metastasierung spielt (91). Die Überexpression von *C-MYC* bei MM wird mit einem Fortschreiten der Erkrankung assoziiert (92).

t(4;14)

Die t(4;14) kann in FISH-Analysen bei bis zu 10-15% der Patienten mit MM nachgewiesen werden (19). Sie gilt als myelomspezifische Translokation und führt u. a. zur Überexpression von FGFR-3 (fibroblast growth factor receptor 3) (93). Durch die Überexpression kommt es zu einem ständigen FGFR-3-vermitteltem Proliferationssignal,

welches zur Immortalisierung der malignen Plasmazellen beiträgt (93). Insbesondere die t(4;14) gilt als ungünstiger prognostischer Faktor für das ereignisfreie und das Gesamtüberleben bei Patienten, die entweder mit konventioneller oder intensiver Chemotherapie behandelt werden (94).

t(14;16)

Diese Translokation ist bei etwa 5-7% der Patienten mit MM vorzufinden (19, 78). Durch diese Translokation kommt es zur Hochregulation des Onkogens *c-maf* („*musculoaponeurotic fibrosarcoma*“). Die prognostische Bedeutung dieser Translokation ist in der Literatur umstritten. Basierend auf den Studienergebnissen der Mayo-Gruppe wurde von einem ungünstigen prognostischen Wert mit verkürztem Überleben und aggressivem Krankheitsverlauf ausgegangen (78). Neuere Studien zeigten jedoch keinen Unterschied im klinischen Verlauf bei Patienten mit t(14;16) im Vergleich zu Patienten ohne diese Translokation, so dass die prognostische Aussagekraft dieser Translokation umstritten bleibt (95).

t(11;14)

Diese Translokation wird bei fast 15% der Patienten mit MM beobachtet und betrifft das IgH-Gen auf Chromosom 14 und das Onkogen *CCND 1* auf 11q13 und vermittelt die Überexpression des *Cyclin D1* (19, 76, 96).

Das Proto-Onkogen *Cyclin D1* ist ein wichtiger Regulator der Progression von der G1- zur S-Phase in vielen verschiedenen Zelltypen. Zusammen mit seinen Bindungspartnern cyclinabhängige Kinase 4 und 6 (CDK4 und CDK6) bildet *Cyclin D1* aktive Komplexe, die die Zellzyklusprogression durch Phosphorylierung und Inaktivierung des Retinoblastom-Proteins (RB) fördern. Man kann daher vermuten, dass die Überexpression von *Cyclin D1* durch die Translokation (11;14) zur Fehlsteuerung von Zellzyklusprozessen führt und somit entscheidend zur Immortalisierung der Plasmazelle beitragen könnte (97).

Amplifikation von Chromosom 1q21

Amplifikationen des Chromosoms 1q21 gehören zu den am häufigsten berichteten genetischen Anomalien beim MM, wobei bis zu 30-50% der Patienten mit MM 1q21-Duplikationen aufweisen (98). Verschiedene Studien wiesen darauf hin, dass 1q21-Amplifikationen beim MM mit einer schnelleren Krankheitsprogression und einem kürzeren Überleben assoziiert sind (98).

CXCR4

CXCR (C-X-C-Motiv-Chemokinrezeptor) 4 ist ein Transmembranprotein aus der Familie der Chemokinrezeptoren. Zusammen mit seinem Liganden CXCL12 reguliert CXCR4 verschiedene physiologische Prozesse der Immunantwort sowie der Zellproliferation (99). Des Weiteren ist die CXCR4/CXCL12-Achse an der physiologischen Plasmazellentwicklung beteiligt und spielt zudem eine bedeutende Rolle bei der Proliferation, Invasion und Ausbreitung von klonalen Plasmazellen beim MM (100, 101).

CD31

CD31, auch bekannt als Thrombozyten-Endothelzell-Adhäsionsmolekül („platelet endothelial adhesion molecule-1, PECAM-1“) wird auf der Oberfläche von Thrombozyten, Leukozyten und einigen T-Zell-Untergruppen exprimiert (102). Daneben ist CD31 ein wesentlicher Bestandteil interzellulärer Verbindungen von Endothelzellen und an intrazellulären Signalkaskaden beteiligt. CD31 ist nachweislich mit der Tumorangio-genese assoziiert (102).

CD44

CD44 bezeichnet eine polymorphe Familie von Oberflächenproteinen, welche von einem einzelnen Gen auf dem kurzen Arm des Chromosom 11 kodiert werden. CD44 ist an mehreren zellulären Funktionen beteiligt, einschließlich der Interaktion mit der Matrix-Mikroumgebung (103). Durch Bindung an verschiedene Komponenten der extrazellulären Matrix, insbesondere an seinen Hauptliganden, dem Glykosaminoglykan Hyaluron, trägt CD44 zur Zelladhäsion, Migration sowie Zellwachstum bei und ist an der Streuung von klonalen Plasmazellen beteiligt (71).

CD81

CD81 ist ein Transmembranprotein und spielt eine wichtige Rolle in der Interaktion von B- und T-Zellen (104). CD81 reguliert die CD19-Expression in B-Lymphozyten und ist außerdem an Zellwachstum, Signaltransduktion und der Regulation von Ortsständigkeit („Homing“) von Knochenmarkzellen beteiligt. Einige Studien haben gezeigt, dass die Expression von CD81 mit einer ungünstigen Prognose von Patienten mit MM vergesellschaftet ist (105).

1.7 Zielsetzung der Arbeit

Trotz der deutlichen Unterschiede bezüglich des klinischen Bildes und der Prognose sind immunhistochemische und zytogenetische Eigenschaften beim pEMP/SOP gegenüber extramedullären Manifestationen beim MM wenig bekannt.

Um weitere Einblicke in klinische und biologische Charakteristika von pEMP/SOP gegenüber MM mit oder ohne Extramedullärmanifestationen zu erhalten, haben wir 87 Patienten mit verschiedenen Plasmazell dyskrasien mittels Immunhistochemie und zytoplasmatischer Immunglobulin färbung kombiniert mit Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung. Schließlich wurden verschiedene Patienten- und Krankheitscharakteristika wie die Lokalisation der extramedullären Erkrankung, das progressionsfreie Überleben sowie das Überleben zwischen den verschiedenen Patientengruppen verglichen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patienten

Für die vorliegende retrospektive Studie wurde das Archiv des Instituts für Pathologie der Charité Universitätsmedizin Berlin retrospektiv nach geeigneten Patienten durchgesehen, die an der Charité Universitätsklinikum Berlin in dem Zeitraum 1994-2013 behandelt wurden. Weitere Patienten wurden durch Krankenaktenauswertung der teilnehmenden Zentren (HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Universitätsklinikum Würzburg und Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf) identifiziert.

Hierbei lag der Schwerpunkt auf der Identifizierung von Gewebeproben von Patienten mit primär extramedullären Plasmozytomen sowie Patienten mit extramedullärer Erkrankung bei MM. Zusätzlich wurden Proben von Patienten mit medullärem sowie fokal-ossärem MM untersucht.

In die vorliegende Untersuchung wurden folgende Patientengruppen eingeschlossen:

- Klassisches MM (ausschließlich medulläre/fokal-ossäre Manifestationen)
- MM-EM zur Erstdiagnose oder im Rezidiv/Progress
- pEMP zur Erstdiagnose
- SOP zur Erstdiagnose

2.2 Definitionen

Zur Klassifikation der verschiedenen Plasmazellerkrankungen wurden die überarbeiteten IMWG-Kriterien (2014) verwendet. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass in der Diagnostik der in dieser Studie ausgewerteten Patienten moderne bildgebende Verfahren (z. B. CT oder MRT) nicht durchgängig eingesetzt wurden.

Der Grund hierfür ist, dass in vorliegender Untersuchung auch Patienten zu einer Zeit eingeschlossen wurden, als die konventionelle Röntgen-Diagnostik noch primär zur Ausbreitungsdiagnostik bei Patienten mit Plasmazeldyskrasie eingesetzt wurde (Jahr der Erstdiagnose 1994-2013, Median 2006).

Die Diagnose eines extramedullären Infiltrates wurde bei 19 von 20 Patienten (95%) mit pEMP/SOP und bei 45 von 48 Patienten (94%) mit MM-EM bioptisch gesichert. Bei vier Patienten (ein Patient mit pEMP und drei Patienten mit MM-EM) erfolgte eine klinisch-radiologische Diagnosestellung einer Extramedullärmanifestation ohne histologische Sicherung. Abweichend von den Kriterien der aktualisierten Fassung der IMWG sind nicht

bei allen Patienten mit pEMP/SOP Knochenmarksuntersuchungen durchgeführt worden. Daher ist die im überarbeiteten Klassifikationssystem der IMWG 2014 eingeführte Kategorie "Solitäres Plasmozytom mit minimaler Knochenmarkbeteiligung" in der vorliegenden Untersuchung nicht vertreten. Als chromosomale Hochrisikokrankheit wurden jene Proben eingestuft, die eine del(17p13), t(4;14) oder t(14;16) aufwiesen. 1q21-Amplifikationen werden von einigen Autoren ebenfalls als Hochrisiko-Aberration betrachtet (106). Da diese Zuordnung weiterhin kontrovers ist und nicht von allen Experten geteilt wird, wurde diese Veränderungen in vorliegender Analyse nicht als chromosomale Hochrisiko-Aberration definiert. Wir definierten den Nachweis von mehr als drei Kopien als Amplifikation von 1q21.

Das progressionsfreie Überleben („progression-free survival“, PFS) wurde als die Zeitspanne von der Diagnose bis zur Progression/Rezidiv oder Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt, definiert.

Das Gesamtüberleben („overall survival, OS“) wurde als die Zeitspanne von der Diagnose bis zum Tod oder bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt betrachtet.

2.3 Erfassung klinischer Charakteristika

Eine möglichst umfassende Anzahl an klinischen Charakteristika wurden retrospektiv anhand von Arztbriefen, archivierten stationären und ambulanten Patientenakten sowie aus den digitalen klinikinternen Datenerfassungssystemen erhoben und durch die Promovendin in einer Excel-Datenbank tabellarisch zusammengestellt. Die zugewiesenen Patientendaten aus den kooperierenden Zentren wurden nach Durchsicht ebenfalls durch die Promovendin in die Datenbank eingefügt.

Zur Bestimmung des Gesamtüberlebens wurde der Überlebensstatus zum letzten Beobachtungszeitpunkt („last follow-up“) systematisch erfasst. Die Routinediagnostik (z. B. Bildgebung, Knochenmarkanalyse) und die Behandlung folgten nach lokalen Therapiestandards der Zentren.

Erfasste patientenspezifische klinische und biologische Charakteristika in den verschiedenen Patientengruppen

- Alter
- Geschlecht
- Immunglobulin-Isotyp
- Leichtkettentyp

- Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
- DSS
- Krankheitsverlauf mit Dokumentation von Rezidiv und Krankheitsprogress
- Dauer der Nachbeobachtungszeit („Follow-Up“)
- Progressionsfreies Überleben („progression-free survival“, PFS)
- Gesamtüberleben („overall survival“, OS)
- Therapiemodalitäten inklusive Operation, Strahlentherapie, Systemtherapie
- Laborchemische Parameter: Serum-Kreatininkonzentration, β_2 -Mikroglobulin-Konzentration, Lactatdehydrogenase-(LDH)-Aktivität, Serum-Kalziumkonzentration
- Vorliegen von Osteolysen
- Prozentualer Plasmazellenanteil im Knochenmark sowie Proliferationsrate (Ki 67%) der klonalen Plasmazellen
- Lokalisation des MM-EM
- Lokalisation des pEMP/SOP

Die Gewebeproben für die beschriebenen Untersuchungen wurden im Rahmen der standardmäßigen Diagnostik entnommen. Diese Studie wurde von den zuständigen Ethikkommissionen genehmigt und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.4 Statistik

Die erhobenen Daten wurden zunächst tabellarisch im Tabellenkalkulationsprogramm Excel (©Microsoft Corporation) erfasst und mit dem Softwareprogramm SPSS Statistics 26.0 (©IBM, Chicago, Illinois, USA) statistisch analysiert. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. Die deskriptive Analyse von kategorialen Parametern wurde hierbei mit absoluten und prozentualen Fallzahlen dargestellt. Der Vergleich kategorialer Variablen erfolgte mit dem exakten Fisher-Test oder dem Chi-Quadrat-Test. Für den Vergleich kontinuierlicher Variablen wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben wurden mittels Kaplan-Meier-Methode untersucht und zwischen den verschiedenen Patientengruppen durch den Log-Rank-Test verglichen.

Die statistische Auswertung erfolgte durch die Promovendin zusammen mit dem Projektleiter und Erstbetreuer der vorliegenden Arbeit, Herrn PD Dr. M. Schmidt-Hieber.

2.5 Immunhistochemie

Spezifische immunhistochemische Untersuchungen umfassten die Bestimmung des Expressionsstatus von CXCR4, CD31, CD44 und CD81 der klonalen Plasmazellen und wurden zentral unter der Leitung von PD Dr. P. Lohneis an formalinfixierten medullären Gewebeschnitten oder Tissue Microarrays (TMAs) aus Extramedullärmanifestationen sowie TMAs aus fokal-ossären Läsionen durchgeführt.

Die IHC ist eine histopathologische Methode, mit deren Einsatz u. a. Proteine mittels Antikörper in Geweben und/oder Zellkompartimenten nachgewiesen werden können. Die Antigen-Antikörperreaktion stellt dabei das Grundprinzip dieser Methode dar und beruht auf der spezifischen Affinität der Antikörper zu bestimmten Molekülabschnitten (Epitopen) der nachzuweisenden Antigene (107). TMAs sind Multigewebeblöcke, die eine zeiteffiziente molekulare Charakterisierung von Gewebe unterschiedlicher Herkunft mittels verschiedener Techniken (IHC, FISH) ermöglichen. Mittels der TMA-Technik ist es möglich bis zu tausend histologische Präparate auf einem Schnitt gleichzeitig zu analysieren. Ein TMA besteht prinzipiell aus ausgestanzten Gewebezylindern und einem Paraffinblock. Zur Herstellung der TMAs werden zunächst aus Paraffinblöcken von dem zu untersuchenden Tumorgewebe Gewebezylinder entnommen und nach einem festgelegten Schema in einen neuen Paraffinblock, den sogenannten Rezipientblock eingebracht. Anschließend können mithilfe eines sogenannten Mikrotoms multiple Gewebeschnitte angefertigt werden.

Für jede Probe wurden ein oder zwei Gewebszylinder mit einem Millimeter Durchmesser untersucht. Für die immunhistochemischen Untersuchungen wurden die TMA-Schnitte entparaffiniert. Zur Optimierung der Antikörper-Epitop-Wechselwirkung sowie Herstellung optimaler Färbebedingungen wurde eine sogenannte Antigenfreilegung durchgeführt. Die hitzeinduzierte Epitopfreilegung ist eines der gebräuchlichsten Verfahren zur Freilegung von Epitopen.

Anschließend wurden die TMA-Schnitte mit den primären Antikörpern unter Verwendung des automatisierten Leica Bond Max™ Systems (Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland) inkubiert. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die verwendeten Antikörper:

Antikörper	Klon	Hersteller	Verdünnung	Kontrollgewebe
CXCR4	Polyklonal #PA3-305	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA	1:1000	Tonsille
CD31	JC70A	Dako,Glostrup, Dänemark	1:500	Tonsille
CD44	DF14/85	Dako,Glostrup, Dänemark	1:25	Tonsille
CD81	M38	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA	1:500	Tonsille
Ki67	MIB-1	Dako,Glostrup, Dänemark	1:100	Tonsille

Tab.10. Antikörper zur Charakterisierung klonaler Plasmazellen

Zur Visualisierung der Antikörper-Antigen-Konjugate wurde der Detektionsansatz Bond Polymer Refine (Leica Microsystems, Nußloch, Germany) genutzt.

2.6 Zytogenetik

Die Identifizierung der Aberrationen del(17p13), del(13q14), C-MYC-Amplifikation, t(4;14), t(11;14), t(14;16) und 1q21-Amplifikation erfolgte an klonalen Plasmazellen mittels FISH in Kombination mit zytoplasmatischer Immunglobulinfärbung an formalinfixierten medullären Gewebeschnitten oder TMAs von MM-EM, pEMP/SOP und fokale ossäre Läsionen unter der Leitung von Dr. S. Janjetovic.

Prinzip der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung ist eine zytogenetische Methode, die die direkte Visualisierung von numerischen und strukturellen Veränderungen von Chromosomen ermöglicht (108). Hierbei können genetische Aberrationen wie Inversionen, Deletionen, Amplifikationen sowie balancierte und unbalancierte Translokationen dargestellt und visualisiert werden.

Das methodische Grundprinzip dieser Technik beruht dabei auf der komplementären Basenpaarung von Nukleinsäuren. Im ersten Schritt wird durch Denaturierung die DNS in Einzelstränge getrennt. Durch Hinzugabe und Bindung einer komplementären, fluoreszenzmarkierten Sonde an die Zielsequenz ist die selektive Detektion spezifischer Sequenzen möglich. Die so markierte DNS-Sequenz kann anschließend in einem Fluoreszenzmikroskop nachgewiesen und visualisiert werden. Ein großer Vorteil der FISH-Untersuchung ist, dass sie unabhängig von der Mitose- bzw. der Proliferationsrate des Tumors eingesetzt werden kann. Jedoch ist bei alleinigem Einsatz der konventionellen FISH-Technik die Differenzierung der Plasmazellen von anderen Zellen des Knochenmarks bzw. des Tumorgewebes (z. B. beim pEMP/SOP oder MM-EM) nicht

möglich. Durch den kombinierten Einsatz der zytoplasmatischen Immunglobulinfärbung mit der FISH-Technik ist es durch die immunhistochemische Darstellung der intrazytoplasmatischen kappa und lambda Leichtketten mittels fluoreszenzmarkierter Antikörper möglich, die Plasmazellen sicher von anderen Zellen zu unterscheiden.

In der vorliegenden Arbeit wurde die FISH-Methode mit Färbungen für intrazytoplasmatische Immunglobulinleichtketten (lambda oder kappa) durch fluoreszenzmarkierte Antikörper kombiniert. Dabei wurden pro Probe mindestens 100 Zellen ausgewertet. Folgende kommerziell erhältliche DNS-Sonden und Vektoren wurden für die Analyse verwendet:

Name	Zielsequenz	Hersteller
Vysis LSI® TP53 Spectrum Orange™	17p13	Abbott Diagnostics, Illinois, USA
Vysis LSI® D13S319 Spectrum Orange™	13q14.3	Abbott Diagnostics, Illinois, USA
Vysis LSI® C-MYC Spectrum Orange™*	MYC	Abbott Diagnostics, Illinois, USA
Vysis LSI® IGH/FGFR3 DC/DF [t(4;14)]	t(4;14)	Abbott Diagnostics, Illinois, USA
Vysis LSI® IGH SC/CCND1 SO [t(11;14)]	t(11;14)	Abbott Diagnostics, Illinois, USA
Vysis LSI® IGH/MAF [t(14;16)]	t(14;16)	Abbott Diagnostics, Illinois, USA
CKS1B/CDKN2C-Sonde	1q21-Amplifikation	Cytocell, Cambridge Technopark, Newmarket Rd, Cambridge, Großbritannien)
AMCA Anti-Human Kappa Chain Vector	Kappa-Leichtkette	(Burlingame, USA)
AMCA Anti-Human Lambda Chain Vector	Lambda-Leichtkette	(Burlingame, USA)

Tab.11. Übersicht der eingesetzten DNS-Sonden und Vektoren bei der cIG-FISH-Diagnostik

*Der Einsatz von Vysis LSI® C-MYC Spectrum Orange™ erfolgte zum Nachweis von MYC-Zugewinnen. Umlagerungen dieses Gens („Rearrangements“) wurden mit dieser Sonde nicht dargestellt.

Eine Sonde, die mit der Zentromerregion von Chromosom 7 (p7t1) hybridisierte, diente als Kontrolle für den Nachweis von 17p13- und 13q14.3-Deletionen.

Alle Sonden wurden nach den Anweisungen des Herstellers hybridisiert. Insgesamt wurden vier MM-EM-Proben und drei pEMP/SOP-Proben an herkömmlichen Gewebeschnitten analysiert, während die restlichen Sonden auf TMAs untersucht wurden.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patienten

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 87 Patienten und wurde in drei Patientengruppen geteilt:

- 18 Patienten (21%) mit ausschließlich medullärem/fokal-ossärem MM zu allen Untersuchungszeitpunkten
- 49 Patienten (56%) MM -EM
 - 21 Patienten mit extramedullärer Manifestation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
 - 28 Patienten mit extramedullärer Manifestation im weiteren Verlauf der Erkrankung
- 20 Patienten (23%) mit pEMP/SOP zur Erstdiagnose
 - 13 Patienten mit pEMP
 - 7 Patienten mit SOP

Alle Patienten (n=18) mit ausschließlich medullärem/fokal-ossärem MM wurden aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin eingeschlossen.

Auch die Mehrzahl der Patienten mit MM-EM (25 von 49 Patienten) wurden aus dem obengenannten Campus der Charité Universitätsmedizin Berlin eingeschlossen. Weitere fünf Patienten mit MM-EM wurden aus den anderen beiden Campi der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum und Campus Charité Mitte, sowie insgesamt 17 Patienten mit MM-EM aus kooperierenden Kliniken mit in die Studie eingeschlossen. Im Einzelnen handelte es sich dabei um jeweils sieben Patienten aus dem HELIOS-Klinikum Berlin-Buch und dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf sowie drei Patienten aus dem Universitätsklinikum Würzburg.

In der Gruppe von Patienten mit pEMP/SOP wurden 15 Patienten über das Institut für Pathologie, Charité Campus Mitte identifiziert, die in verschiedenen Kliniken der Charité am Campus Benjamin Franklin (n=13), Campus Charité Mitte (n=1) sowie Campus Virchow-Klinikum (n=1) behandelt wurden. Insgesamt vier Patienten mit pEMP/SOP wurden aus dem HELIOS-Klinikum Berlin-Buch eingeschlossen.

Die für weitere Untersuchungen verfügbaren Gewebeproben wurden immunhistochemisch und zytogenetisch untersucht und in Zusammenschau mit den

klinischen Daten beurteilt. Jeder Patient wurde dabei ausschließlich einer der obengenannten Patientengruppen zugeordnet und in dieser ausgewertet.

Die Charakteristika von Patienten mit ausschließlich medullärem/fokal-ossärem MM, MM-EM sowie pEMP/SOP zur Erstdiagnose sind in der Tabelle 12 zusammengefasst.

	Medulläres/ fokal-ossäres MM (n=18)	MM -EM (zum beliebigen Zeitpunkt) (n=49)	pEMP/SOP (zur Erstdiagnose) (n=20)	p
Alter, Jahre (n=87)	60 (44-89)	63 (40-84)	61 (19-76)	ns
Geschlecht				
Männlich	11 (61%)	31 (69%)	12 (60%)	ns
Weiblich	7 (39%)	14 (31%)	8 (40%)	
Isotyp				
IgG	10 (59%)	26 (54%)	7 (44%)	ns
IgA	4 (23,5%)	14 (29%)	3 (19%)	
Leichtkette	3 (17,5%)	8 (17%)	6 (37%)	
Leichtkettentyp				
Kappa	11 (65%)	31 (66%)	14 (74%)	ns
Lambda	6 (35%)	16 (34%)	5 (26%)	
Durie-Salmon Stadium				
I	4 (25%)	6 (13,5%)	-	ns
II	2 (12,5%)	3 (7%)	-	
III	10 (62,5%)	35 (79,5%)	-	
A	13 (76,5%)	30 (88%)	-	ns
B	4 (23,5%)	4 (12%)	-	
Serumkonzentration zu Diagnosezeitpunkt				
Kreatinin (µmol/L, n=44)	73 (41-487)	91 (50-200)	57 (47-84)	0,05
ß2-Mikroglobulin (mg/l, n=41)	3,5 (1,4-10,8)	2,5 (1,4-13,1)	2,0 (1,1-7,2)	ns
Calcium (mmol/L, n=46)	2,3 (1,7-4,1)	2,3 (2,0-4,0)	2,4 (2,1-3,8)	ns
LDH (U/L, n=43)	155 (83- 271)	188 (80- 3284)	165 (143-2244)	ns
% klonale PZ im KM zur Erstdiagnose (MM, n=44)	40 (10-95)	30 (0-100)	-	ns
% of KI-67+ Zellen (MM- EM/pEMP/SOP-Proben (n=30)	-	38 (5-90)	30 (5-100)	ns
Jahr der Erstdiagnose (n=87)*	2005 (1996-2009)	2008 (1996-2013)	2007 (1994-2011)	ns
Nachbeobachtungszeit, Monate (n=83)	49 (13-79)	35 (1-204)	50 (3-152)	ns
Mortalitätsrate (n/ausgewertete Patienten)	9/18 (50%)	22/46 (48%)	2/19 (11%)	0,01

Tab.12. Patientencharakteristika

Dargestellt sind die Anzahl (n, %) der auswertbaren Patienten bzw. Medianwerte (Spanne).

KM Knochenmark; LDH Lactatdehydrogenase; MM Multiples Myelom; MM-EM extramedulläres Myelom; ns nicht signifikant; pEMP/SOP primär extramedulläres Plasmozytom/solitär ossäres Plasmozytom; PZ Plasmazellen

*Die Biospien für die immunhistochemischen Untersuchungen sowie Analysen mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung wurden zwischen 1994-2013 entnommen (Medianwert: Jahr 2007).

3.2 Klinische Charakteristika

3.2.1 Patienten mit ausschließlich medullärem/fokal-ossärem Multiplen Myelom

Diese Gruppe umfasste 18 Patienten mit MM mit ausschließlich medullärem sowie fokal-ossärem Befall. 61% der Patienten (11 von 18) waren männlichen und 39% weiblichen Geschlechts (7 von 18). Der Altersmedian lag bei 60 Jahren (44-89 Jahre). Das untersuchte Material entstammte bei sechs Patienten aus einer Knochenmarksbiopsie und bei 12 Patienten aus einer fokal-ossären Manifestation. Hierbei zeigte sich eine mediane Plasmazellinfiltration von 40% (Spannbreite 10% bis 95%). Die Mehrheit der Patienten zeigten einen IgG-Isotyp (59%). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befanden sich 62,5% der Patienten bereits in DSS III. Die Patienten in dieser Gruppe wurden im Median 49 Monate nachbeobachtet (Spannbreite 13 bis 79 Monate). Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung waren 50% der Patienten (9 von 18 Patienten) am Leben (Tabelle II im Anhang).

3.2.2 Patienten mit extramedullärem Multiplen Myelom

Von 45 bezüglich des Geschlechts auswertbaren Patienten waren 31 Patienten männlichen Geschlechts (69%) und 14 Patienten weiblichen Geschlechts (31%). Der Altersmedian lag bei 63 Jahren (40-84 Jahre).

Abhängig von dem Diagnosezeitpunkt der Extramedullärmanifestation wurden die Patienten in folgende Untergruppen unterteilt:

- 42,9% der Patienten (21/49) mit medullärer/fokal-ossärer sowie extramedullärer Manifestation zum Zeitpunkt der Diagnose
- 24,5% der Patienten (12/49) mit medullärer/fokal-ossärer Manifestation zum Zeitpunkt der Diagnose und extramedullärer Manifestation im weiteren Krankheitsverlauf ohne Angabe über den medullären Status aufgrund nicht durchgeführter oder nicht verfügbarer Knochenmarksbefunde
- 22,4% der Patienten (11/49) mit medullärer/fokal-ossärer Manifestation zum Zeitpunkt der Diagnose und medullärer sowie extramedullärer Manifestation im Progress oder Rezidiv
- 10,2% der Patienten (5/49) mit medullärer/fokal-ossärer Manifestation zum Zeitpunkt der Diagnose und ausschließlich extramedullärer Manifestation (unter Ausschluss medullärer Beteiligung) im Progress oder Rezidiv

Das Vorliegen einer Extramedullärmanifestation wurde bei 45 von 48 Patienten mit MM-EM (94%) histologisch gesichert. Hierbei wurden 14 von 27 auswertbaren extramedullären Gewebeproben (52%) als paraskelletal (mit Knochenkontakt) und 13 von 27 extramedullären Gewebeproben (48%) als nicht paraskelletal klassifiziert. Bei Betrachtung der Patienten mit paraskelletalen MM-EM (n=14) abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens der Extramedullärmanifestation zeigte sich, dass diese bei 64,3% der Patienten (9 von 14 Patienten) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und bei 35,7% (5 von 14 auswertbaren Patienten) erst zum späteren Krankheitsverlauf auftraten.

Die mediane klonale Plasmazellinfiltration des Knochenmarks lag in dieser Patientengruppe bei 30% (Spannbreite 0%¹ bis 100%).

Auch in dieser Gruppe lag mehrheitlich ein IgG-Isotyp vor (54%). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 79,5% der ausgewerteten Patienten (35 von 44 Patienten) im DSS III.

Bezüglich der Lokalisation der Extramedullärmanifestationen zeigte sich folgendes Verteilungsmuster (Abb.1.). Insgesamt konnten bei 47 von 49 Patienten (96%) Angaben zur Lokalisation der extramedullären Manifestation nachvollzogen werden. Dabei zeigten 19 von 47 Patienten (40,4%) eine disseminierte Lokalisation.

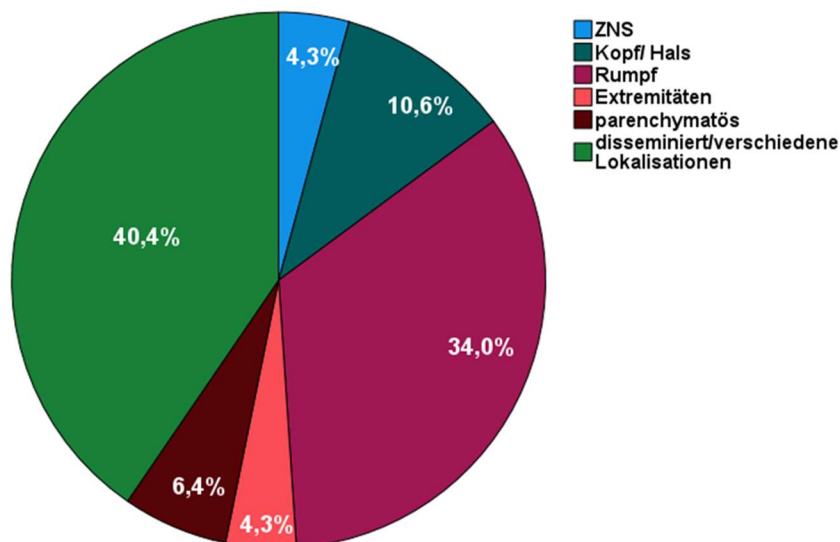


Abb.1. Lokalisationen extramedullärer Manifestationen beim Multiplen Myelom

Dargestellt ist der Anteil von Patienten (%) mit verschiedenen Lokalisationen vom Gesamtanteil der ausgewerteten Patienten in dieser Gruppe.

¹ Bei dem Patienten mit der Patientenummer 86 zeigte sich eine klonale Plasmazellinfiltration von 0% im Knochenmark. Es erfolgte die Klassifikation und Therapie als MM-EM (in Analogie zu IMWG-Kriterien 2014).

Insgesamt konnten in dieser Patientengruppe 46 von 49 Patienten (94%) nachbeobachtet werden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug hierbei 35 Monate mit einer breiten Spannweite von 1 bis 204 Monaten. Zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt waren 22 der 46 nachbeobachteten Patienten verstorben (48%) (Tabelle III und IV im Anhang).

3.2.3 Patienten mit primär extramedullärem Plasmozytom (pEMP)/ solitär ossärem Plasmozytom (SOP)

Diese Gruppe umfasste insgesamt 20 Patienten mit pEMP (n=13) und SOP (n=7). Insgesamt waren 12 von 20 Patienten (60%) männlichen und 8 von 20 Patienten (40%) weiblichen Geschlechts. Der Altersmedian lag in dieser Gruppe bei 61 Jahren (19-79 Jahre). Bei 19 von 20 Patienten (95%) Patienten wurde die Diagnose pEMP/SOP histologisch gesichert. Bei einem Patienten mit pEMP erfolgte eine klinisch-radiologische Diagnosestellung der Extramedullärmanifestation ohne histologische Sicherung.

Zwei von 12 auswertbaren Gewebeproben (17%) von Patienten mit pEMP wurden als paraskelletal klassifiziert. Bei 44% der Patienten zeigte sich ein IgG-Isotyp des monoklonalen Proteins, bei 19% der Patienten ein IgA-Isotyp. Alle Patienten (n=20) konnten bezüglich der Lokalisation des pEMP/SOP ausgewertet werden. Der Großteil der Tumore befand sich im Kopf-Hals-Bereich (60%) (Abb.2., Tabelle I im Anhang).

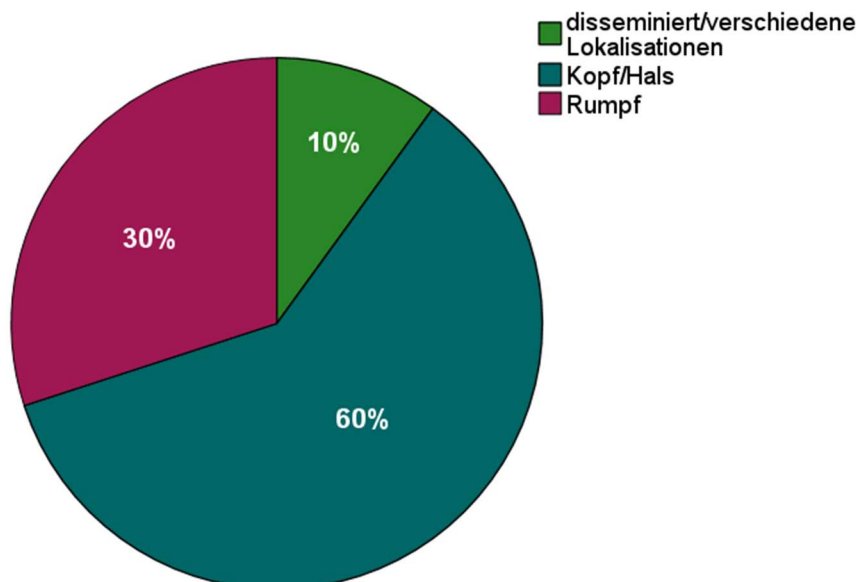


Abb.2. Lokalisation extramedullärer Manifestationen in der Gruppe mit pEMP sowie SOP
Dargestellt ist der Anteil von Patienten (%) mit verschiedenen Lokalisationen vom Gesamtanteil der ausgewerteten Patienten in dieser Gruppe.

Insgesamt konnten 19 von 20 Patienten (95%) nachbeobachtet werden. Die mediane Nachbeobachtungszeit verlief über 50 Monate mit einer Spannweite von 3 bis 152 Monaten. 17 von 19 Patienten (89%) waren zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt am Leben.

3.2.4 Vergleich klinischer Charakteristika verschiedener Formen von Plasmazeldyskrasien

Im Vergleich der Lokalisationen der Extramedullärmanifestationen von pEMP/SOP und MM-EM zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Während in der Gruppe mit pEMP/SOP in der Mehrzahl der Patienten die Kopf-Hals-Region betroffen war, zeigte sich in der Gruppe mit MM-EM am häufigsten eine disseminierte Lokalisation der Extramedullärmanifestationen.

Bei der Analyse weiterer klinischer Charakteristika zeigte sich bis auf die Sterblichkeitsrate kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Patientengruppen (Tab.12.). Die Ergebnisse zur Sterblichkeit in den verschiedenen Patientengruppen werden unter dem Abschnitt 3.5.2. aufgeführt.

3.3 Immunhistochemische Eigenschaften medullärer und extramedullärer Plasmazeldyskrasien

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden die Gewebeproben zur immunhistochemischen Darstellung der Expression von CXCR4 (n=45), CD31 (n=46), CD44 (n =47) und CD81 (n=42) mit Antikörpern markiert.

Die Expressionsintensität verschiedener Antigene durch klonale Plasmazellen wurde als negativ, schwach-positiv, moderat-positiv und stark-positiv klassifiziert.

Im gesamten Patientenkollektiv konnte an klonalen Plasmazellen eine moderate/starke Expression von CXCR4 in 33% (15 von 45 Proben), von CD31 in 43% (20 von 46 Proben) sowie von CD44 in 55% (26 von 47) der Proben detektiert werden. Eine moderate/starke Expression von CD81 konnte in keiner der 42 untersuchten Proben dargestellt werden.

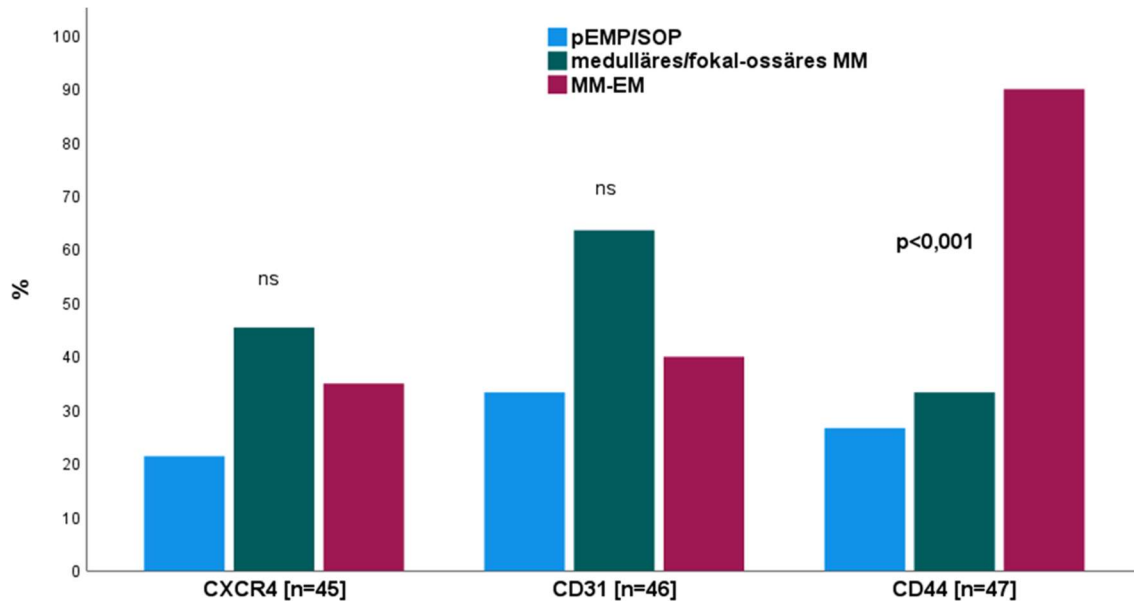


Abb.3. Expression von CXCR4, CD31 und CD44 bei verschiedenen Formen medullärer und extramedullärer Plasmazeldyskrasien

Dargestellt ist der Anteil von Proben (%) mit moderater/starker Expression von CXCR4, CD31 sowie CD44 durch klonale Plasmazellen in den verschiedenen Patientengruppen. CD81 wurde in keiner der untersuchten Proben nachgewiesen. *ns* nicht signifikant

3.3.1 Übersicht über immunhistochemische Eigenschaften

CXCR4

Eine moderate/starke CXCR4-Expression wurde in 5 von 11 Proben von Patienten mit medullärem/fokal-ossärem MM (45%) festgestellt. Hingegen zeigte sich in der Patientengruppe mit MM-EM in 7 von 20 ausgewerteten Proben (35%) eine moderate/starke CXCR4-Expression. In der Gruppe mit pEMP/SOP lag der Anteil an Patienten mit moderater/starker CXCR4-Expression an klonalen Plasmazellen bei 21% (3 von 14 Proben). In der getrennten Analyse von Patienten mit pEMP (d. h. ohne SOP), die ausschließlich lokal behandelt wurden, zeigte sich in 11% (1 von 9 Proben) eine moderate/starke CXCR4-Expression. Insgesamt zeigte sich im Vergleich der verschiedenen Patientengruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der CXCR4-Expression (Abb.3.).

CD31

In der Gruppe von Patienten mit MM wurden in 7 von 11 ausgewerteten Proben (64%) eine moderate/starke CD31-Expression dargestellt. Hingegen wurde in der Gruppe der Patienten mit MM-EM in 8 von 20 untersuchten Proben (40%) und in der Gruppe mit pEMP/SOP in 5 von 15 untersuchten Proben (33%) eine moderate/starke CD31-

Expression festgestellt. Bei ausschließlich lokal behandelten Patienten mit pEMP zeigte sich in 4 von 10 Proben (40%) eine moderate/starke CD31-Expression. Insgesamt zeigte sich im Vergleich der verschiedenen Patientengruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der CD31-Expression (Abb.3.).

CD44

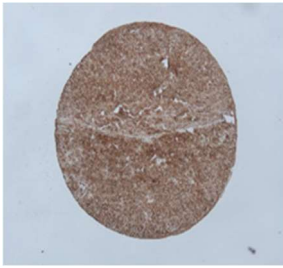
Proben mit MM-EM (18 von 20) zeigten signifikant häufiger eine moderate/starke CD44-Expressionsintensität (90%, im Vergleich zu schwacher Expression/Negativität) als Proben aus medullärem/fokal-ossärem MM (33%, 4 von 12 ausgewerteten Proben) oder pEMP/SOP (27%, 4 von 15 ausgewerteten Patienten) ($p < 0,001$, Abb.3.). Ausschließlich lokal behandelte Patienten mit pEMP zeigten in 10% (1 von 10 Proben) eine moderate/starke CD44-Expression.

CD81

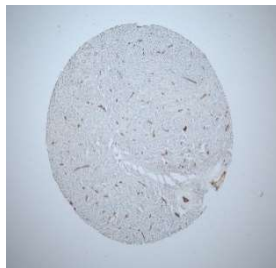
In keiner der untersuchten Patientenproben ($n=42$) konnte eine moderat/stark positive CD81-Expression detektiert werden. Alle ausgewerteten Proben zeigten eine negative Färbung.

A

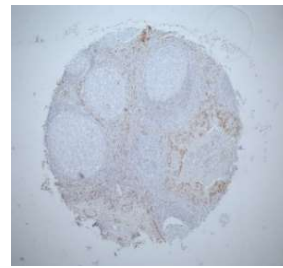
(I) CD31-positiv



(II) CD31-negativ



(III) CD31-Kontrolle

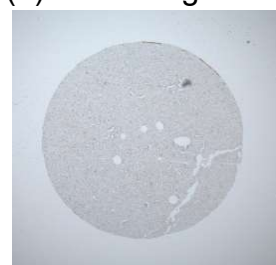


B

(I) CD44-positiv



(II) CD44-negativ

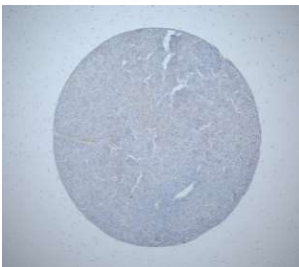


(III) CD44-Kontrolle



C

(II) CD81-negativ



(III) CD81-Kontrolle

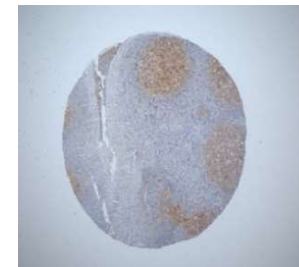


Abb.4. Exemplarische Darstellung der Expression von CD31 (A), CD44 (B) und CD81(C) durch klonale Plasmazellen (TMA)

- (I) TMA eines Patienten mit bukkalem extramedullärem Myelom mit starker Expression von CD31(A), CD44 (B) durch klonale Plasmazellen
- (II) TMA mit fehlender Expression von CD31 (A), CD44 (B) und CD81(C)
- (III) Kontrollfärbung Tonsille

Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. Lohneis, Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, Universitätsklinik Köln.

3.3.2 Vergleich von Antigenexpressionsmustern und Zusammenhang mit anderen klinischen und biologischen Charakteristika

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Expressionsintensität verschiedener Antigene (Tab.13.).

	CXCR4+++/+++	CD31+++/+++	CD44+++/+++
CXCR4-/+	-	12/29 (41%)	16/30 (53%)
CXCR4+++/+++		7/15 (47%)	10/15 (67%)
CD31-/+	8/25 (32%)	-	13/26 (50%)
CD31+++/+++	7/19 (37%)		13/20 (65%)
CD44-/+	5/19 (26%)	7/20 (35%)	-
CD44+++/+++	10/26 (39%)	13/26 (50%)	

Tab.13. Expressionsmuster von CXCR4, CD31 und CD44 durch klonale Plasmazellen

Dargestellt ist die Patientenanzahl sowie der prozentuale Anteil an Patienten in Klammern, die eine moderate/starke gegenüber einer schwachen/fehlenden Expressionsintensität verschiedener Antigene zeigen ($p>0,05$).

+ = schwache Expressionsintensität; ++ = moderate Expressionsintensität;

+++ = starke Expressionsintensität; - = fehlende Expression

Die Expressionsintensität von CXCR4 und CD31 unterschied sich nicht signifikant zwischen Proben von medullärem/fokal-ossärem MM, paraskeletalem MM-EM/pEMP bzw. SOP und nicht paraskeletalem MM-EM/pEMP (Abb.5.).

Hingegen wurde in Proben von SOP oder paraskeletalen Extramedullärmanifestationen beim pEMP oder MM-EM signifikant häufiger (82%) eine moderate/starke CD44-Expression im Vergleich zu den nicht paraskeletalen Manifestationen von MM-EM/pEMP (44%) oder medullären/fokal-ossären MM (33%) dargestellt ($p=0,02$, Abb.5.).

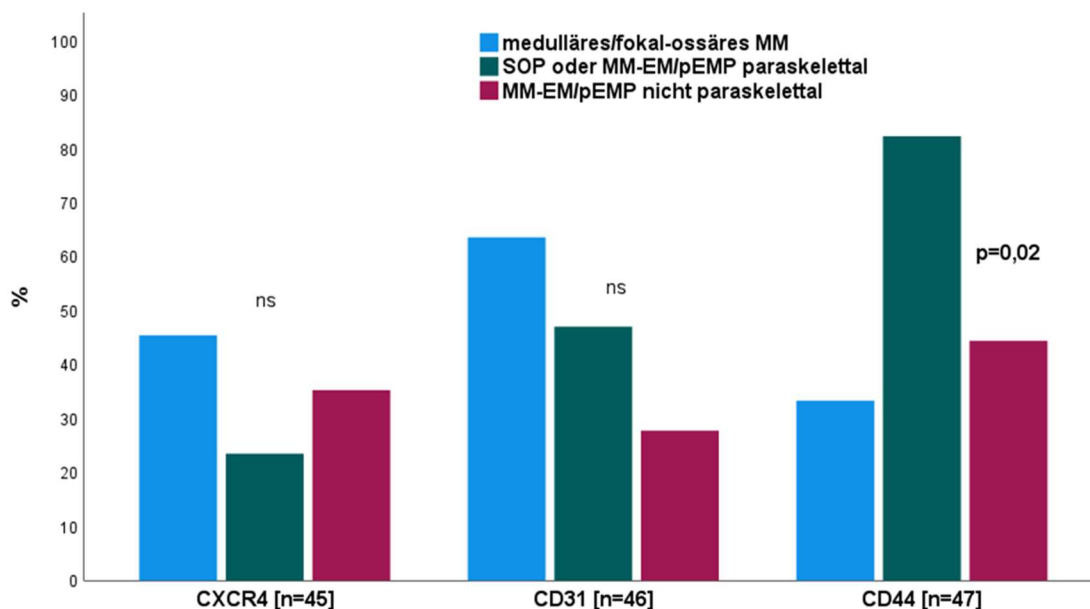


Abb.5. Expressionsintensität von CXCR4, CD31 und CD44 bei verschiedenen Formen von Plasmazeldyskrasien mit paraskeletalen versus nicht paraskeletalen Extramedullärmanifestationen

Dargestellt ist der Anteil von Patienten (%) mit moderater/starke Expressionsintensität von CXCR4, CD31 sowie CD44 durch klonale Plasmazellen in den verschiedenen Patientengruppen. CD81 wurde in keiner der untersuchten Proben nachgewiesen. *ns* nicht signifikant

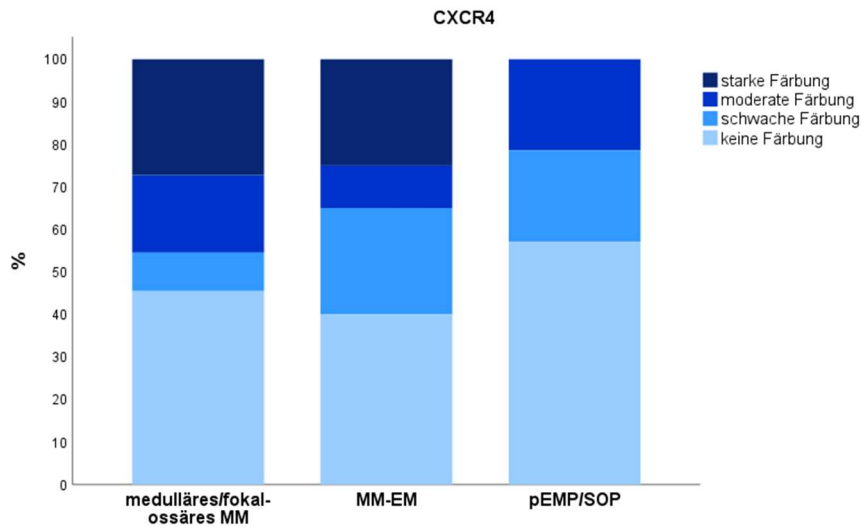
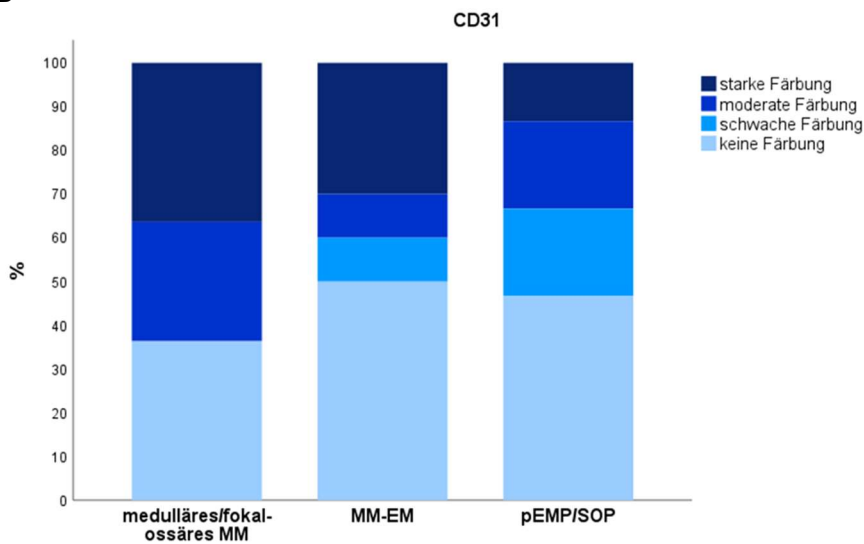
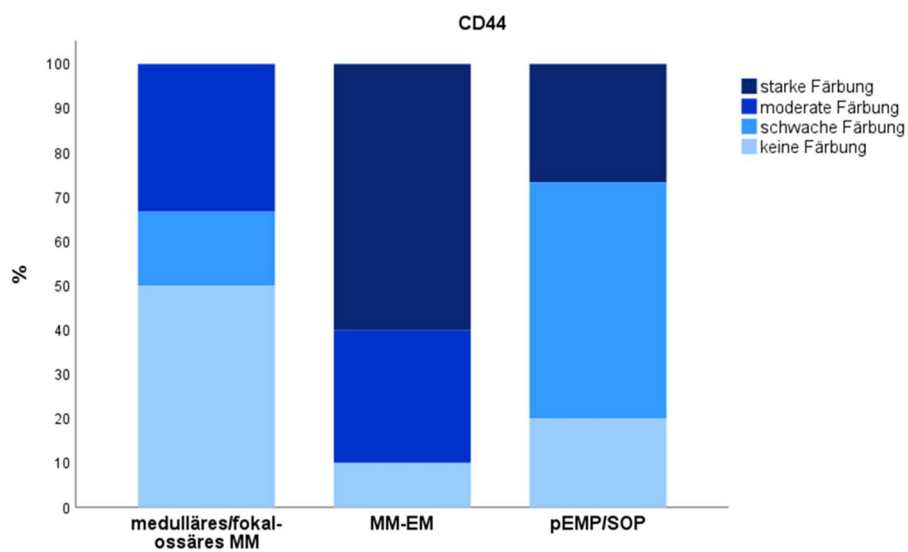
A**B****C**

Abb.6. Expressionsintensitäten von CXCR4 (A), CD31 (B) und CD44 (C) bei verschiedenen Formen von Plasmazeldyskrasien.

Dargestellt ist der Anteil an Patienten (%) mit unterschiedlichen Expressionsintensitäten von CXCR4 (A), CD31(B), CD44 (C) in den verschiedenen Patientengruppen.

Antigenexpressionsmuster und Lokalisation von Extramedullärmanifestationen

MM-EM- oder pEMP/SOP-Proben aus der Kopf-Hals-Region zeigen signifikant ($p=0,006$) seltener (5 von 14 Proben, 36%) eine moderate/starke CD44-Expression im Vergleich zu Extramedullärmanifestationen aus anderen Körperregionen (16 von 19 Proben, 84%). Bezüglich der Expression von CXCR4 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Extramedullärmanifestationen aus der Kopf-Hals-Region (4 von 13 Proben, 31%) und anderer Ausbreitungslokalisationen (6 von 19 Proben, 32%) festgestellt werden. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der CD31-Expression zwischen der Kopf-Hals-Region (5 von 14 Proben, 37%) und anderen Körperregionen (7 von 19 Proben, 37%).

Antigenexpressionsmuster und klinische Charakteristika

Weiterhin untersuchten wir den Zusammenhang zwischen dem Expressionsmuster verschiedener Antigene und klinischen Charakteristika.

Eine moderate/starke CD31-Expression durch klonale Plasmazellen zeigte sich seltener bei Patienten mit einer Serum-Kreatininkonzentration am oder unter dem Median bei der Diagnose ($76,03 \mu\text{mol/L}$) (1 von 9 Proben, 11%) im Vergleich zu denen mit einer Serum-Kreatininkonzentration über dem Median (7 von 10 Proben, 70%) ($p=0,02$).

Bei separater Analyse des Antigenexpressionsstatus von klonalen Plasmazellen aus MM-EM, die sich hinsichtlich der Anzahl der osteolytischen Läsionen unterscheiden, zeigten Patienten mit MM-EM mit mindestens zwei osteolytischen Läsionen signifikant seltener (1 von 9 Proben, 11%) eine moderate/starke CD31-Expression als Patienten mit einer oder keiner osteolytischen Läsion (4 von 4 Proben, 100%) ($p=0,007$). Weitere signifikante Zusammenhänge zwischen der Expressionsintensität der verschiedenen Antigene und der in Tabelle 12 genannten klinischen Charakteristika zeigten sich nicht (Daten nicht gezeigt).

3.4 Zytogenetische Aberrationen bei medullären und extramedullären Plasmazeldyskrasien

3.4.1 Zytogenetische Aberrationen im Gesamtüberblick

Zusammenfassend wurden im gesamten Patientenkollektiv in 41% der untersuchten Proben eine 1q21-Amplifikation, in 35% eine del(13q14), in 21% eine C-MYC-Amplifikation, in 19% eine del(17p13), in 11% eine t(4;14) sowie in 10% eine t(11;14)

identifiziert. Eine t(14;16) konnte in keiner der untersuchten Proben (n=29) nachgewiesen werden (Abb.7.).

Bei 5 von 17 Patienten (29%) wurde mindestens eine der untersuchten IgH-Translokationen [t(4;14); t(11;14); t(14;16)] nachgewiesen. In 13 von 17 Patientenproben (77%) wurde mindestens eine der untersuchten zytogenetischen Aberrationen dargestellt. Weiterhin wurden in 5 von 17 untersuchten Proben (29%) bei gleichzeitiger Analyse der zytogenetischen Hochrisikoaberrationen del(17p); t(4;14), t(14;16) mindestens eine dieser Aberrationen nachgewiesen.

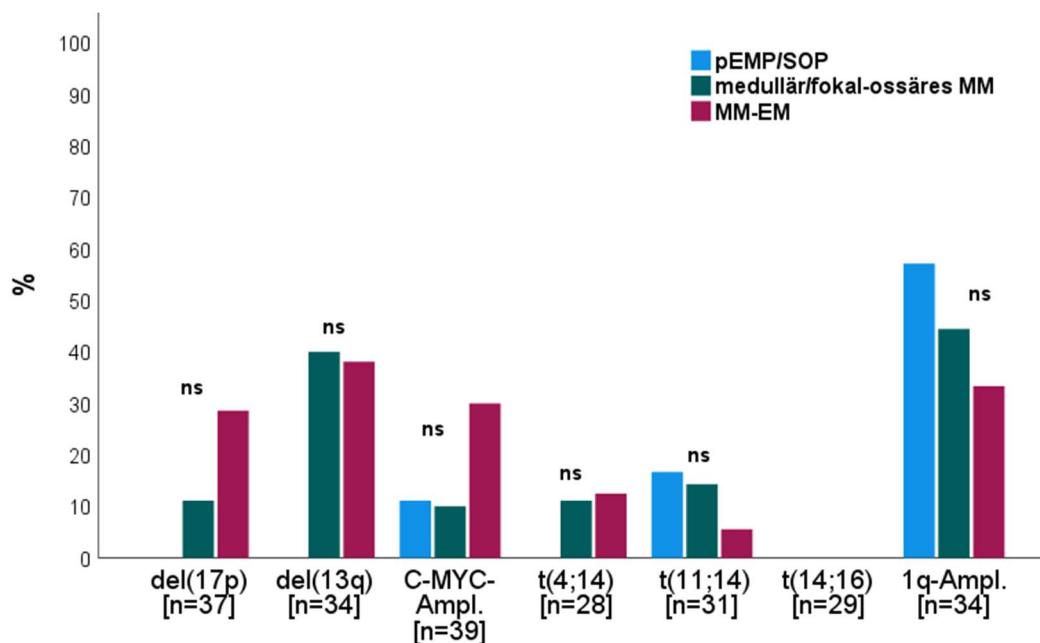


Abb.7. Häufigkeiten zytogenetischer Aberrationen bei verschiedenen Formen medullärer und extramedullärer Plasmazeldyskrasien

Dargestellt ist der Anteil von Patienten (%) mit Nachweis der untersuchten zytogenetischen Aberration von der Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Patientengruppe. *ns* nicht signifikant

Deletion 17p13

Eine del(17p13) zeigte sich am häufigsten (29%) in der Patientengruppe mit MM-EM (6 von 21 ausgewerteten Patienten). Hingegen wurden bei einem von 9 Patienten mit klassischem medullärem/fokal-ossärem MM (11%) eine del(17p13) nachgewiesen. In der Patientengruppe mit pEMP/SOP ließ sich diese zytogenetische Aberration nicht nachweisen (in keiner von 7 Proben).

Deletion 13q14

In der Patientengruppe mit klassischem medullärem/fokal-ossärem MM wurde die höchste Frequenz einer del(13q14) festgestellt (4 von 10 Proben, 40%). Innerhalb der

MM-EM Gruppe zeigt sich eine del(13q14) in 8 von 21 untersuchten Proben (38%). In der pEMP/SOP-Gruppe erfolgte kein Nachweis dieser Aberration (in keiner von 3 Proben).

C-MYC-Amplifikation

Eine C-MYC-Amplifikation wurde am häufigsten in der Patientengruppe mit MM-EM festgestellt (6 von 20 Proben, 30%). In den Patientengruppen mit klassischem medullärem/fokal-ossärem MM sowie mit pEMP/SOP zeigte sich ein ähnlich hoher Anteil an Patienten mit Nachweis einer C-MYC-Amplifikation. (10%, 1 von 10 Proben versus 11%, 1 von 9 Proben).

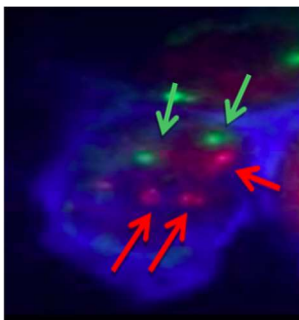


Abb.8. cIg-FISH-Untersuchung mit Darstellung einer C-MYC-Amplifikation

Dargestellt ist eine repräsentative Untersuchung, die eine C-MYC-Amplifikation bei einem Patienten mit MM-EM (Hautinfiltration) zeigt. Amplifizierte Signale für C-MYC (rote Pfeile) und zwei Signale für p71 (Zentromer 7, grüne Pfeile). Intrazytoplasmatische Leichtketten sind blau dargestellt.

Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Janjetovic, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

IgH-Translokationen

Eine t(4;14) wurde in der Gruppe der Patienten mit medullärem/fokal-ossärem MM in einer von 9 Proben (11%) nachgewiesen. Etwas höher war der Anteil an Patienten mit MM-EM, bei denen eine t(4;14) nachgewiesen werden konnte (2 von 16 Proben, 13%). In der Patientengruppe mit pEMP/SOP wurde diese Translokation nicht nachgewiesen (in keiner von 9 Proben).

Am häufigsten wurde eine t(11;14) in der Patientengruppe mit pEMP/SOP nachgewiesen (1 von 6 Proben, 17%). Die t(11;14) wurde in der Gruppe von Patienten mit klassischem medullärem/fokal-ossärem MM in einer von 7 Proben (14%) dargestellt. Hingegen zeigte sich in der Gruppe mit MM-EM ein geringerer Anteil an Patienten mit Nachweis einer t(11;14) (1 von 18 Proben, 6%). Eine t(14;16) wurde in keiner der untersuchten Proben nachgewiesen (in keiner von 29 Proben).

1q21-Amplifikation

In pEMP/SOP-Proben wurde häufiger eine 1q21-Amplifikation identifiziert (57%) als in Proben von Patienten mit MM-EM (33%) oder mit klassischem medullärem/fokal-ossärem MM (44%). Als einzige unter den untersuchten zytogenetischen Aberrationen wurde die 1q21-Amplifikation signifikant häufiger in nicht paraskelettalen MM-EM/pEMP-Proben (64%) im Vergleich zu SOP oder paraskelettalen MM-EM/pEMP (9%) oder medullären/fokal-ossären MM (44%) nachgewiesen ($p=0,02$, Abb.9.).

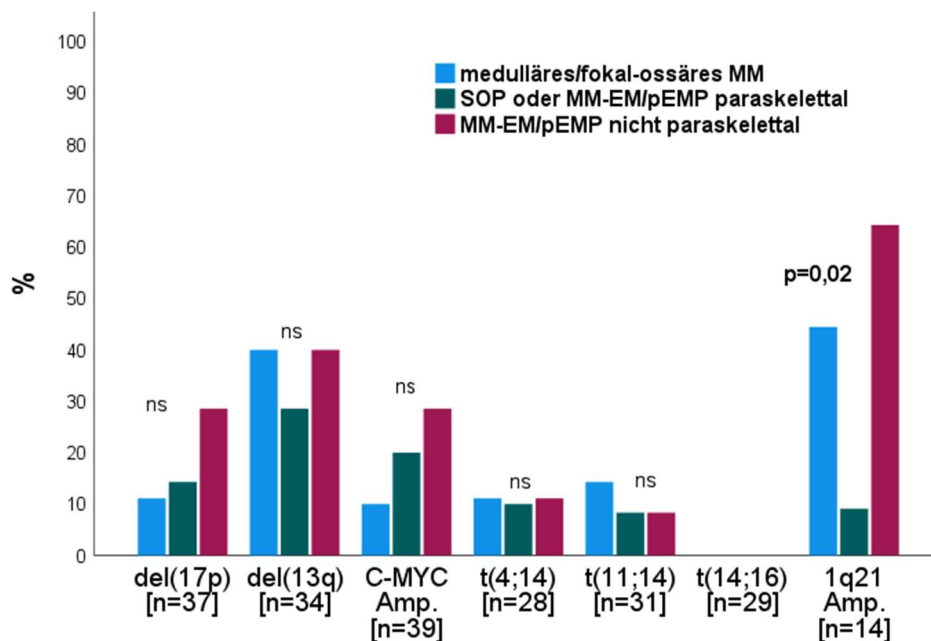


Abb.9. Häufigkeiten der zytogenetischen Aberrationen bei verschiedenen Formen von Plasmazeldyskrasien mit paraskelettalen versus nicht paraskelettalen Extramedullärmanifestationen

Dargestellt ist der Anteil an Patienten (%) mit Nachweis der untersuchten zytogenetischen Aberration an Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Patientengruppe. *ns* nicht signifikant

Weiterhin untersuchten wir, ob ein Zusammenhang zwischen Auftreten der untersuchten zytogenetischen Anomalien vorliegt.

Eine C-MYC-Amplifikation war signifikant ($p=0,03$) häufiger bei Patienten mit del(17p13) (4 von 7 Proben, 57%) als bei Patienten ohne diese Aberration (4 von 29 Proben, 14%) vorzufinden. Zudem trat eine t(4;14) häufiger ($p=0,04$) bei Patienten mit del(13q14) (3 von 10 Proben, 30%) im Vergleich zu Patienten ohne diese zytogenetische Anomalie (in keiner von 17 Proben) auf.

3.4.2 Vergleich von zytogenetischen Aberrationen und Zusammenhang mit anderen klinischen und biologischen Charakteristika

Im Vergleich der untersuchten zytogenetischen Aberrationen mit weiteren klinischen und biologischen Eigenschaften der Patientengruppen wurden einige signifikante Zusammenhänge festgestellt.

Eine del(17p13) wurde häufiger bei Männern (5 von 19 Patienten, 26%) als bei Frauen (keiner von 15 Patienten) nachgewiesen ($p=0,05$). Umgekehrt war die 1q21-Amplifikation häufiger ($p=0,03$) bei Frauen (9 von 14 Patienten, 64%) als bei Männern (4 von 17 Patienten, 24%) im Gesamtkollektiv darzustellen. In der Patientengruppe mit pEMP/SOP trat eine 1q21-Amplifikation signifikant ($p=0,03$) häufiger bei Frauen (4 von 4, 100%) als bei Männern (keiner von 3 Patienten) auf.

Die β_2 -Mikroglobulin-Konzentration bei Erstdiagnose wurde in 47% der Patienten (41 von 87 Proben) bestimmt. Der Medianwert für die β_2 -Mikroglobulin-Konzentration lag bei 2,7 mg/l. Dabei lag die β_2 -Mikroglobulin-Konzentration bei Patienten mit 1q21-Amplifikation signifikant häufiger (7 von 7 Proben, 100%) über dem Median (2,7 mg/l) als bei Proben ohne 1q21-Amplifikation (in keiner von 5 Proben) ($p=0,001$).

Schließlich analysierten wir den Zusammenhang zwischen dem Auftreten verschiedener zytogenetischer Anomalien und Patienten- sowie Krankheitsmerkmalen separat innerhalb der Gruppe der Patienten mit MM-EM und pEMP/SOP.

Hierbei zeigte sich eine 1q21-Amplifikation häufiger bei Patienten mit MM-EM und einem Alter von ≤ 62 Jahren (Median) (5 von 8 Proben, 63%) im Vergleich zu Patienten mit MM-EM Patienten und einem Alter von >62 Jahren (1 von 10 Proben, 10%) ($p=0,04$).

Eine C-MYC-Amplifikation war bei Patienten mit MM-EM und ≤ 62 Jahren häufiger (5 von 8 Proben, 63%) als bei Patienten mit MM-EM und einem Alter von >62 Jahren (1 von 12 Proben, 8%) ($p=0,02$).

Es wurden keine weiteren signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten verschiedener zytogenetischer Aberrationen und den in der Tabelle 12 aufgeführten Parametern gefunden, weder bei Betrachtung der gesamten Patientenpopulation noch bei separater Analyse von Patienten mit MM-EM versus pEMP/SOP (Daten nicht gezeigt).

Des Weiteren bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Expressionsintensität von CXCR4, CD31 und CD44 und dem Vorliegen zytogenetischer Aberrationen klonaler Plasmazellen (Tab. 14.).

	CXCR4	CD31	CD44
del17p+	1/4 (25%)	1/4 (25%)	2/4 (50%)
del17-	10/27 (37%)	12/26 (46%)	17/27 (63%)
del13q+	6/9 (67%)	5/9 (56%)	6/9 (67%)
del13q-	5/18 (28%)	7/18 (39%)	13/19 (68%)
C-MYC-Amp.+	3/6 (50%)	2/6 (33%)	4/6 (67%)
C-MYC-Amp.-	8/26 (31%)	13/26 (50%)	14/27 (52%)
t(4;14)+	1/1 (100%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
t(4;14)-	7/20 (35%)	10/20 (50%)	13/21 (62%)
t(11;14)+	1/2 (50%)	1/2 (50%)	0/2 (0%)
t(11;14)-	8/22 (36%)	11/23 (48%)	14/23 (61%)
1q-Amp.+	4/12 (33%)	3/11 (27%)	5/12 (42%)
1q-Amp.-	7/15 (47%)	10/16 (63%)	11/16 (69%)

Tab.14. Häufigkeiten zytogenetischer Aberrationen klonaler Plasmazellen

Dargestellt sind die Häufigkeiten verschiedener zytogenetischer Aberrationen klonaler Plasmazellen mit moderater/starker Expression der untersuchten Antigene (CXCR4, CD31, CD44) im gesamten Patientenkollektiv ($p > 0,05$).

+ = Vorhandensein der jeweiligen zytogenetischen Aberration; - = Fehlen der jeweiligen zytogenetischen Aberration; *Amp.*: Amplifikation

3.5 Therapie, Krankheitsprogression und Überleben

3.5.1 Therapie

Patienten mit ausschließlich medullärem/fokal-ossärem Multiplen Myelom

Insgesamt konnten 16 von 18 Patienten mit MM (89%) hinsichtlich der Therapie ausgewertet werden. Bei einem Patienten war die Therapieart nicht bekannt, ein weiterer Patient hatte die Therapie abgelehnt. Alle ausgewerteten Patienten erhielten eine konventionelle Chemotherapie bei Erstdiagnose und/oder im weiteren Verlauf. Insgesamt erhielten 8 Patienten (50%) eine ASZT. Zwei (12,5%) der bereits autolog transplantierten Patienten erhielten im Verlauf ihrer Erkrankung zusätzlich eine allogene SZT.

10 der 16 ausgewerteten Patienten (63%) erhielten einen PI (Bortezomib). Bei 9 Patienten (56%) wurde eine Therapie mit einem IMid (Lenalidomid oder Thalidomid) durchgeführt. Eine Radiotherapie kam bei 9 von 16 Patienten (56%) zum Einsatz (Tabelle II im Anhang).

Patienten mit extramedullärem Multiplen Myelom

Von 46 auswertbaren Patienten in der Gruppe erhielten 42 Patienten (91%) mit MM-EM eine Chemotherapie bei Erstdiagnose und/oder im weiteren Verlauf. Bei 30 Patienten wurde eine autologe (65%), bei 8 Patienten (17%) zusätzlich eine allogene SZT durchgeführt. Insgesamt 28 von 46 auswertbaren Patienten (61%) erhielten eine

Therapie mit einem PI (Bortezomib, Carfilzomib). Bei 17 Patienten (37%) wurde eine Therapie mit einer immunmodulatorischen Substanz (Lenalidomid, Thalidomid, Pomalidomid) durchgeführt. Eine Radiotherapie kam bei 29 von 46 Patienten (63%) zum Einsatz. Vier Patienten wurden bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt ausschließlich radiotherapeutisch behandelt. Ein Patient erhielt ausschließlich eine Kombination aus Operation und Radiatio (Tabelle III und IV im Anhang).

Patienten mit primär extramedullärem Plasmozytom / solitär ossärem Plasmozytom

Die Primärbehandlung von Patienten mit pEMP/SOP (n=20) zum Zeitpunkt der Diagnose umfasste eine lokale Exzision/Resektion (n=15, 75%) und/oder Bestrahlung (n=12, 60%). 8 von 20 Patienten (40%) erhielten eine alleinige operative Resektion zur Ersttherapie. 7 Patienten aus dieser Gruppe (35%) erhielten ausschließlich eine Kombination aus operativer Resektion und lokaler Radiotherapie. Alle Patienten mit ausschließlich extramedullärem (Lokal-)Rezidiv (n=4) wurden erneut lokal behandelt (Resektion und/oder Bestrahlung), während alle Patienten mit systemischer Progression (n=7) systemisch behandelt wurden (Tabelle I im Anhang).

3.5.2 Progressionsfreies Überleben

In der Gruppe der Patienten mit pEMP/SOP wurde bei 11 von 19 Patienten (58%) ein (Lokal-)Rezidiv und/oder eine systemische Krankheitsprogression beobachtet. Dabei entwickelten 4 von 11 Patienten (36%) ein (Lokal-)Rezidiv des pEMP. Hingegen zeigten 7 von 11 Patienten (64%) eine systemische Progression mit mehrheitlich medullärer Beteiligung². Die Mehrheit der Patienten mit pEMP/SOP und systemischer Krankheitsprogression hatte ein SOP (5 von 7 Patienten, 71%) (Tabelle I im Anhang). Insgesamt blieben 8 von 19 Patienten (42%) bis zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt ohne Nachweis eines (Lokal-)Rezidivs oder des Übergangs in ein MM oder eine andere systemische Erkrankung.

Das mediane progressionsfreie Überleben war bei pEMP/SOP signifikant länger (34 Monate, 95%-KI 20-48 Monate) als bei Patienten mit MM mit (16 Monaten, 95%-KI 8-24 Monate) oder ohne Extramedullärmanifestation bei Diagnose (20 Monate, 95%-KI 15-25 Monate) (p=0,03, Abb.10.).

² Patient Nr.8 entwickelte ein plasmoblastisches Lymphom mit molekulargenetischem Klonalitätsnachweis. Alle anderen sechs Patienten entwickelten ein MM.

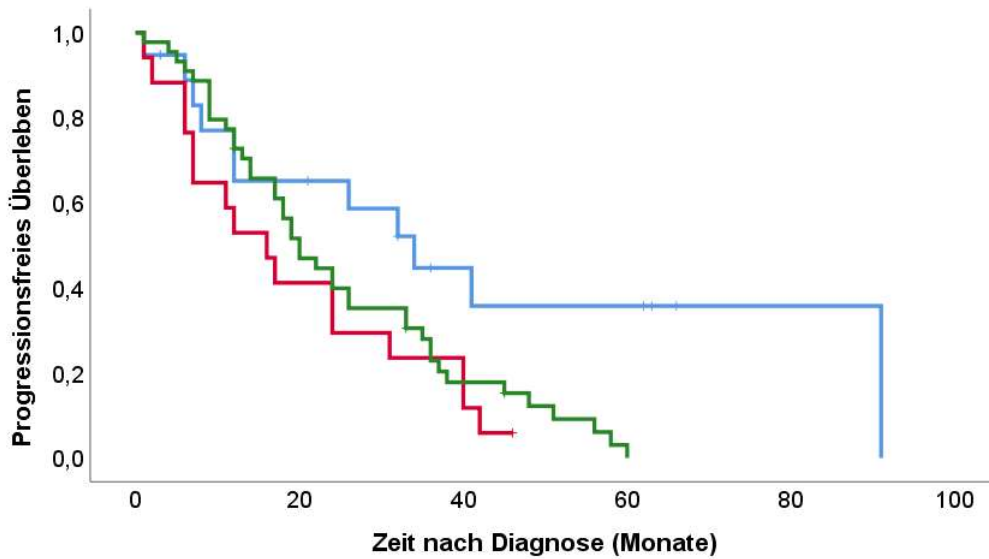


Abb.10. Progressionsfreies Überleben von Patienten mit pEMP/SOP im Vergleich zu Patienten mit MM mit bzw. ohne Extramedullärmanifestation zur Diagnose

Dargestellt ist das progressionsfreie Überleben von Patienten mit pEMP/SOP (blaue Linie) im Vergleich zu Patienten mit MM mit (rote Linie) bzw. ohne Extramedullärmanifestation zur Diagnose (grüne Linie) ($p=0,03$).

Vergleicht man das progressionsfreie Überleben zwischen den Patienten mit pEMP und SOP, so zeigt sich das mediane progressionsfreie Überleben bei Patienten mit pEMP signifikant länger (91 Monate, 95%-KI nicht angegeben) als bei Patienten mit SOP (32 Monate, 95%-KI 17-47 Monate) ($p=0,01$, Abb.11.).

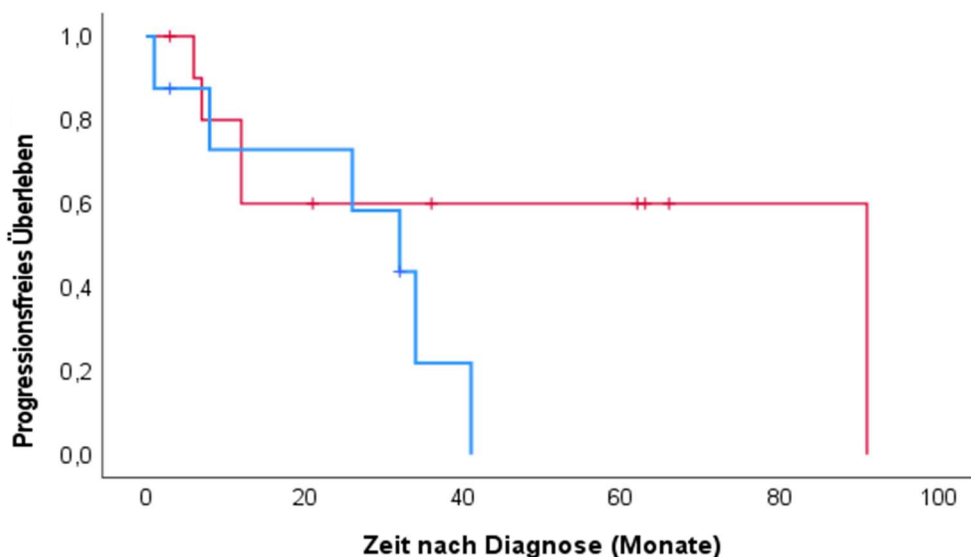


Abb.11. Progressionsfreies Überleben von Patienten mit SOP im Vergleich zu pEMP.

Dargestellt ist das progressionsfreie Überleben von Patienten mit SOP (blaue Linie) im Vergleich zu pEMP (rote Linie) ($p=0,01$).

Einfluss der Expressionsintensität verschiedener Antigene und zytogenetischer Aberrationen auf progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Eine Krankheitsprogression und/oder Tod wurden häufiger bei Patienten mit moderater/starker CD44-Expression durch klonale Plasmazellen (23 von 24 Patienten, 96%) im Vergleich zu Patienten mit schwacher CD44-Expression oder Negativität (11 von 19 Patienten, 58%) beobachtet ($p=0,006$, Abb. 12.).

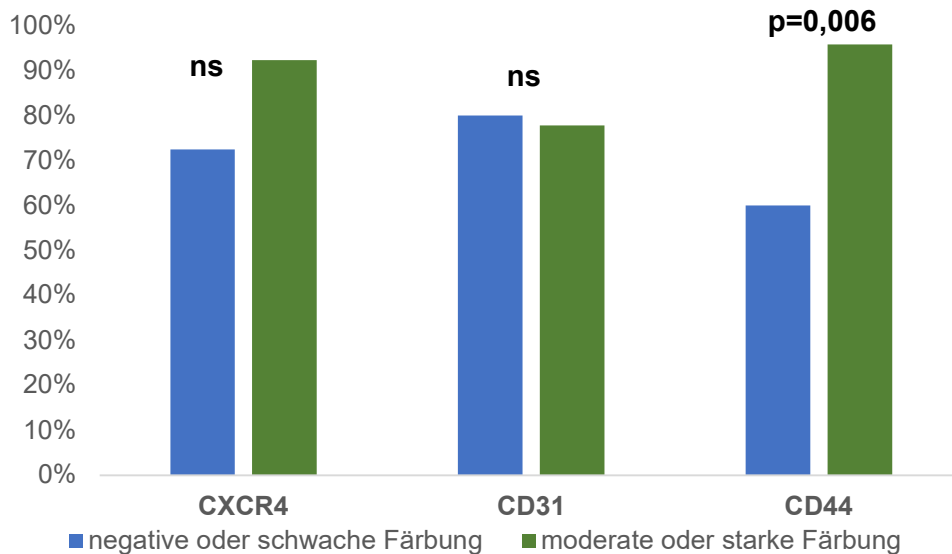


Abb.12. Progression/Tod in Abhängigkeit von der Expression von CXCR4, CD31 und CD44 durch klonale Plasmazellen

Dargestellt ist der Anteil an der Gesamtzahl der untersuchten Patienten (%), die innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine dokumentierte Progression aufwiesen und/oder verstarben. *ns* nicht signifikant

Bezüglich Krankheitsprogression, Rezidiv und/oder Tod wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Patienten mit oder ohne Vorliegen der untersuchten zytogenetischen Aberrationen nachgewiesen (Abb.13.).

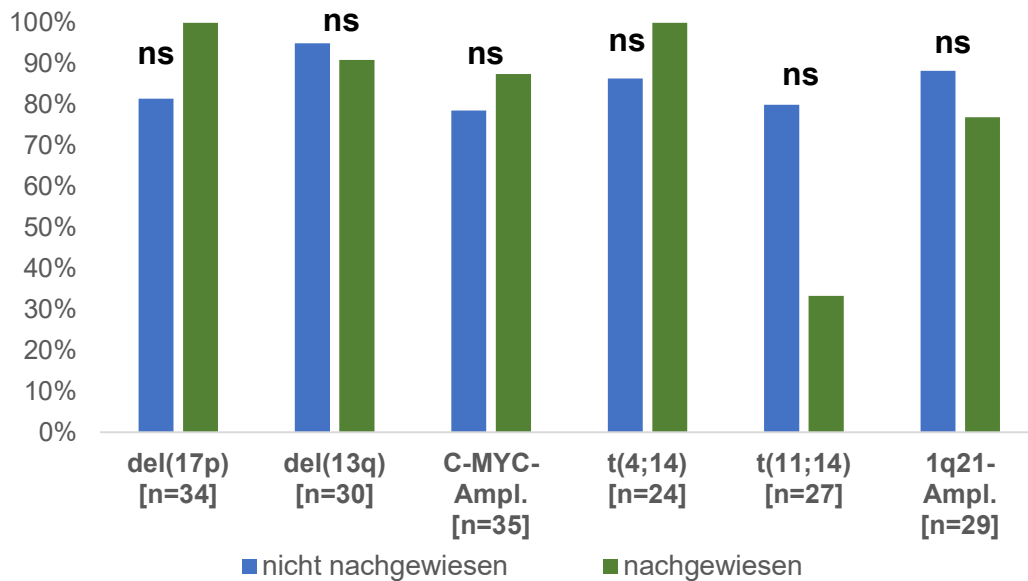


Abb.13. Progression/Tod in Abhängigkeit von Nachweis zytogenetischer Aberrationen

Dargestellt ist der Anteil an der Gesamtzahl der untersuchten Patienten (%), die innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine dokumentierte Progression aufwiesen und/oder verstarben. *ns* nicht signifikant

3.5.3 Überleben

Während in den Patientengruppe mit ausschließlich medullärem/fokal-ossärem MM eine Sterblichkeitsrate von 50% beobachtet wurde (9 von 18 Patienten), zeigte die Gruppe von Patienten mit MM-EM bzw. pEMP/SOP eine Mortalität von 48% (22 von 46 Patienten) bzw. 11% (2 von 19 Patienten) ($p=0,01$, Tab. 12.).

Patienten, die eine moderate/starke CXCR4-Expressionsintensität durch klonale Plasmazellen aufwiesen, zeigten eine höhere Sterblichkeitsrate als Patienten mit schwacher oder fehlender CXCR4-Expressionsintensität (54% versus 20%) ($p=0,04$) (Abb.14.).

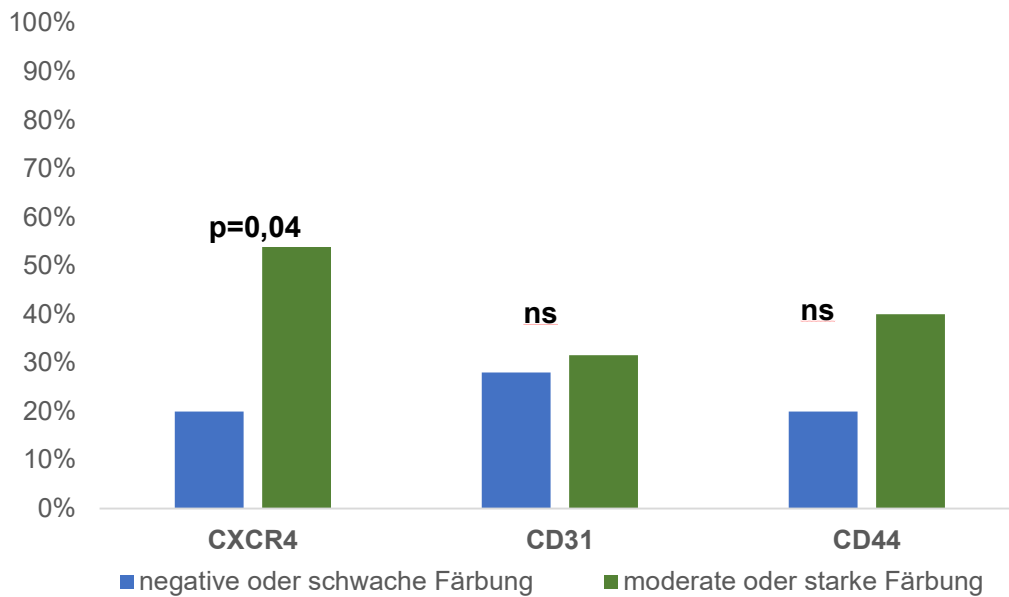


Abb.14. Sterblichkeit in Abhängigkeit der Expression von CXCR4, CD31 und CD44 durch klonale Plasmazellen

Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben, im Verhältnis zu der Gesamtanzahl der untersuchten Patienten (%). *ns* nicht signifikant

Hinsichtlich der Sterblichkeit wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Patienten mit oder ohne Vorliegen der untersuchten zytogenetischen Aberrationen gesehen (Abb.15.).

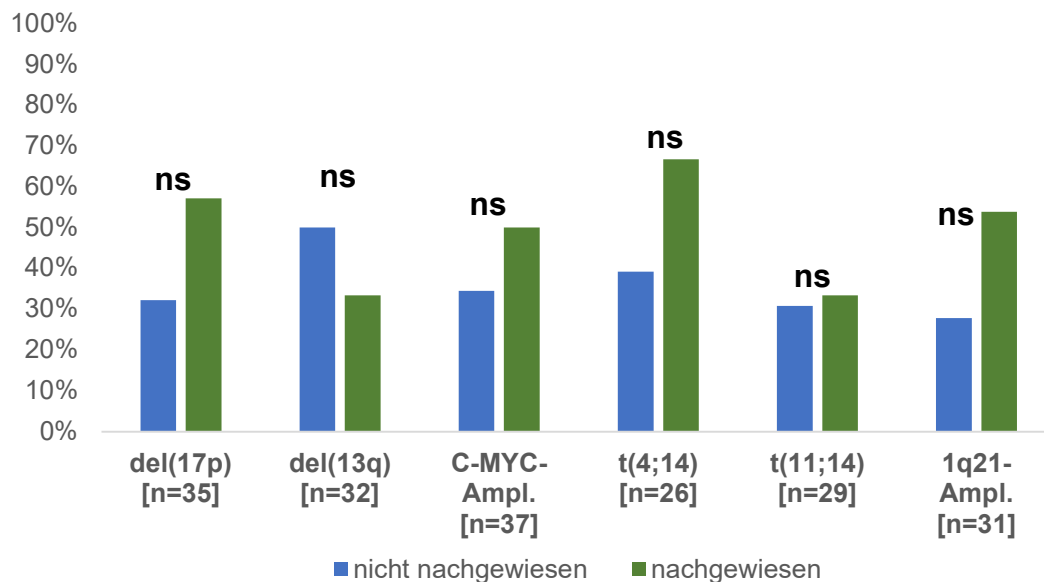


Abb.15. Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Nachweis verschiedener zytogenetischer Aberrationen

Dargestellt ist der Anteil der Patienten an der Gesamtanzahl der untersuchten Patienten (%), die innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben. *ns* nicht signifikant

Das mediane Gesamtüberleben war bei pEMP/SOP signifikant länger (nicht erreicht) als bei Patienten mit MM mit (72 Monate, 95%-KI nicht angegeben) oder ohne Extramedullärmanifestation bei Diagnose (60 Monate, 95%-CI 14-106 Monate) (p=0,01, Abb.16.).

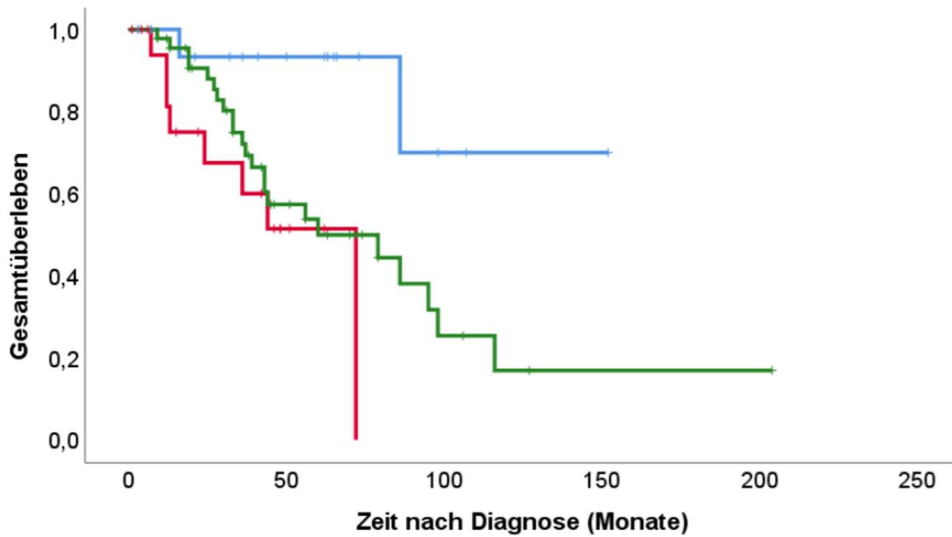


Abb.16. Gesamtüberleben von Patienten mit pEMP/SOP im Vergleich zu Patienten mit MM mit bzw. ohne Extramedullärmanifestation zur Diagnose

Dargestellt ist das Gesamtüberleben von Patienten mit pEMP/SOP (blaue Linie) im Vergleich zu Patienten mit MM mit (rote Linie) bzw. ohne Extramedullärmanifestation zur Diagnose (grüne Linie) (p=0,01).

4 DISKUSSION

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden klinische, immunhistochemische sowie zytogenetische Eigenschaften von insgesamt 87 Patienten mit MM, extramedullärem MM sowie pEMP/SOP untersucht und verglichen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der klinisch-biologischen Eigenschaften dieser Plasmazeldyskrasien diskutiert.

4.1 Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden drei Patientengruppen definiert und miteinander verglichen:

- 18 Patienten mit ausschließlich medullärem/ fokal-ossärem MM
- 49 Patienten mit MM-EM
- 20 Patienten mit pEMP/SOP zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

In der Gruppe der MM-EM wurden Patienten mit extramedullärer Manifestation zum Zeitpunkt der Diagnose des MM (n=21) und zum Zeitpunkt der Progression und/oder des Rezidivs der Erkrankung (n=28) zusammengefasst.

Die Definition der extramedullären Myelomerkrankung ist in der Literatur nicht einheitlich, so dass die in den verschiedenen Studien angegebenen Krankheitsinzidenzen, der klinische Verlauf sowie die Prognose eingeschränkt vergleichbar sind. Die ersten Angaben über die Häufigkeit extramedullärer Myelomerkrankungen stammen dabei aus Autopsieberichten von Myelompatienten vor Einsatz der Hochdosischemotherapie, die eine extraskelettale Beteiligung von bis zu 70% in den Autopsien beschrieben (109). Insgesamt gibt es nur wenige Studien, die die Inzidenz des extramedullären Myeloms systematisch untersucht haben. Dabei variieren die Häufigkeitsangaben der extramedullären Myelomerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose in den meisten Publikationen zwischen 7% bis 18% und im weiteren Verlauf der Erkrankung zwischen 6% bis 20% (44, 110). Die unterschiedlichen Inzidenzangaben in der Literatur könnten auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Einerseits existiert eine uneinheitliche Begriffsdefinition der extramedullären Myelomerkrankung. In der Literatur wird oft auch der Begriff "Plasmozytom" zur Beschreibung der extramedullären Manifestation des MM verwendet, so dass häufig keine klare Abgrenzung zum solitär extramedullären-extraossären Plasmozytom nachvollzogen werden kann.

Hierfür kann beispielhaft die Arbeit von Bladé et al. angeführt werden, die zur Beschreibung extramedullärer Manifestationen beim MM den Begriff „Plasmozytom“ verwenden (110). Außerdem wurden in einigen Studien sowohl paraskelletale (knochennahe) als auch knochenferne Extramedullärmanifestationen in die Definition des MM-EM einbezogen, während andere Autoren die Definition ausschließlich auf extraossär-extramedulläre Manifestationen begrenzten (47, 48).

In der vorliegenden Studie untersuchten wir außerdem 20 Patienten mit pEMP/SOP, wobei bei 13 Patienten ein pEMP und bei sieben Patienten ein SOP zum Zeitpunkt der Diagnose vorlag. In Anlehnung an die im Jahr 2014 publizierte Empfehlung der IMWG, welche in der Gruppe der solitären Plasmozytome sowohl ossäre Plasmozytome als auch extraossäre Plasmozytome aufführt, haben wir in der vorliegenden Arbeit beide Plasmozytomformen in einer Patientengruppe zusammengefasst (31).

Die überarbeiteten Diagnosekriterien der IMWG weichen mit der Zusammenfassung der beiden Plasmozytomformen von der WHO-Klassifikation maligner Lymphome ab, welche die solitären Plasmozytome pEMP und SOP als jeweils eigene Tumorentität aufführt (111). Vor diesem Hintergrund erfolgte in der vorliegenden Arbeit auch eine getrennte Analyse von einzelnen klinischen und biologischen Eigenschaften der Patienten mit pEMP und SOP. Neben der Charakterisierung klinischer und biologischer Merkmale medullärer und extramedullärer Plasmazeldyskrasien war ein Schwerpunkt dieser Arbeit, diese Merkmale auch hinsichtlich des räumlichen Bezugs zum Skelettsystem zu beschreiben (paraskelletal versus nicht paraskelletal).

Die aktuelle IMWG-Klassifikation definiert eine eigene Gruppe von Patienten mit solitären Plasmozytomen mit minimaler Knochenmarksinfiltration (<10%). In der vorliegenden Arbeit wurde nur bei einem Teil (9 von 20 Patienten, 45%) der Patienten mit pEMP/SOP eine Knochenmarksuntersuchung durchgeführt. Daher ist auch die im überarbeiteten Klassifikationssystem der IMWG 2014 eingeführte Kategorie "Solitäres Plasmozytom mit minimaler Knochenmarksbeteiligung" in der vorliegenden Untersuchung nicht vertreten.

4.2 Klinische Charakteristika medullärer und extramedullärer Plasmazeldyskrasien

4.2.1 Patienten mit ausschließlich medullärem/fokal-ossärem Multiplen Myelom

In der vorliegenden Arbeit waren in der Patientengruppe mit ausschließlich medullärem/fokal-ossärem MM 61% der Patienten männlichen Geschlechts (11 von 18 der Patienten) und 39% der Patienten weiblichen Geschlechts (7 von 18 Patienten). Dies entspricht den Angaben in der Literatur, in der eine etwas höhere Inzidenz für Männer im Vergleich zu Frauen beschrieben wird (112). Das mediane Erkrankungsalter lag in dieser Gruppe mit 60 Jahren deutlich unter dem in der Literatur angegebenen Altersmedian von 71 Jahren für Männer und 74 Jahren für Frauen (8). Als mögliche Ursache dieser Abweichung könnte die mehrheitlich ambulante Betreuung der älteren Patienten durch Schwerpunktpraxen aufgeführt werden.

Entsprechend des von den malignen Plasmazellen sezernierten Paraproteins werden unterschiedliche Isotypen der Immunglobuline unterschieden. In 59% der untersuchten Patienten konnte ein IgG-Isotyp und in 23,5% der Patienten ein IgA-Isotyp aufgezeigt werden. Diese Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Isotypen entspricht damit publizierten Angaben in der Literatur (113). In der untersuchten Patientenkohorte befand sich die Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in DSS III (62,5%). Auch in den meisten publizierten Untersuchungen und Therapiestudien befanden sich Patienten mit MM zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mehrheitlich in DSS III.

4.2.2 Patienten mit extramedullärem Multiplen Myelom

In dieser Patientengruppe war ebenfalls das männliche Geschlecht in der Mehrzahl vertreten (31 von 45 Patienten, 69%). Der Altersmedian bei Erstdiagnose lag bei 63 Jahren und unterschied sich damit nicht signifikant von den anderen Patientengruppen. Die Arbeitsgruppe um Varrettoni et al. berichtete von einem signifikant niedrigeren Erkrankungsalter bei Patienten mit MM-EM im Vergleich zu Patienten mit MM ohne Extramedullärmanifestation (48). In der vorliegenden Untersuchung konnte dies nicht bestätigt werden. Interessanterweise lag im vorliegenden Patientenkollektiv der Altersmedian der Patienten mit MM-EM sogar etwas höher als in der Patientengruppe mit medullärem/fokal-ossärem MM (63 versus 60 Jahre).

Das Verteilungsmuster der verschiedenen Immunglobulin-Isotypen entsprach auch in dieser Patientengruppe bereits publizierten Beobachtungen (113). So zeigte sich bei 54% der Patienten eine IgG-Isotyp, in 29% eine IgA-Isotyp und in 17% eine Leichtkettentyp. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 13,5% der untersuchten Patienten in DSS I, 7% in DSS II und 79,5% in DSS III.

Insgesamt konnten bei 47 von 49 Patienten mit MM-EM (96%) Angaben zur genauen Lokalisation der extramedullären Manifestation nachvollzogen werden. Bezogen auf das gesamte Kollektiv der Patienten mit MM-EM zeigte sich unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens hauptsächlich eine disseminierte extramedulläre Erkrankung (40,4%) oder Manifestationen im Rumpf und/oder in den Gliedmaßen (38,3%) (Abb.1.).

Insgesamt zeigten 21 von 49 Patienten (43%) eine extramedulläre Beteiligung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Bei 28 Patienten (57%) hingegen wurde eine extramedulläre Manifestation erstmals im weiteren Erkrankungsverlaufes dokumentiert. Während in der erstgenannten Gruppe 25% der Patienten ein disseminiertes Manifestationsmuster zeigten (5 von 20 Patienten), wurden in der Patientengruppe mit extramedullärer Beteiligung im Verlauf der Erkrankung ein deutlich höherer Anteil (52%) an disseminierten Manifestationen festgestellt (14 von 27 Patienten). Zusammenfassend lassen diese Untersuchungsergebnisse annehmen, dass die klinischen Merkmale der extramedullären Myelomerkrankung abhängig von dem Zeitpunkt des Auftretens variieren können. Unsere Beobachtungen bezüglich des Verteilungsmuster der Extramedullärmanifestationen beim MM wurden bereits in mehreren Publikationen beschrieben. Varettoni et al. zeigten, dass die Mehrheit der Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine extramedulläre Manifestation aufwiesen, einen Weichteilbefall in der unmittelbaren Umgebung des axialen Skeletts hatte. Extramedulläre Manifestation der Lymphknoten, Leber, Niere, Atemwege, Haut und Brust zeigten sich bei 15% der Patienten (48). Usmani et al. hingegen beschrieben, dass bei der extramedullären Infiltration zum Zeitpunkt der Diagnose typischerweise Haut und Weichteilgewebe, bei extramedullärer Ausbreitung im Erkrankungsverlauf hingegen am häufigsten die Leber betroffen waren (55). Andere Autoren beschrieben eine häufig multilokuläre Streuung klonaler Plasmazellen mit Beteiligung von Atemwegen, Magen-Darm-Trakt/Leber, Rippenfell und Perikard (48, 50).

Das unterschiedliche Manifestationsmuster der Extramedullärmanifestationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gegenüber dem Auftreten im weiteren Krankheitsverlauf des MM, das in der vorliegenden Arbeit sowie in publizierten anderen Untersuchungen

gezeigt werden konnte, wirft die Frage auf, ob sich klinische und/oder molekularbiologische Eigenschaften extramedullärer Myelommanifestationen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt ihres Auftretens im Erkrankungsverlauf unterscheiden. Weinstock et al. postulierten, dass das unterschiedliche Ausbreitungsmuster auf einen spezifischen Tropismus bzw. Regulation von Ortsständigkeit („Homing“) von extramedullären klonalen Plasmazellen hinweisen könnten und forderten weitere Untersuchungen (114).

Aus pathophysiologischer Sicht wäre eine Änderung der molekularbiologischen Eigenschaften auf Basis einer klonalen Evolution von malignen Plasmazellen im Erkrankungsverlauf möglich. Nicht ausgeschlossen werden kann jedoch auch eine abweichende Darstellung des Manifestationsmusters durch unterschiedliche diagnostische Verfahren in den verschiedenen publizierten Untersuchungen. Insbesondere die Detektionsrate kleinerer paravertebraler Myelommanifestationen könnte in der Niedrigdosis-CT-Ganzkörperuntersuchung (oder in der früher noch meistens durchgeführten Röntgendiagnostik nach dem „Pariser Schema“) im Vergleich zum heutzutage oft durchgeführten MRT (inklusive Ganzkörper-MRT) unterschätzt werden.

In der vorliegenden Untersuchung erfolgte aufgrund der geringen Patientenanzahl in den verschiedenen Untergruppen sowie der Tatsache, dass nur ein Teil der Patienten initial eine CT- und/oder MRT-Untersuchung zur Ausbreitungsdiagnostik erhielt, keine eigenständige Analyse der klinischen Charakteristika sowie der immunhistochemischen sowie zytogenetischen Eigenschaften unter Einbezug des Zeitpunktes des Auftretens von extramedullären Myelommanifestation. Der deutliche höhere Anteil disseminierter Extramedullärmanifestationen bei Patienten, bei denen diese erstmals im Erkrankungsverlauf nachgewiesen wurde, könnte jedoch auf einen aggressiveren klinischen Charakter dieser Untergruppe hindeuten.

Des Weiteren unterschieden wir innerhalb dieser Gruppe Patienten mit MM-EM mit paraskelletaler (14 von auswertbaren 27 Patienten, 52%) und nicht paraskelletaler bzw. knochenferner Extramedullärmanifestationen (13 von 27 auswertbaren Patienten, 48%) und führten eine eigenständige Analyse von biologischen Eigenschaften dieser Lokalisationsformen durch.

Bei Betrachtung der Patienten mit paraskelletalem MM-EM (n=14) abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens der Extramedullärmanifestation zeigt sich, dass 64,3% dieser

Manifestationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (9 von 14 Patienten) und 35,7% erst zum späteren Krankheitsverlauf auftraten (5 von 14 Patienten).

Bereits mehrere Publikationen unterschieden in der Definition der extramedullären Myelome zwischen paraskelletalen und nicht paraskelletalen Manifestationen.

Während Varettoni et al. in ihrer Arbeit die paraskelletalen Manifestationen in die Definition von extramedullären Myelommanifestationen miteinschlossen, beschränkten einige andere Arbeitsgruppen die Definition der extramedullären Myelomerkankung ausschließlich auf die klonale Plasmazellinfiltration in extramedullär-extraossären Lokalisationen (45, 48, 114). Pour et al. untersuchten in ihrer Arbeit u. a. klinisch-biologische Eigenschaften von Extramedullärmanifestationen bei Patienten mit rezidiviertem MM und zeigten interessanterweise, dass in der Rezidivsituation Patienten mit MM-EM mit knochenfernen Extramedullärmanifestationen eine deutlich schlechtere Prognose hatten als MM-EM Patienten mit paraskelletalen Extramedullärmanifestationen (115).

Dies deutet darauf hin, dass sich biologische Merkmale der Extramedullärmanifestationen abhängig von ihrer Lokalisation (paraskelletal versus nicht paraskelletal) unterscheiden könnten. Vor dem Hintergrund, dass die zitierte Untersuchung von der Arbeitsgruppe um Pour et al. nur Extramedullärmanifestationen bei rezidiviertem MM analysierte, stellt sich die Frage, ob sich paraskelletale und nicht-paraskelletale Extramedullärmanifestationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des MM in ihrer prognostischen Bedeutung unterscheiden. Batsukh et al. zeigten in der getrennten Analyse der beiden Lokalisationen der Extramedullärmanifestationen bei MM-EM zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein signifikant schlechteres 2-Jahres-Gesamtüberleben der Patienten mit Extramedullärmanifestationen ohne Knochenkontakt im Vergleich zu denen, die eine paraskelletale Manifestation aufwiesen (35,1% versus 52,6%, $p=0,033$) (116). Damit ergänzten sie die Forschungsergebnisse von Pour et. al und wiesen darauf hin, dass die Lokalisation der Extramedullärmanifestationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der MM-EM eine prognostische Bedeutung haben könnte.

Möglicherweise würde eine klare Einteilung der Patienten mit MM-EM nach Manifestationszeitpunkt (zur Erstdiagnose versus im Verlauf der Erkrankung) sowie nach Knochenkontakt der Extramedullärmanifestation (paraskelletal versus nicht paraskelletal), wie wir es in unserer Arbeit durchgeführt haben, die Analyse sowie die prognostische Einordnung dieser (Sub-)Gruppe zukünftig erleichtern.

4.2.3 Primär extramedullär-extraossäres Plasmozytom und solitär ossäres Plasmozytom

Diese Gruppe umfasste insgesamt 20 Patienten mit pEMP (n=13) sowie SOP (n=7). 60% der Patienten waren männlichen und 40% weiblichen Geschlechts. Das solitäre Plasmozytom betrifft ebenso wie andere Plasmazell dyskrasien insgesamt Männer häufiger als Frauen (60). In einer großen retrospektiven Studie analysierten Dores et. al solitär ossäre und extramedulläre Plasmozytome, die zwischen 1992 und 2005 diagnostiziert wurden und verzeichneten ebenfalls eine Dominanz von männlichen Patienten (117). Bei getrennter Betrachtung der pEMP/SOP zeigte sich auch in unserer Untersuchung das männliche Geschlecht in der Gruppe mit pEMP mit 69% in der Mehrheit (9 von 13 Patienten).

Weiterhin zeigten Dores et al., dass in der Gruppe der Patienten mit einem SOP Männer nahezu doppelt so häufig betroffen waren (117). Ein ähnliches Geschlechterverhältnis zeigten auch andere Studien für das solitär ossäre Plasmozytom (63, 69).

Hingegen zeigte sich innerhalb der Patienten mit SOP (n=7) in der vorliegenden Untersuchung das weibliche Geschlecht (57,1%) häufiger als das männliche Geschlecht (42,9%). Dies könnte jedoch auf die vergleichsweise kleine Gruppe zurückzuführen sein. In der untersuchten Patientengruppe mit pEMP/SOP lag der Altersmedian zum Zeitpunkt der Diagnose bei 61 Jahren (Spanne 19-79 Jahre) und damit in dem Bereich der Altersmediane, die sich in den Patientengruppen mit medullären MM sowie MM-EM ergaben (60 Jahre versus 63 Jahre). Hingegen wird in der Literatur das mediane Erkrankungsalter für das solitäre Plasmozytom bei 55 Jahren angegeben und liegt damit deutlich unter dem medianen Erkrankungsalter, welches in der Literatur für das medulläre MM sowie das MM-EM angegeben wird (60, 117).

In ihrer Arbeit beschrieben Galieni et al., dass 30% der Patienten mit pEMP/SOP unter 50 Jahre alt waren (68). In unserer Patientengruppe waren ein ähnlicher Anteil von 35% (7 von 20 Patienten) unter 50 Jahren.

Betrachtet man die Lokalisation der Plasmazellerkrankungen in dieser Patientengruppe, so befanden sich diese meist in der Kopf-Hals-Region (60%) (Abb.2.). Bei Patienten mit pEMP (n=13 von 20 Patienten, d. h. ohne SOP) zeigte sich sogar bei 12 von 13 Patienten (92%) eine Manifestation in der Kopf-Hals-Region. Dies stimmt mit den Ergebnissen der meisten Publikationen überein, die den Großteil der extramedullären Plasmozytome im Kopf- und Halsbereich beschreiben, insbesondere im Bereich der oberen Atemwege

einschließlich der Nasenhöhle, der Nasennebenhöhlen, des Oropharynx und des Kehlkopfes (68).

Auch bei eigenständiger Betrachtung der Patienten mit SOP (n=7) konnten wir ein mit der Literatur übereinstimmendes Lokalisationsmuster feststellen. Bei 3 von 7 Patienten (43%) ging die Plasmazellerkrankung von einem Brustwirbelkörper aus, bei einem Patienten war das Becken (14%) betroffen. Dies steht im Einklang mit den Beschreibungen von Dimopoulos et al., dass das solitäre Plasmozytom vor allem das Achsenskelett, insbesondere die Wirbelsäule, gefolgt von Rippen, Schädel und Beckenknochen betrifft (60).

4.2.4 Therapie

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Substanzen zur Therapie des MM zugelassen, die zu einer relevanten Verlängerung des Überlebens beitragen konnten. Hierzu gehören z. B. neuere PI (z. B. Carfilzomib, Ixazomib), IMiDs (Lenalidomid, Pomalidomid), CD38-Antikörper (z. B. Daratumumab, Isatuximab). Durch die Einführung von PI und IMiDs konnte das mediane Überleben deutlich verlängert werden (118). Der Einsatz neuer zellulärer Therapieverfahren (z. B. CAR-T Zellen) wird voraussichtlich zu einer weiteren Prognoseverbesserung des MM beitragen.

In aktueller Analyse erhielten 59% der Patienten mit einem MM mit und ohne Extramedullärmanifestation einen PI (38 von 64 auswertbaren Patienten), 41% erhielten einen IMiD (26 von 64 Patienten). Neuere Substanzen wie z. B. Daratumumab oder Elotuzumab wurden bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt nicht eingesetzt. Heutzutage erhalten die meisten transplantablen und nicht-transplantablen Patienten primär den CD38-Antikörper Daratumumab, in der Regel zusammen mit einem PI und/oder einem IMiD.

4.2.5 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

In der vorliegenden Studie zeigten Patienten mit MM-EM ein kürzeres progressionsfreies Überleben (16 Monate, 95%-KI 8-24 Monate) im Vergleich zu Patienten mit pEMP/SOP (34 Monate, 95%-KI 20-48 Monate) sowie Patienten mit ausschließlich medullärem/fokal-ossärem MM (20 Monate, 95%-KI 15-25 Monate) ($p=0,03$, Abb.10.). Diese Beobachtung entspricht den bisher publizierten Daten, dass Patienten mit MM-EM unabhängig vom Diagnosezeitpunkt der Extramedullärmanifestation eine ungünstige Prognose haben (55, 119).

In der eigenständigen Betrachtung unserer Patientengruppe mit pEMP/SOP hinsichtlich einer Krankheitsprogression im Sinne eines (Lokal-)Rezidivs oder einer systemischen Progression wurden 19 von 20 Patienten ausgewertet. Wir beobachteten, dass insgesamt 11 von 19 Patienten (55%) mit pEMP/SOP eine Krankheitsprogression entwickelten. Bei 4 von 11 Patienten (36%) wurde ein (Lokal-)Rezidiv des extramedullären Plasmozytoms und bei 7 von 11 Patienten (64%) eine systemische Progression beobachtet. Insgesamt 6 der 7 Patienten mit systemischer Progression entwickelten ein MM.

Wiederum hatten 5 von 6 Patienten (83%) mit Progression in ein MM initial ein SOP. Damit steht unsere Beobachtung, dass SOP, nicht aber primäre extramedulläre – extraossäre Plasmozytome häufig eine Progression in ein MM aufwiesen im Einklang mit publizierten Daten (120). Kilciksiz et al. gaben ein Progressionsrisiko eines SOP in ein MM von 65-84% in 10 Jahren und 65-100% in 15 Jahren an (66).

Hingegen werden in der Literatur für das pEMP Progressionsraten in MM von 10-15% beschrieben (65, 121). Entsprechend zeigte in der vorliegenden Untersuchung nur ein Patient mit pEMP eine systemische Progression in ein MM (1 von 13 Patienten, 7,7%).

Wir beobachteten zudem ein signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben in der Gruppe der Patienten mit pEMP (91 Monate, 95%-KI nicht angegeben) gegenüber Patienten mit SOP (32 Monate, 95%-KI 17-47 Monate) ($p=0,01$, Abb.11.).

Diese Beobachtung unterstützt publizierte Daten, dass das pEMP im Vergleich zum SOP einen deutlich günstigeren Verlauf aufweist und deutet auf biologische Differenzen zwischen den beiden Plasmozytomformen hin (67). Durch Strategien zur Therapieoptimierung könnte eine Prognoseverbesserung bei beiden Plasmazell-dyskrasien erreicht werden.

Im vorliegenden Kollektiv zeigten Patienten mit pEMP/ SOP ein Gesamtüberleben mit einer geschätzten 12-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 75%, welches mit veröffentlichten Daten überstimmt (66). Im Vergleich zeigte sich das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit pEMP/SOP zum Zeitpunkt der Erstdiagnose signifikant länger (nicht erreicht) im Vergleich zu MM-Patienten mit extramedullärer Erkrankung bei der Diagnosestellung (72 Monate) sowie ohne extramedulläre Myelomerkrankung zur Erstdiagnose (60 Monate, 95%-CI 14-106 Monate) ($p=0,01$, Abb.16.).

4.3 Antigenexpressionsprofile medullärer und extramedullärer Plasmazeldyskrasien

Die genauen Mechanismen, durch die die klonalen Plasmazellen das Knochenmark verlassen und unabhängig von der Knochenmarksmikroumgebung werden, sind nicht vollständig geklärt. Die lokale Interaktion zwischen monoklonalen Plasmazellen und dem Zytokinmilieu im Knochenmark scheint dabei die Grundlage der Pathogenese des MM darzustellen. Als möglicher Mechanismus der extramedullären Ausbreitung werden in der Literatur Veränderungen im Expressionsprofil von Oberflächenadhäsionsmolekülen durch klonale Plasmazellen diskutiert.

CD44

CD44 ist ein transmembranäres Protein, welches an verschiedenen zellulären Funktionen einschließlich der Vermittlung von Proliferation, Differenzierung, Migration, Angiogenese und Metastasierung von MM-Zellen beteiligt ist (71, 103).

Die Arbeitsgruppe um Teoh et al. zeigte bereits, dass Adhäsionsmoleküle eine wichtige Rolle bei der Ausbreitung und Wachstumsregulation des MM spielen, indem sie das „Homing“ zum Knochenmark und die Stromazellbindung vermitteln (122). Durch Splicingvariationen im Rahmen der Proteinbiosynthese können bis zu 20 CD44-Varianten entstehen, die sich durch unterschiedliche extrazelluläre Domänen auszeichnen. Bladé et al. postulierten, dass eine verminderte CD44-Expression durch klonale Plasmazellen für die extramedulläre Streuung beim MM mit verantwortlich sein könnte (50). Hingegen stellten andere Autoren fest, dass klonale Plasmazellen von extramedullären Myelommanifestationen im Vergleich zu klonalen Plasmazellen des Knochenmarks eine erhöhte Expression von CD44 (oder dessen Isoformen wie CD44v3 oder v6) aufweisen (71, 123, 124). In unseren immunhistochemischen Untersuchungen fanden wir signifikant höhere CD44-Expressionsintensitäten bei klonalen Plasmazellen, die von Extramedullärmanifestationen von Patienten mit MM stammten (90%) im Vergleich zu klonalen Plasmazellen beim klassischen medullären/fokal-ossären MM (33%) oder beim pEMP/SOP (27%).

Zusammengefasst bestätigten unsere Ergebnisse, dass eine verstärkte CD44-Expression eine wichtige Rolle bei der extramedullären Ausbreitung des MM spielen könnte. Eine mögliche Ursache für die hiervon abweichenden Forschungsergebnisse einiger Arbeitsgruppen mit Darstellung eines möglichen Zusammenhanges einer verminderten CD44-Expression und Auftreten von Extramedullärmanifestationen könnte

darin liegen, dass nur bestimmte Isoformen des CD44-Antigens eine Relevanz bei der extramedullären Streuung haben könnten und entsprechend hochreguliert werden, andere wiederum vermindert exprimiert werden könnten. Über die Bedeutung der CD44-Expression durch klonale Plasmazellen beim pEMP/SOP ist wenig bekannt. Unsere Beobachtung, dass die CD44-Expression durch klonale Plasmazellen vom pEMP/SOP deutlich geringer ist (27%) als bei klonalen Plasmazellen, die von Extramedullärmanifestationen von Patienten mit MM stammen (90%), unterstützt die Annahme, dass pEMP/SOP und Extramedullärmanifestationen beim MM trotz ihrer ähnlichen morphologischen Präsentation mit lokaler Infiltration von klonalen Plasmazellen zwei Entitäten mit unterschiedlichen Tumoreigenschaften darstellen. Die CD44 Expression scheint hierbei bei der Pathogenese des pEMP/SOP im Gegensatz zu extramedullären Streuung beim MM eine eher untergeordnete Rolle zu spielen.

Des Weiteren verglichen wir die CD44-Expressionsintensität zwischen Extramedullärmanifestationen mit paraskelletaler gegenüber nicht paraskelletaler Lokalisation. Bei paraskelletalen pEMP/SOP oder MM-EM zeigte sich häufiger eine moderate/starke CD44-Expression (82%) als bei klonalen Plasmazellen aus medullärem MM (33%) oder MM-EM/pEMP, die nicht an den Knochen angrenzen (44%). So lassen diese Beobachtungen annehmen, dass sich die Pathomechanismen der extramedullären Ausbreitung zwischen paraskelletalen und nicht paraskelletalen Manifestationen unterscheiden könnten.

Elsterer et al. beschrieben, dass die Expression der Isoform CD44v9 durch medulläre klonale Plasmazellen bei MM-Patienten mit fortgeschrittenem DSS, einem IgA-Serotyp sowie einer kürzeren Gesamtüberlebenszeit assoziiert ist (125). Die Autoren schlossen aus diesen Beobachtungen, dass CD44v9 einen prognostischen Parameter beim MM darstellen könnte. Auch in unserer Arbeit war eine Krankheitsprogression oder Tod häufiger bei Patienten mit moderater/starker CD44-Expression durch klonale Plasmazellen (23 von 24 Proben, 96%) im Vergleich zu denen mit geringer Expression oder Negativität (11 von 19 Proben, 58%) ($p=0,006$, Abb.12.). Eine signifikante Assoziation zwischen der CD44-Expressionsintensität mit einem IgA-Isotyp oder einem fortgeschrittenen Durie-Salmon-Stadium zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung nicht. In unserer Arbeit erfolgten jedoch keine Isoformuntersuchungen, so dass keine Aussage über das Verteilungsmuster sowie die Bedeutung von CD44-Isoformen getroffen werden kann.

Weiterhin wurde in der vorliegenden Untersuchung eine del(13q14) in einer ähnlichen Häufigkeit in Proben mit moderater/starker CD44-Expression (32%) wie in Proben mit schwacher CD44-Expressionsintensität oder CD44-Negativität (33%) beobachtet. Hingegen zeigte die Arbeitsgruppe um Liebisch et al. eine signifikante Korrelation zwischen del(13q14) und der CD44v6-Expression (124). Der Grund für diese Diskrepanz könnte darin liegen, dass in der vorliegenden Arbeit Standard-CD44 untersucht wurde und hauptsächlich extramedulläre Plasmazeldyskrasien eingeschlossen wurden, während Liebisch et al. Patienten mit MGUS, medulläres MM und Plasmazell-Leukämie untersuchten (124).

CD31

Es ist bekannt, dass CD31 antiapoptisch wirken und die Tumorgenese bei hämatologischen Malignomen fördern kann (102). Es wurde auch gezeigt, dass CD31 verstärkt auf der Oberfläche von hämatopoetischen und vaskulären Zellen solider Tumoren exprimiert wird (102). Weitere Untersuchungen bestätigten, dass CD31 auch durch klonale Plasmazellen exprimiert wird, die aus pEMP stammen (126, 127).

Bezüglich der CD31-Expression auf klonalen Plasmazellen von MM und MM-EM sind diskrepante Forschungsergebnisse vorzufinden. Interessanterweise wurde in einer Studie von einer vollständigen CD31-Negativität klonaler Plasmazellen sowohl beim klassischen medullärem MM als auch beim MM-EM berichtet, jedoch mit Nachweis von CD31 in extramedullären Plasmazytomen (126). Hingegen beschrieb eine andere Studie, dass 93% der Plasmazell-Myelome und 80% der plasmablastischen Varianten von MM CD31-positiv waren (127).

In der vorliegenden Arbeit fanden wir keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit einer moderaten/starken CD31-Expression durch klonale Plasmazellen zwischen Patienten mit medullärem/fokal-ossärem MM, MM-EM und pEMP/SOP. Es zeigte sich jedoch ein Trend schwächerer CD31-Expressionsintensitäten durch klonale Plasmazellen vom medullären/fokal-ossären MM über MM-EM zum pEMP/SOP (64% versus 40% versus 33% mit starker/moderater CD31 Expressionsintensität). Außerdem wiesen sowohl klassische medulläre/fokal-ossäre MM als auch extramedulläre paraskelletale Manifestationen bei MM-EM/pEMP oder SOP eine höhere CD31-Expressionsintensität auf als nicht paraskelletale Läsionen. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass die CD31-Expression ebenfalls eine wichtige Rolle bei der extramedullären Streuung klonaler Plasmazellen spielen könnte.

CXCR4

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich in den Proben aus Extramedullärmanifestationen vom MM (35% der Proben mit moderater/starker Expression) sowie von pEMP/SOP (21% der Proben mit moderater/starker Expression) eine deutlich geringere CXCR4-Expressionsintensität im Vergleich zu Proben aus klassischem medullärem/fokal-ossärem MM (45% der Proben mit moderater/starker Expression) (Abb.3.).

Die Bedeutung der CXCR4-Expression in der Pathogenese des MM wurde bereits in verschiedenen Untersuchungen erwähnt (100). So zeigten Aggarwal et al. in ihrer Arbeit eine Beteiligung von CXCR4 an der Expansion und Besiedlung von klonalen Plasmazellen im Knochen (128). Zudem lassen die Arbeiten von Al-Sayed et al. annehmen, dass die CXCR4/CXCL12-Achse an der Regulation von Ortszuständigkeit („Homing“), Adhäsion, Invasion, Migration und Mobilisierung von MM-Zellen aus dem Knochenmark beteiligt sein könnte (100).

Eine verminderte CXCR4-Expression durch klonale Plasmazellen wird als ein möglicher Mechanismus zur Schwächung der Verbindung zwischen klonalen Plasmazellen und dem Knochenmarkstroma diskutiert. Durch den Verlust dieses Adhäsionsrezeptors könnten sich die Plasmazellen der Kontrolle der Mikroumgebung entziehen und außerhalb des Knochenmarks streuen. Die Ergebnisse unserer Arbeit mit deutlich geringerer CXCR4-Expressionsintensität von klonalen Plasmazellen von Extramedullärmanifestationen von Patienten mit pEMP und MM-EM im Vergleich zu Patienten mit medullärem/fokal-ossärem MM unterstützen diese Annahme.

Weiterhin wird diese Hypothese u. a. durch präklinische Daten an Tiermodellen gestützt, die zeigen, dass CXCR4 und andere Chemokinrezeptoren bei extramedullärer Myelomerkrankung herunterreguliert werden (129) .

Weinstock et al. zeigten in ihrer Arbeit einen ähnlich hohen Prozentanteil an Proben von MM-EM (38,5%) mit moderater/starker CXCR4-Expression wie in unserer Untersuchung (35%) (47). Diese Arbeitsgruppe untersuchte eine mit unserer Patientengruppe vergleichbare Anzahl an Patientin mit MM-EM (n=55), wobei die immunhistochemischen Untersuchungen an 13 Proben aus Extramedullärmanifestationen durchgeführt wurden. Angaben zu unterschiedlichen Expressionsintensitäten des CXCR-4 wurden nicht gemacht.

Die Annahme, dass eine verminderte CXCR4-Expression ein möglicher Mechanismus zur Streuung klonaler Plasmazellen darstellen könnte, führt zu der Frage, ob in der

Pathogenese von pEMP/SOP CXCR-4 ebenfalls eine Rolle spielen könnte. In unserer Untersuchung zeigte sich in den Proben von pEMP/SOP (21%) im Vergleich zu Proben von klassisch medullärem/ossärem MM (45%) und MM-EM (35%) eine geringere CXCR4-Expressionsintensität.

In Zusammenschau zeigen diese Beobachtungen, dass eine verminderte CXCR4-Expression durch klonale Plasmazellen wahrscheinlich sowohl bei MM-EM als auch beim pEMP/SOP eine Rolle in der Regulation von Ortsständigkeit klonaler Plasmazellen spielen könnten. Die Unterschiede bezüglich der Expressionsintensitäten von CXCR4 zwischen den beiden letztgenannten Entitäten (MM-EM und pEMP/SOP) sollten in größeren Studien genauer untersucht werden, um die Bedeutung der CXCR4-Expression bei der Pathogenese der Extramedullärmanifestationen besser einordnen zu können.

CD81

Tohami et al. fanden in ihrer Arbeit Hinweise darauf, dass die Expression von CD81 die Migration und Invasion von klonalen Plasmazellen hemmt (130). Dies führt zu der Überlegung, dass die Veränderung bzw. Herunterregulation der CD81-Expression ebenfalls einen wichtigen Faktor bei der Streuung klonaler Plasmazellen außerhalb des Knochenmarks darstellen könnte. Paiva et al. unterstützten diese Annahme mit den Ergebnissen ihrer Arbeit, in der sie eine Herunterregulierung der CD81-Expression auf zirkulierenden Tumorzellen („circulating tumor cells“) im Vergleich zu medullären klonalen Plasmazellen beim MM zeigten (105). Luo et al. untersuchten die CD81-Expression mittels Immunhistochemie bei Patienten mit verschiedenen hämatologischen Malignomen, einschließlich Plasmazellerkrankungen (131). Hierbei waren nur 13% der Proben von Patienten mit medullärem Myelom, aber keine von 10 Proben von Patienten mit Plasmazelleukämie CD81-positiv. Von diesen Forschungsergebnissen ausgehend entsteht die Auffassung, dass auch klonale Plasmazellen von Extramedullärmanifestationen beim MM-EM im Vergleich zu klonalen Plasmazellen beim klassischen medullären/fokal-ossären MM eine Herunterregulation der CD81-Expression zeigen könnten. Über die CD81-Expression beim MM-EM oder pEMP/SOP ist jedoch wenig bekannt. In der vorliegenden Arbeit konnte im gesamten Patientenkollektiv keine CD81-Expression durch klonale Plasmazellen nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass dieser Marker eine eher untergeordnete Rolle in der Pathogenese bei MM-EM oder pEMP/SOP spielt.

4.4 Zytogenetische Eigenschaften medullärer und extramedullärer Plasmazeldyskrasien

Der komplexe Mechanismus der Tumorphagenese des MM ist bis heute nicht vollständig verstanden. Zytogenetische Veränderungen spielen neben anderen Faktoren vermutlich eine wesentliche Rolle in der Pathogenese dieser und anderer Plasmazellerkrankungen. Durch den vermehrten Einsatz von FISH, die u. a. aufgrund der geringen Proliferationsrate von Plasmazellen eine höhere Sensitivität als die konventionelle Zytogenetik zum Nachweis von Aberrationen aufweist, wurden bei der Mehrzahl der Patienten mit MM zytogenetische Aberrationen nachgewiesen.

Neben ihrer Bedeutung in der Tumorphagenese des MM wurde gezeigt, dass zytogenetische Anomalien auch für den Verlauf und die Prognose der Erkrankung von entscheidender Bedeutung sind (76).

Basierend auf den Befunden der konventionellen Zytogenetik und der FISH-Analysen konnten dabei verschiedene prognostische Gruppen beim MM stratifiziert werden. Im Allgemeinen gilt die hypodiploide Gruppe mit t(4;14) oder t(14;16) als Hochrisikogruppe, die sich durch eine ungünstige Prognose mit höherer Progressionsrate und kürzerem Überleben auszeichnet (132). Weiterhin ist bekannt, dass das Vorliegen einer del(17p13) mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (76). Hingegen gelten Patienten mit klonalen Plasmazellen, die eine hyperdiploiden Karyotyp aufweisen, als prognostisch günstige Gruppe (133).

Unter Anerkennung dieser prognostisch bedeutsamen zytogenetischen Aberrationen bezieht das revidierte internationale Staging-System (R-ISS) das Vorliegen einer t(4;14) und t(14;16) sowie der 17p-Deletion mit ein (34).

Die häufigste zytogenetische Aberration in der vorliegenden Arbeit war die 1q21-Amplifikation. Dabei wurde diese Aberration in zunehmender Häufigkeit in Proben von Patienten mit MM-EM (33%), mit klassischem medullären/fokal-ossären MM (44%) und mit pEMP/SOP (57%) nachgewiesen. Die hier nachgewiesene Frequenz einer 1q21-Amplifikation bei Patienten mit MM entspricht dabei den Angaben der meisten Publikationen, in denen die 1q21-Amplifikation zu den häufigsten zytogenetischen Anomalien beim medullären MM mit einer Häufigkeit von 30-50% gezählt wird (134, 135). Einige Untersuchungen haben bereits gezeigt, dass die 1q21-Amplifikation einen unabhängigen prognostischen Faktor für das Überleben der Patienten mit MM darstellt und prädiktiv für ein schlechteres progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) ist (135, 136). So zeigten Hanamura et al., dass 1q21-

Amplifikationen beim MM mit einem kürzeren Überleben nach einer Hochdosis-Chemotherapie assoziiert sind (98). Andere Autoren bestätigten, dass die 1q21-Amplifikation mit einem schlechten Überleben assoziiert ist, begründeten dies jedoch eher damit, dass 1q21-Amplifikationen häufig gemeinsam mit anderen prognostisch ungünstigen zytogenetischen Veränderungen wie t(4;14), del(17p13) und del(13q14) auftreten (106). In Übereinstimmung mit diesen Publikationen schloss die IMWG in ihren Empfehlungen zur Risikostratifizierung des MM das Fehlen eines Chromosom 1q21-Zugewinns zusätzlich zum Fehlen von del(17p13) und t(4;14) in die Definition einer Niedrigrisiko-Erkrankung ein (137).

Des Weiteren wurde eine Assoziation einer 1q21-Amplifikation mit einer extramedullären und zentralnervösen Beteiligung beim MM festgestellt (134). Biran et al. beschrieben in ihrer Arbeit einen aggressiven klinischen Verlauf von Patienten mit MM mit 1q21-Amplifikation, der nicht nur ein kurzes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, sondern auch das frühe Auftreten von extramedullärer Ausbreitung sowie Manifestationen im zentralen Nervensystem (ZNS) umfasste (134). Entgegen der Erwartung einer vergleichsweise höheren Frequenz zeigte sich in vorliegender Untersuchung in der MM-EM Gruppe mit 33% der Fälle die niedrigste Frequenz an 1q21-Amplifikation im Vergleich zu Patienten mit medullärem/fokal-ossärem MM (44%) und mit pEMP/SOP (57%). Eine mögliche Ursache könnte darin liegen, dass Untersuchungen in den aufgeführten Studien zum Vorliegen einer 1q21-Amplifikation sowohl an medullären als auch an extramedullären klonalen Plasmazellen durchgeführt wurden (z. B. Biran et al. untersuchten sowohl KM-Proben als auch EM-Proben).

Interessanterweise zeigte sich eine 1q21-Amplifikation bei der Analyse der Patienten mit MM-EM getrennt nach der Lokalisation der Extramedullärmanifestationen am häufigsten in der Gruppe der Patienten mit MM-EM mit disseminierten/verschiedenen Extramedullärmanifestationen mit und ohne Beteiligung des ZNS (3 von 6 Patienten, 50%) im Vergleich zu Patienten mit extramedullärer Ausbreitung im Bereich der Extremitäten (2 von 6 Patienten, 33%) und im Kopf-Hals-Bereich (1 von 6 Patienten, 17%). Betrachtet man die Gruppe der Patienten mit pEMP/SOP, so zeigt sich die 1q21-Amplifikation am häufigsten bei Patienten mit Extramedullärmanifestationen in der Kopf-Hals-Region (3 von 4 Patienten, 75%).

Eine isolierte ZNS-Lokalisation der Extramedullärmanifestation zeigte sich bei 4% der Patienten mit MM-EM (2 von 47 Patienten). Keiner der beiden Patienten zeigte in unserer Untersuchung eine 1q21-Amplifikation. In Zusammenschau mit den Beobachtungen von

Biran et al. könnte die hohe Frequenz an 1q21-Amplifikation bei Patienten mit disseminierten Extramedullärmanifestationen als Zeichen der Krankheitsprogression gedeutet werden.

Weiterhin zeigte die vorliegende Untersuchung ein signifikant häufigeres Vorliegen einer 1q21-Amplifikation bei Frauen im Vergleich zu Männern. Geschlechterspezifische Unterschiede in dem Vorliegen dieser Aberration bei Patienten mit MM sind in der Literatur nicht beschrieben.

Die höchste Frequenz an 1q21-Amplifikation zeigte sich in der Patientengruppe mit pEMP/SOP (57%). Diese blieb auch bei isolierter Analyse von Patienten mit pEMP (d. h. unter Ausschluss von Patienten mit SOP) bestehen, die ausschließlich durch Exzision/Resektion und/oder Bestrahlung behandelt wurden (4 von 5 Patienten, 80% mit 1q21-Amplifikation).

Außerdem zeigte sich eine signifikant höhere Frequenz von 1q21-Amplifikationen in Proben aus extramedullären, nicht paraskelattalen Manifestationen bei pEMP und MM-EM (64%) im Vergleich zu klonalen Plasmazellen aus SOP oder MM-EM/pEMP (9%), die an den Knochen angrenzten oder aus medullärem/fokal-ossärem MM stammten (44%) (Abb.9.). In der Literatur sind nur wenige Publikationen zu zytogenetischen Eigenschaften von pEMP/SOP zu finden. Bink et al. untersuchten mittels Interphasen-FISH-Analyse zytogenetische Eigenschaften von Extramedullärmanifestationen von 38 Patienten mit pEMP. Hierbei lagen chromosomale Zugewinne in pEMP häufig vor, mit Zugewinnen von Chromosomen 1, 3, 5, 8, 9 oder 11 in 82% (31 von 38) der untersuchten Proben. In 23,7% (9 von 38 Proben) lag ein Chromosom 1-Zugewinn vor (85).

Unsere Beobachtungen zeigen, dass 1q21-Amplifikationen nicht nur beim MM mit oder ohne extramedulläre Manifestationen, sondern auch beim pEMP/SOP häufig vorkommen und weisen auf eine mögliche enge Verwandtschaft der pEMP mit dem MM hin. In weiteren Untersuchungen sind die prognostischen Auswirkungen der 1q21-Amplifikation beim pEMP/SOP zu analysieren und ihre potentielle Beteiligung an der systemischen Krankheitsprogression vom pEMP/SOP zum MM zu überprüfen.

Als zweithäufigste zytogenetische Veränderung im Gesamtkollektiv wurde die Deletion 13q14 nachgewiesen (35% der analysierten Proben). Hiermit entspricht diese Häufigkeit den Angaben in der Literatur, die zwischen 30% bis 50% für del(13q14) beim MM liegen (19, 76, 138).

Während sich in unserer Patientengruppe mit MM und MM-EM eine ähnlich hohe Frequenz einer del(13q14) zeigte (40% und 38%), wurde in der Gruppe von Patienten mit pEMP/SOP in keiner der analysierten Proben eine del(13q14) nachgewiesen. Allerdings wurden in der vorliegenden Arbeit nur 3 von 20 Patienten mit EMP/SOP bezüglich der genannten zytogenetischen Veränderung untersucht, so dass die Aussagekraft hierzu begrenzt ist. Billecke et al. zeigten in ihrer Arbeit, in der sie zytogenetische Eigenschaften von Patienten mit paraskelletalen und nicht paraskelletalen MM-EM untersuchten, eine ähnlich hohe Häufigkeit einer del(13q14) in paraskelletalen (27%) und nicht paraskelletalen (35%) Extramedullärmanifestationen beim MM-EM (139). In der Gruppe der Patienten mit pEMP (n=6) wiesen sie in einer Probe (17%) eine del(13q14) nach.

Entgegen der früheren Annahme, dass die del(13q14) mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, zeigen neuere Arbeiten einen negativen prognostischen Wert der del(13q14) nur in Kombination mit anderen prognostisch ungünstigen zytogenetischen Aberrationen, wie t(4;14) oder del(17p13) (76). Während die del(13q14) beim MM sowie MM-EM häufig beobachtet wird, scheint sie in der Pathogenese des pEMP /SOP keine bzw. eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. Jedoch kann aufgrund der geringen Fallzahl der bisherigen Analysen keine endgültige Aussage über die Rolle der del(13q14) in der Pathogenese und Prognose der pEMP/SOP getroffen werden. Diese sollte in größeren Patientengruppen untersucht werden.

In unserer Arbeit zeigte sich bei klonalen Plasmazellen von MM-assoziierten Extramedullärmanifestationen eine deutlich höhere Häufigkeit einer del(17p13) (29%) im Vergleich zu Patienten mit medullärem/fokal-ossärem MM (11%) und Patienten mit pEMP/SOP (kein Nachweis einer del(17p13)). Bereits Billecke et al. berichteten eine ähnliche Inzidenz von del(17p13) bei Patienten mit MM-EM (32% in nicht paraskelletalen Extramedullärmanifestationen versus 27% in paraskelletalen Extramedullärmanifestationen) im Vergleich zu bereits publizierten Häufigkeitsangaben einer del(17p13) bei medullären klonalen Plasmazellen von MM-Patienten von 8-11% (76, 139, 140).

Zu beachten ist, dass 17p-Deletionen auch das TP53-Gen umfassen können. Einige Arbeiten zeigten, dass bei Deletion oder Mutation des zweiten Allels mit biallelischer TP53-Inaktivierung das Überleben der Patienten zusätzlich verschlechtert wird (141). Deng et al. zeigten eine höhere Häufigkeit einer del(17p13) (p53-Deletion) beim MM mit

Extramedullärmanifestationen zum Zeitpunkt der Diagnose im Vergleich zu Patienten mit MM ohne Extramedullärmanifestation (34,5% versus 11,9%, $p=0,037$) (82). Unsere Ergebnisse stehen damit im Einklang mit den genannten Forschungsergebnissen und deuten auf die Bedeutung der $del(17p13)$ in der Pathogenese und extramedullärer Streuung klonaler Plasmazellen beim MM-EM hin. Interessanterweise konnten wir bei 7 von 20 Patienten mit pEMP/SOP, bei denen 17p untersucht wurde, in keiner Probe diese Aberration nachweisen. Billecke et al. fanden in ihrem kleinem Patientenkollektiv mit 6 Patienten mit EMP bei einem Patienten (17%) eine $del(17p13)$. Aufgrund der geringen Fallzahl ist auch bezüglich dieser Aberration keine endgültige Aussage bezüglich ihrer Rolle beim pEMP/SOP zu machen.

Bei der Untersuchung der C-MYC-Amplifikation in unserem Patientenkollektiv wurde eine unterschiedliche Häufigkeitsverteilung in den drei Patientengruppen dargestellt.

Während eine C-MYC-Amplifikation am häufigsten in der Gruppe mit MM-EM nachzuweisen war (30%), wurde sie in der MM-Gruppe nur in 11% der Patienten identifiziert. Billecke et al. berichteten von einer ähnlich hohen Häufigkeit einer C-MYC-Amplifikation durch klonale Plasmazellen bei Patienten mit MM-EM (28%). Weiterhin wiesen sie diese zytogenetische Veränderung deutlich seltener in paraskelletalen MM-EM als in nicht paraskelletalen MM-EM nach.

Auch in unserer Untersuchung wurde bei getrennter Betrachtung der paraskelletalen gegenüber nicht paraskelletalen Extramedullärmanifestationen des MM-EM beobachtet, dass eine C-MYC-Amplifikation bei Patienten mit paraskelletalen Manifestationen (20%) deutlich seltener vorlag als bei Patienten mit nicht paraskelletalen MM-EM (28,6%) (Abb.9.). In der Patientengruppe mit pEMP/SOP wurde bei einem von 9 untersuchten Patienten (11%) eine C-MYC-Amplifikation nachgewiesen. Billecke et al. wiesen in ihrer bereits mehrfach zitierten Arbeit keine C-MYC-Amplifikation bei Patienten mit pEMP nach. Auch unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahlen mit pEMP/SOP sowohl in unserer als auch in der genannten Arbeit von Billecke et al. ($n=6$) zeigte sich verglichen mit der Gruppe mit MM-EM ein deutlicher Unterschied in der C-MYC- Amplifikation.

Während sich der Patientenanteil mit pEMP/SOP mit einer C-MYC-Amplifikation auch in unserer Arbeit bei 11% zeigte, stellten wir in der Gruppe der Patienten mit MM-EM in 30% eine C-MYC-Amplifikation fest (Abb.7.). In der Arbeit von Billecke et. zeigten 18% der Patienten mit paraskelletaler Manifestation des MM-EM diese Aberration (139).

Dieser Unterschied weist möglicherweise auf das Vorliegen von genetischen Unterschieden zwischen pEMP und MM-EM hin und könnte als eine der möglichen Ursachen der unterschiedlichen Prognose zwischen pEMP/SOP und MM-EM diskutiert werden.

Eine C-MYC-Amplifikation zeigte sich zudem signifikant ($p=0,03$) häufiger bei Patienten mit del(17p13) (4 von 7 Patienten, 57%) als bei Patienten ohne diese Aberration (4 von 29 Patienten, 14%). Bereits mehrere Publikationen berichteten von der Assoziation einer C-MYC-Überexpression beim MM mit einer schlechten Prognose für den Krankheitsverlauf. Nach Nabuyoshi et al., der bereits 1991 einen aggressiven Krankheitsverlauf durch eine C-MYC-Überexpression bedingte höhere Proliferationsrate der klonalen Plasmazellen postulierte, zeigten weitere Arbeitsgruppen eine Assoziation einer C-MYC-Amplifikation beim MM mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf und einem möglichen negativen prognostischen Einfluss auf das Überleben (142, 143). Hinsichtlich eines möglichen Zusammenhanges zwischen C-MYC-Amplifikation und del(17p13) wurden in der Literatur keine Untersuchungen gefunden.

Weitere Untersuchungen zur Inzidenz der C-MYC-Amplifikation bei den verschiedenen Plasmazeldyskrasien wären wünschenswert, um die prognostische Relevanz dieser Aberration genauer zu bestimmen.

In unserem Patientenkollektiv wurde in 29% der Proben eine IgH-Translokation nachgewiesen. In der Literatur werden für das MM höhere Frequenzen von bis zu 50% angegeben (18). IgH-Translokationen sind meist primäre genetische Ereignisse, können möglicherweise aber auch sekundär im Krankheitsverlauf auftreten (19). Hierbei ist zu beachten, dass Proben des vorliegenden Patientenkollektives ausschließlich auf die drei IgH-Translokationen t(4;14), t(11;14) und t(14;16) untersucht wurden.

Dabei wurde eine t(4;14) in 3 von 28 Proben (11%) im Gesamtkollektiv nachgewiesen. Im Vergleich zeigte sich eine t(11;14) in 3 von 31 Proben (10%). Die t(14;16) wurde hingegen in keiner der untersuchten Proben gefunden.

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung der t(4;14) in den verschiedenen Patientengruppen, so zeigte sich diese zytogenetische Aberration bei 1 von 9 Patienten mit MM (11%). Dies entspricht den bisher publizierten Angaben (76, 138). Die t(4;14) wird in der Literatur als die zweithäufigste rekurrente Translokation beim MM mit einer Inzidenz von 10-15% angegeben (19, 144).

In der Gruppe der Patienten mit MM-EM zeigte sich eine ähnliche Häufigkeit der t(4;14) von 13% (2 von 16 Patienten) wie bei medullärem/fokal-ossärem MM (11%). Hingegen zeigten Billecke et al. eine deutlich höhere Frequenz einer t(4;14) in der Gruppe der MM-EM (37% in nicht paraskelletalen MM-EM sowie 17% in paraskelletalen MM-EM) und deutete dies als Zeichen eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums (139). Eine mögliche Ursache für unsere von der Literatur abweichenden Ergebnisse könnte darin liegen, dass nur eine kleine Patientenzahl innerhalb der Gruppe mit MM-EM (16 von 49 Patienten) auf t(4;14) untersucht wurde.

Rasche et al. untersuchten 24 Patienten mit MM und Auftreten einer Extramedullärmanifestation in der Rezidivsituation und zeigten eine höhere Frequenz an t(4;14) im Vergleich zu medullärem MM auf (52% versus 15%) (145). Eine separate Untersuchung der t(4;14)-Häufigkeit in Abhängigkeit des Manifestationszeitpunktes des MM-EM erfolgte in der vorliegenden Arbeit nicht. In unserer Patientengruppe mit pEMP/SOP wurde in keiner Probe eine t(4;14) nachgewiesen werden. Bink et al. stellten in zytogenetischen Untersuchungen beim pEMP in 16% (6 von 38 Patienten) eine t(4;14) fest, deuteten diese jedoch als allgemein häufige genetische Aberration bei Plasmazeldyskrasien, da sie neben MGUS und MM auch bei der AL -Amyloidose zu finden ist (85, 146).

Auch die Häufigkeit einer t(11;14) von 14% in unserer Patientengruppe mit MM ist im Einklang mit publizierten Angaben, in denen diese Translokation in 15-25% der Patienten nachgewiesen wurde (19). In der Gruppe mit MM-EM zeigte sich in 6% eine t(11;14). Shin et al. zeigten in ihrer Arbeit hingegen in 14,9% der MM-EM Patienten eine t(11;14) (147). In unserem Kollektiv wurde beim pEMP/SOP in einer Probe eine t(11;14) (17%) nachgewiesen, wobei diese Probe aus einem SOP stammte. Die Arbeitsgruppe um Bink et al. wiesen in zytogenetischen Untersuchungen von EMP-Proben keine t(11;14) nach und postulierten, dass das Vorliegen dieser Translokation einen entscheidenden genetischen Unterschied zwischen EMP und MM-EM darstellen könnte.

So ist es zu diskutieren, ob die SOP-Probe in unserer Untersuchung, bei der eine t(11;14) nachgewiesen wurde, zum Zeitpunkt der zytogenetischen Untersuchung bereits systemisch progredient war.

In keiner der untersuchten Proben des Gesamtkollektivs konnten wir eine t(14;16) beobachten. Dies passt gut zu der Tatsache, dass die in der Literatur beschriebene Frequenz der t(14;16) < 10% beträgt (19, 78, 148).

Zusammenfassend kann auf der Grundlage der vorliegenden Arbeit sowie der vorgestellten Publikationen angenommen werden, dass sich molekulare Eigenschaften von klonalen Plasmazellen von extramedullären Myelommanifestationen deutlich vom klassischem medullären/fokal-ossären MM unterscheidet. Hierbei zeigte sich insbesondere eine höhere Häufigkeit von zytogenetischen Veränderungen, die mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind, wie z. B. del(17p13), del(13q14) und Zugewinn der 1q21-Region (88, 145). Diese Unterschiede im Muster zytogenetischer Aberrationen unterstreichen die Theorie, dass die extramedulläre Myelommanifestation nicht nur als lokale Gewebsinfiltration des MM zu betrachten ist, sondern vielmehr eine Erkrankung darstellt, die sich durch bestimmte Veränderungen der Tumorbilogie auszeichnet und sich durch diese deutlich vom klassischen medullären/fokal-ossären MM abgrenzt. Darüber hinaus galt es die Frage zu beantworten, inwiefern zytogenetische Gemeinsamkeiten zwischen Extramedullärmanifestationen von MM-EM und pEMP/SOP bestehen. Trotz einer großen Anzahl an Forschungsarbeiten zu primär extramedullären Plasmozytomen finden sich nur wenige Studien in der Literatur, die (zyto-)genetische und phänotypische Eigenschaften von klassischem MM, MM-EM und pEMP verglichen haben (139, 149).

4.5 Limitationen

Im Folgenden erfolgt die Diskussion der vorliegenden Arbeit unter methodischen Gesichtspunkten.

In der vorliegenden Arbeit wurden in einer retrospektiven Vergleichsuntersuchung die klinisch-biologischen Charakteristika von Patienten mit MM, MM-EM und pEMP/SOP erfasst. Hierbei lag ein Schwerpunkt auf der Bestimmung von zytogenetischen und immunhistochemischen Eigenschaften dieser Plasmazellerkrankungen. Hierzu wurden die klinischen Daten der Patienten aus der Krankengeschichte retrospektiv erfasst. Im Allgemeinen bietet diese retrospektive Datenerhebung einen großen Vorteil im Hinblick auf die schnelle Datenverfügbarkeit. Jedoch geht dies auch mit einigen Limitationen einher. An dieser Stelle sei auf die generellen Einschränkungen und auf die wissenschaftstheoretischen Nachteile von retrospektiven Studien hingewiesen (150). Ergebnisse einer retrospektiven Analyse können lediglich Hinweise auf kausale Zusammenhänge geben, diese jedoch nicht beweisen (151). Somit haben die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit keinen beweisenden Charakter, können aber als Ausgangspunkt für weitere konfirmatorische Studien dienen. Des Weiteren weist die vorliegende Arbeit

weitere Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Hierbei handelt es sich in erster Linie um die Qualität des Datensatzes sowie die Fallzahl der untersuchten Patientengruppen. Bis auf die Patientendaten, die von den kooperierenden Kliniken erfasst wurden, wurden die Daten aus den papierbasierten und elektronischen Patientenakten durch die Promovendin extrahiert und in eine Datenbank eingepflegt. Die zugewiesenen Daten wurden nach Durchsicht ebenfalls durch die Promovendin in die Datenbank eingefügt. Die Erhebung von Patientendaten aus vorhandenen Patientenakten und deren Dokumentation und Zusammenstellung in einer Datenbank ist anfällig für (Übertragungs-)Fehler und Unvollständigkeiten, die trotz mehrfacher sorgfältiger Durchsicht nicht vollständig vermieden werden können. In dieser Arbeit handelt es sich dabei insbesondere um Unvollständigkeiten hinsichtlich der klinischen Parameter sowie Ergebnisse diagnostischer Untersuchungen, so dass einige Parameter nicht bei allen Patienten erhoben werden konnten. Aufgrund unvollständiger Daten könnte es zu einer falschen Bewertung z. B. hinsichtlich des Zusammenhanges von klinischen Daten und biologischer Eigenschaften kommen. Auch eine fehlerhafte Beurteilung der untersuchten Patientengruppen im Vergleich ist möglich. Außerdem ist bei der Bestimmung klinisch-chemischer Laborparameter stets eine mögliche Beeinflussung durch andere Faktoren wie beispielsweise, Begleiterkrankungen (z. B. Niereninsuffizienz) oder eine Medikamenteneinnahme zu berücksichtigen.

Des Weiteren ist anzuführen, dass bei der Datenerhebung das Krankheitsstadium nach ISS nicht systematisch miterfasst wurde. Mittels ISS können die Patienten anhand von einfach erfassbaren, objektiven sowie reproduzierbaren Parametern in prognostische Gruppen unterteilt werden. Das DSS beruht hingegen auf der Höhe und der Art des monoklonalen Proteins, des Hämoglobins, der Serum-Kalziumkonzentration und der Anzahl von Knochenläsionen, wobei die subjektiv-radiologische Einschätzung der Knochenläsionen einen Nachteil dieses Klassifikationssystems darstellt.

Die untersuchte Patientengruppe von insgesamt 87 Patienten mit 18 Patienten mit ausschließlich medullärer/fokal-ossärer Manifestation zu allen Untersuchungszeitpunkten, 49 Patienten mit MM-EM sowie 20 Patienten mit pEMP/SOP erscheint zunächst als kleines Patientenkollektiv. Trotz der geringen Fallzahl spiegeln sich klinisch-epidemiologische Angaben zu Geschlechterverteilung und Alter der untersuchten Plasmazeldyskrasien aus Vergleichsstudien in dem untersuchten Kollektiv gut wider. Angesichts der geringen Inzidenz der untersuchten Plasmazeldyskrasien stellt das untersuchte Patientenkollektiv trotz der geringen Fallzahl eine mit ähnlichen

Publikationen vergleichbare Gruppengröße dar. Unter Berücksichtigung der eingeschränkten statistischen Aussagekraft aufgrund der geringen Patientenzahl sollten die vorgelegten Analysen in größeren Patientenkollektiven untersucht werden.

Des Weiteren ist zu beachten, dass im Rahmen dieser retrospektiven Datenanalyse die Auswahl des Patientenkollektives vorwiegend nach Verfügbarkeit von Gewebe aus extramedullären Manifestationen erfolgte. Bei niedriger Inzidenz der untersuchten Entitäten war zur Zusammenstellung der Patientengruppen ein langer Untersuchungszeitraum notwendig. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Rekrutierung der Patientendaten über einen Zeitraum von 19 Jahren (1994-2013). In diesem Zeitraum kam es zu einigen Neuerungen hinsichtlich der Krankheitsdefinition, Diagnostik sowie Therapie der betrachteten Entitäten. So wurden die Diagnosekriterien der IMWG 2014 überarbeitet sowie neue Kategorien mit Subgruppendefinitionen wie das „Plasmozytom mit minimaler Knochenmarkinfiltration“ eingeführt (31). Des Weiteren wurde das Vorliegen mehrerer umschriebener Plasmazellinfiltrate ohne medulläre Infiltration in der IMWG-Klassifikation von 2003 noch als „Multiple Solitary Plasmocytoma (MSP)“ bezeichnet (12). In der überarbeiteten IMWG-Klassifikation von 2014 wird dieses Infiltrationsmuster hingegen dem MM zugeordnet (31).

Außerdem kam es durch technische Fortschritte, z. B. die Labordiagnostik und die Bildgebung betreffend, zur Weiterentwicklung der Diagnostik bei Plasmazeldyskrasien. Bildgebende Verfahren wie CT, MRT und PET weisen eine wesentliche höhere Sensitivität in der Erfassung ossärer und extraossärer Veränderungen bei Plasmazeldyskrasien auf. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass in vorliegender Untersuchung z. B. das Durie-Salmon-Stadium oder das Vorliegen (weiterer) ossärer und nicht-ossärer Plasmazellinfiltrationen bei Patienten, bei denen diese Verfahren nicht zum Einsatz kamen, unterschätzt wurden.

Des Weiteren wurden in den letzten Jahren zahlreiche neue Substanzen zur Therapie des MM zugelassen, die zu einer relevanten Verlängerung des Überlebens beitragen konnten.

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

In der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse wurden klinisch-biologische Eigenschaften von insgesamt 87 Patienten mit klassischem medullärem/fokal-ossärem MM, MM-EM und pEMP/SOP vergleichend untersucht.

Das extramedulläre Myelom ist eine seltene, aber klinisch bedeutsame Manifestation des MM, die sich hinsichtlich des klinischen Verlaufs sowie immunphänotypischer und zytogenetischer Merkmale von dem klassischen medullären/fokal-ossärem MM zu unterscheiden scheint. In unserer retrospektiven Vergleichsstudie fanden wir signifikant höhere CD44-Expressionsintensitäten an klonalen Plasmazellen aus Proben von MM-EM Patienten im Vergleich zu denen aus Proben von Patienten mit medullärem/fokal-ossärem MM oder mit pEMP/SOP. Außerdem zeigten sich bei Patienten mit MM-EM im Vergleich zu Patienten mit medullärem/fokal-ossärem MM und pEMP/SOP eine höhere Frequenz von zytogenetischen Veränderungen, die mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind, wie z. B. del(17p13), del(13q14) und Amplifikation der 1q21-Region (88, 145).

Diese Differenzen unterstreichen die Theorie, dass Extramedullärmanifestationen bei MM-EM nicht mit medullären Manifestationen des MM gleichzusetzen sind und verleiten zu der Annahme, dass diese immunphänotypischen und zytogenetischen Veränderungen eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der extramedullären Dissemination spielen könnten. Es sind prospektive Analysen an größeren Patientenkollektiven notwendig, um zu untersuchen, ob diese zytogenetischen oder immunphänotypischen Merkmale kausal für die Entwicklung der MM-EM und den damit verbundenen aggressiven klinischen Verlauf sind. Durch das bessere Verständnis der pathogenen Mechanismen wären eine genauere prognostische Risikostratifizierung sowie Anpassung des therapeutischen Vorgehens möglich.

Weiterhin ist bekannt, dass das MM und das MM-EM sich hinsichtlich Klinik und Prognose deutlich vom pEMP unterscheiden. Rein morphologisch sind diese Entitäten jedoch nur schwer voneinander abzugrenzen, so dass sich hieraus die Frage ergibt, inwiefern eine molekularbiologische Unterscheidung dieser Entitäten möglich ist.

In der vorliegenden Untersuchung konnten wir zeigen, dass die 1q21-Amplifikation bei Patienten mit pEMP/SOP (57%) deutlich häufiger vorkommt als bei Patienten mit MM-EM (33%) oder medullärem/fokal-ossärem MM (44%). Einige zytogenetische Veränderungen wie del(17p13), t(4;14) und t(14;16) konnten in der Patientengruppe mit pEMP/SOP nicht nachgewiesen werden.

Zusammengefasst deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass EMP und MM verwandte, aber klinisch, phänotypisch und zyto-genetisch unterschiedliche Entitäten sind.

Des Weiteren zeigte sich bei der getrennten Analyse der Extramedullärmanifestationen bei pEMP/SOP und MM-EM in Bezug auf Knochenkontakt, dass klonale Plasmazellen aus paraskelletalen Extramedullärmanifestation bei SOP oder MM-EM/pEMP häufiger eine moderate/starke CD44-Expression zeigten als klonale Plasmazellen aus medullärem/knöchernem MM oder MM-EM/pEMP, die nicht an den Knochen angrenzten. Außerdem wiesen sowohl medulläre/fokal-ossäre als auch extramedulläre paraskelletale Manifestationen eine höhere CD31-Expressionsintensität auf als nicht paraskelletale Läsionen. In Zusammenschau lassen diese Beobachtungen annehmen, dass sich die Pathomechanismen der extramedullären Ausbreitung zwischen paraskelletalen und nicht paraskelletalen Manifestationen unterscheiden könnten.

Möglicherweise könnte eine Differenzierung der Extramedullärmanifestationen hinsichtlich ihrer Lokalisation (mit versus ohne Knochenkontakt) die Charakterisierung und prognostische Einordnung dieser (Sub-)Gruppe zukünftig erleichtern.

Ausblick

Um klinisch-biologische sowie molekulargenetische Unterschiede zwischen den verschiedenen Plasmazell-dyskrasien genauer definieren zu können, sollten prospektive Untersuchungen mit regelhaftem Einsatz moderner bildgebender Verfahren wie CT, MRT, PET-CT sowie neuer molekulargenetischer Techniken mit Möglichkeit der DNA-Sequenzierung, wie mittels „next generation sequencing“ durchgeführt werden. In der Literatur sind bereits einige Arbeiten zur Erfassung und Charakterisierung von zirkulierenden Tumorzellen beim MM vorzufinden (152).

Die Untersuchung verschiedener extramedullärer Manifestationen zu definierten Zeitpunkten im Erkrankungsverlauf könnte dabei helfen, die inter- und intraindividuelle Heterogenität genetischer und phänotypischer Eigenschaften dieser Erkrankungen besser zu erfassen und die prognostisch relevanten Risikofaktoren frühzeitig zu erkennen. Die Umsetzung dieser theoretischen Erkenntnisse in der Entwicklung neuer Therapieverfahren sowie Optimierung bereits existierender Therapieverfahren mit Bezug auf das extramedulläre Myelom sollte einen Schwerpunkt der künftigen Forschung darstellen.

ANHANG

- I. Tabelle: Patienten mit primär extramedullärem Plasmozytom/solitär ossärem Plasmozytom**
- II. Tabelle: Patienten mit Multiplem Myelom (ausschließlich medullär/fokal-ossär zu allen Untersuchungszeitpunkten)**
- III. Tabelle: Patienten mit Multiplem Myelom und Extramedullärmanifestation (MM-EM) zur Erstdiagnose**
- IV. Tabelle: Patienten mit Multiplem Myelom (ausschließlich medullär zur Diagnose, extramedullär im Verlauf)**

TABELLE I. Patienten mit primär extramedullärem Plasmozytom/solitär ossärem Plasmozytom (zur Erstdiagnose)

Patientennummer	Geschlecht	Alter zur ED	pEMP versus SOP	Lokalisationen	Primärtherapie	Progression/ Rezidiv (ggf. Lokalisation)	Therapie nach Progress/Rezidiv	PFS	OS
4	männlich	62	SOP	BWK	OP, RT	Progression in MM	VAD, CAD, ASZT, VD	8-	86-
6	männlich	59	pEMP	Tonsille, Nasenhaupthöhle	OP	Lokalrezidiv	n. b.	7-	7+
8	männlich	19	pEMP	Lymphknoten, Tonsille	RT	Progression in plasmoblastisches NHL	CHOP	12-	16-
12	männlich	60	SOP	Hüfte (keine genauere Angabe)	RT	Progression in MM	VAD	1-	3+
29	weiblich	64	pEMP	Gaumen	OP, RT	n. z.	n. z.	63+	63+
30	männlich	67	pEMP	Hals	OP	n. z.	n. z.	66+	66+
31	männlich	48	pEMP	Rachen, Nasopharynx	OP	n. z.	n. z.	21+	21+
32	männlich	70	pEMP	Larynx	OP	Lokalrezidiv	OP	32-	73+
33	weiblich	33	pEMP	Nasenmuschel	OP	n. z.	n. z.	n. b.	n. b.
34	männlich	55	pEMP	Kieferhöhle	RT	Progression in MM	Bortezomib, pegyliertes liposomales, Doxorubicin, ASZT, RT	12-	41+
35	weiblich	61	pEMP	Pharynx	OP	n. z.	n. z.	36+	36+
36	männlich	36	pEMP	Nasengang	OP	Lokalrezidiv Nasenmuschel	n. b.	91-	107+
39	weiblich	66	pEMP	Pharynx, Mamma	OP, RT	Lokalrezidiv, Orbita, Mamma, Nase	n. b.	6-	152+
40	weiblich	69	SOP	Wirbelkörper	OP	n. z.	n. z.	32+	32+
46	männlich	75	pEMP	Nasennebenhöhle, Nasenhaupthöhle	RT, OP	n.z.	Exzision, Adriamycin, Dexamethason im Verlauf (kein Progress beschrieben)	62+	62+
52	männlich	76	pEMP	Lymphknoten zervikal	OP, RT	n. z.	n. z.	3+	7+
53	männlich	73	SOP	Rippe	OP, RT	n. z.	n. z.	3+	3+
57	weiblich	34	SOP	ossäres Plasmozytom (keine genaue Angabe)	OP, RT	Progression in MM	VCD, IEV, ASZT	41-	65+
60	weiblich	37	SOP	Scapula	RT	Progression in MM	IEV, VCD, ASZT	34-	98+

79	weiblich	42	SOP	Becken	RT	Progression in MM	VD, Bendamustin	26-	50+
----	----------	----	-----	--------	----	-------------------	-----------------	-----	-----

ASZT autologe Stammzelltransplantation; *BWK* Brustwirbelkörper; *CAD* Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason; *CHOP* Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon; *ED* Erstdiagnose; *pEMP* primär extramedulläres Plasmocytom; *IEV* Ifosfamid, Epirubicin, Etoposid; *MM* Multiples Myelom; *n. b.* nicht bekannt; *NHL* Non-Hodgkin-Lymphom; *n.z.* nicht zutreffend; *OP* operative Entfernung/Exzision; *OS* Gesamtüberleben in Monaten ("overall survival"); *PFS* progressionsfreies Überleben in Monaten ("progressionfree survival"); *RT* Radiotherapie; *SOP* solitär ossäres Plasmocytom; *VAD* Vincristin, Adriamycin, Dexamethason; *VCD* Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason; *VD* Bortezomib, Dexamethason
PFS „-“ Progression/Rezidiv/Tod; *PFS* „+“ lebend und kein Progress/Rezidiv/Tod zum letzten Beobachtungszeitpunkt; *OS* „-“ Tod; *OS* „+“ lebend zum letzten Beobachtungszeitpunkt

TABELLE II. Patienten mit Multiplem Myelom (ausschließlich medullär/fokal-ossär zu allen Untersuchungszeitpunkten)

Patientennummer	Geschlecht	Alter zur ED	Lokalisationen	Therapie	PFS	OS
18	weiblich	65	KM	n.b.	51-	56-
20	männlich	58	LWK 5	RT, CLAD, MP	26-	79+
23	männlich	45	Femurkopf	RT, CAD, ASZT	60-	60-
26	männlich	78	BWK 1	MP, MPT, RD, Bendamustin, VD, RT	22-	46+
27	weiblich	59	4. Rippe rechts	RT, PAD	45+	45+
28	männlich	63	KM	Dexamethason, ASZT, VD	45-	51+
37	männlich	62	KM	BSC (Therapie abgelehnt)	n.b.	13-
38	weiblich	65	LWK 5	MP, RT, Bendamustin	34+	33+
41	weiblich	65	KM	MP, VD, Lenalidomid, RT	25-	79-
42	männlich	89	Humerusschaft	RT, MP, Cyclophosphamid, VD	14-	30-
43	männlich	50	Wirbelkörper	CAD, Thalidomid, VAD, ASZT, VD	24-	63+
47	weiblich	79	Humerusschaft	MP, TD, VD, RT	37-	44-
69	weiblich	61	LWK 1	CAD, ASZT, Thalidomid, Cyclophosphamid	33-	33-
70	männlich	52	Wirbelkörper	VAD, CAD, ASZT, Bendamustin	18-	19-
71	weiblich	47	KM	Adriamycin, Dexamethason, ASZT, RD, VD, allo-SZT	18-	37-
73	männlich	44	Humerusschaft	TAD, RD, VD	4-	56+
76	männlich	54	BWK 8/9	RT, VAD, CAD, ASZT, VD, RD	36-	72+
78	männlich	49	Knochenstanze	AD, ASZT, BCD, RD, allo-SZT	14-	70+

AD Adriamycin, Dexamethason ASZT autologe Stammzelltransplantation; *allo-SZT* allogene Stammzelltransplantation; BCD Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason; BSC best supportive care; BWK Brustwirbelkörper; CAD Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason; CLAD Cyclophosphamide, liposomales Doxorubicin, Dexamethason; ED Zeitpunkt der Erstdiagose; KM Knochenmark; LWK Lendenwirbelkörper; MPT Melphalan, Prednison, Thalidomid; MP Melphalan, Prednison; OP Operative Entfernung; OS Gesamtüberleben in Monaten ("overall survival"); PAD Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason; PFS progressionsfreies Überleben in Monaten ("progressionfree survival"); RF Raumforderung; RT Radiotherapie; RD Revlimid® (Lenalidomid), Dexamethason; TAD Thalidomid, Doxorubicin, Dexamethason; TD Thalidomid, Prednison; VAD Vincristin, Adriamycin, Dexamethason; VD Velcade® (Bortezomib), Dexamethason; PFS „-“ Progression/Rezidiv/Tod; PFS „+“ lebend und kein Progress/Rezidiv/Tod zum letzten Beobachtungszeitpunkt; OS „-“ Tod; OS „+“ lebend zum letzten Beobachtungszeitpunkt

TABELLE III: Multiples Myelom mit Extramedullärmanifestation (MM-EM) zur Erstdiagnose

Patientennummer	Geschlecht	Alter zur ED	Lokalisationen von Extramedullärmanifestationen	Therapie	PFS	OS
1	männlich	73	Raumforderung Clivus	RT	n.b.	n.b.
2	männlich	56	Tumor Unterbauch rechts	RAD, IEV, ASZT	6-	15+
3	weiblich	65	zerebral rechts frontal	OP, RT, VMP	40-	48+
5	männlich	59	RF mit Weichteilbeteiligung am Sternum	PAD, RT, CAD, ASZT	7-	7-
7	männlich	64	Infiltration M. psoas, M. iliacus, Os sacrum	RT, CAD, ASZT	46+	46+
10	männlich	60	RF Schädelkalotte, Haut, Lymphknoten, Oberbauch, Schädelkalotte links parietal	VAD, ASZT, Vincristin, Cyclophosphamid, RT	2-	4+
19	männlich	68	BWK 11 mit paravertebraler Weichteilmanifestation („MSP“ nach IMWG 2003*)	Cyclophosphamid, ASZT, VD, RT	n. b.	62+
21	männlich	50	Orbita bis intrakraniell, paravertebral, Lymphknoten	VCD, ASZT, Allo-SZT	12-	12-
22	männlich	55	Leber, RF ossär	RT, VID, ASZT, VD	31-	42+
24	weiblich	57	RF an BWK 12, Leber, Lymphknoten zervikal	CAD, ASZT	42-	51+
48	männlich	50	Pankreas	VCD, Cisplatin, Etoposid, ASZT, allo-SZT, CED	1-	12-
49	männlich	66	Leber	VCD, RD, Bendamustin, ASZT, allo-SZT	16-	44-
55	weiblich	53	RF Becken, Axilla, Pleura	RT	1+	1+
56	männlich	67	paratracheale RF	VCD, IEV, ASZT	7-	13-
74	weiblich	70	RF Rippen, Thoraxwand, Unterschenkel rechts, intraoral	RT, MP	17-	22+
75	männlich	66	intraspinale Wachstum, BWK 7	RT, VD, ASZT	6+	6+
83	n.b.	60	BWK, Kutis	VCD, ASZT, VD, RD, DCEP, PAD, PD, KD	24-	72-
84	n.b.	66	Paravertebral	VCD, ASZT, RD, allo-SZT	24-	36-
85	männlich	73	RF Clivus	RT	n.b.	n.b.
86	weiblich	68	ZNS, Wirbelsäule	OP, RT	40-	48+
87	n.b.	71	Leber parenchymatös	n.b.	11-	24-

* „multiples solitäres Plasmoytom“ nach den Diagnosekriterien der „International Myeloma Working Group“ (IMWG) 2003

AD Adriamycin, Dexamethason; *ASZT* autologe Stammzelltransplantation; *allo SZT* allogene Stammzelltransplantation; *BCD* Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason; *BSC* best supportive care; *BWK* Brustwirbelkörper; *CAD* Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason; *CLAD* Cyclophosphamide, liposomales Doxorubicin, Dexamethason; *DCEP* Dexamethason, Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin *ED* Zeitpunkt der Erstdiagnose; *IEV* Ifosfamid, Epirubicin, Etoposid; *KD* Carfilzomib, Dexamethason; *KM* Knochenmark; *LWK* Lendenwirbelkörper; *M* Musculus, *MP* Melphalan, Prednisolon; *MPT* Melphalan, Prednison, Thalidomid; *n.b.* nicht bekannt; *OP* operative Entfernung; *OS* Gesamtüberleben in Monaten ("overall survival"); *PAD* Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason; *PD* Pomalidomid, Dexamethason; *PFS* progressionsfreies Überleben in Monaten ("progressionfree survival"); *RAD* Revlimid® (Lenalidomid), Adriamycin, Dexamethason; *RF* Raumforderung; *RT* Radiotherapie; *RD* Revlimid® (Lenalidomid), Dexamethason; *TAD* Thalidomid, Doxorubicin, Dexamethason; *TD* Thalidomid, Prednisolon; *VAD* Vincristin, Adriamycin, Dexamethason; *VCD* Velcade® (Bortezomib), Cyclophosphamid, Dexamethason; *VD* Velcade® (Bortezomib), Dexamethason; *VID* Vincristin, Idarubicin, Dexamethason; *VMP* Velcade® (Bortezomib), Melphalan, Prednison, *PFS* „-“ Progression/Rezidiv/Tod; *PFS* „+“ lebend und kein Progress/Rezidiv/Tod zum letzten Follow-up; *OS* „-“ Tod; *OS* „+“ lebend zum letzten Follow-up

Tabelle IV: Patienten mit Multiplem Myelom (ausschließlich medullär zur Diagnose, extramedullär im Verlauf)

Patienten-nummer	Geschlecht	Alter zur ED	Lokalisation der Extramedullärmanifestation	Therapie	PFS	OS
9	weiblich	52	Glandula submandibularis, submandibuläre RF	PAD, ASZT, RD, RT	38-	86-
11	weiblich	70	Douglas, Pleura, Kutis	CAD, ASZT	36-	39-
13	männlich	51	Skrotum, Kopfhaut	VAD, MP, ASZT, RD, allo-SZT, VD	24-	116-
14	männlich	52	Leber, Oberarm	CAD, Cylophosphamid, ASZT, allo-SZT, RT	56-	106+
15	weiblich	62	Kutis supraklavikulär und proximaler Oberschenkel, Hinterkopf, Oberlid rechts, Clavicula	MP, CLAD, RT, Thalidomid	12-	18+
16	männlich	84	Femur, Lymphknoten, Leber, Nebenniere, paravertebrale Weichteile	RT	1-	13+
17	männlich	63	Kutis, Weichteile an der Rippe	MP, CLAD	19-	74+
25	weiblich	56	RF Oberarm	PAD, CAD, ASZT, VRD, Thalidomid, liposomales Antrazyklin, RT	19-	33-
44	weiblich	68	Kopfschwarte rechts parietal, zerebrale Herde beidseits frontal mit Weichteiltumor beidseits präsakral und iliakal, Schädelkalotte frontal	MP, CLAD, RT	35-	38+
45	männlich	64	Kutis	CHOP, IEV, VAD, RT	9-	9+
50	n.b.	n.b.	extramedullär (keine nähere Angabe)	n.b.	n.b.	n.b.
51	männlich	59	präsakrale RF, RF Sternum	Lenalidomid, Bortezomib, ASZT, RT, RAD	6-	28-
54	männlich	70	RF OS sacrum, Kutis	Thalidomid, RD, IEV, ASZT, RT, VD, Bendamustin, RAD	11-	42+
58	männlich	49	M. psoas	VCD, IEV, ASZT, VD, RAD, Allo-SZT	20-	36-
59	männlich	68	Weichteil-RF an BWK 8	MPT, RT, VD, RAD	5-	31+
61	weiblich	65	axillärer Lymphknoten	RT, VCD	12+	12+
62	weiblich	63	Schädel, Pleura, M. psoas, buccale RF	TD, IEV, ASZT, RT, VD, liposomales Antrazyklin	13-	19+
63	männlich	68	Schädelkalotte, meningeal, subkutane RF	VMP, RT, RD	20-	43-
64	männlich	68	Leber, Pleura	MP, VAD, RT	9-	43-
65	männlich	68	Leber	CLAD, MP, ASZT	17-	27-

66	männlich	40	Nasennebenhöhle, Subkutis, Intestinum, Magen und Kiefer	CVAP, ASZT, allo-SZT, VD, RD, Bendamustin	33- 95-
67	männlich	52	Weichteilmanifestation Oberschenkel, Clavicula	VCD, CAD, ASZT, VCD, Bendamustin	9- 19-
68	männlich	68	Pleura	CLAD, ASZT, RT	7- 25-
72	männlich	56	Femur	CLAD, ASZT, VAD, Bendamustin, RD, VD, Thalidomid	58- 98-
77	männlich	61	RF mediastinal, paravertebral BWK 4, parasternal	Dexamethason, VD, ASZT, RT	17- 20+
80	weiblich	57	Mediastinale RF	PAD, CAD, ASZT	9- 9-
81	männlich	64	Orbita, Schulter, Unterkiefer links	RT, MP, VD, RD	12- 204+
82	weiblich	50	Muskelinfiltrate, Thoraxinfiltrat; zervikaler Lymphknoten	RT, MP, Bendamustin, VD, PAD, ICE	48- 127+

AD Adriamycin, Dexamethason; ASZT autologe Stammzelltransplantation; allo SZT allogene Stammzelltransplantation; BCD Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason; BSC best supportive care; BWK Brustwirbelkörper; CAD Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason; CHOP Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon; CLAD Cyclophosphamid, liposomales Doxorubicin, Dexamethason; CVAP Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; DCEP Dexamethason, Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin; ED Zeitpunkt der Erstdiagnose; ICE Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; IEV Ifosfamid, Epirubicin, Etoposid; KD Carfilzomib, Dexamethason; KM Knochenmark; LWK Lendenwirbelkörper; M Musculus, MP Melphalan, Prednisolon; MPT Melphalan, Prednison, Thalidomid; n.b. nicht bekannt; OP Operative Entfernung; OS Gesamtüberleben in Monaten ("overall survival"); PAD Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason; PD Pomalidomid, Dexamethason; PFS progressionsfreies Überleben in Monaten ("progressionfree survival"); RAD Revlimid® (Lenalidomid), Adriamycin, Dexamethason; RF Raumforderung; RT Radiotherapie; RD Revlimid® (Lenalidomid), Dexamethason; TAD Thalidomid, Doxorubicin, Dexamethason; TD Thalidomid, Prednisolon; VAD Vincristin, Adriamycin, Dexamethason; VCD Velcade® (Bortezomib), Cyclophosphamid, Dexamethason; VD Velcade® (Bortezomib), Dexamethason; VID Vincristin, Idarubicin, Dexamethason; VMP Velcade® (Bortezomib), Melphalan, Prednison; VRD Velcade® (Bortezomib), Revlimid® (Lenalidomid), Dexamethason; PFS „-“ Progression/Rezidiv/Tod; PFS „+“ lebend und kein Progress/Rezidiv/Tod zum letzten Beobachtungszeitpunkt; OS „-“ Tod; OS „+“ lebend zum letzten Beobachtungszeitpunkt

LITERATURVERZEICHNIS

1. Sawyer JR, Waldron JA, Jagannath S, Barlogie B. Cytogenetic findings in 200 patients with multiple myeloma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1995;82(1):41-9.
2. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21-33.
3. Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium; with cases. *Med Chir Trans.* 1844;27:435-98.8.
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood.* 2008;111(6):2962-72.
5. v. Rustizky J. Multiples Myelom. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie.* 1873;3(1):162-72.
6. Ribatti D. A historical perspective on milestones in multiple myeloma research. *European Journal of Haematology.* 2018;100(3):221-8.
7. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(27-28):470-6.
8. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. (12. Ausgabe)2020:130-3. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergaengliche_ausgaben/fruehere_ausgaben_node.html. (Zugriffsdatum: 21. April 2022).
9. Engelhardt R, Mertelsmann R. Das rote Buch: Hämatologie und internistische Onkologie;[mit 145 Therapie-Protokollen]: ecomed-Storck GmbH; 2010.
10. Landgren O, Linet MS, McMaster ML, Gridley G, Hemminki K, Goldin LR. Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: a population-based case-control study. *Int J Cancer.* 2006;118(12):3095-8.
11. Wallin A, Larsson SC. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer.* 2011;47(11):1606-15.
12. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121(5):749-57.
13. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood.* 1998;91(1):3-21.
14. Bianchi G, Ghobrial IM. Biological and Clinical Implications of Clonal Heterogeneity and Clonal Evolution in Multiple Myeloma. *Curr Cancer Ther Rev.* 2014;10(2):70-9.
15. Jung D, Giallourakis C, Mostoslavsky R, Alt FW. Mechanism and control of V(D)J recombination at the immunoglobulin heavy chain locus. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:541-70.
16. Stavnezer J, Schrader CE. IgH chain class switch recombination: mechanism and regulation. *J Immunol.* 2014;193(11):5370-8.
17. Chng WJ, Glebov O, Bergsagel PL, Kuehl WM. Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007;20(4):571-96.

18. Cardona-Benavides IJ, de Ramón C, Gutiérrez NC. Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Cells*. 2021;10(2):336.
19. Schmidt-Hieber M, Gutiérrez ML, Pérez-Andrés M, Paiva B, Rasillo A, Tabernero MD, Sayagués JM, Lopez A, Bárcena P, Sanchez ML, Gutiérrez NC, San Miguel JF, Orfao A. Cytogenetic profiles in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a study in highly purified aberrant plasma cells. *Haematologica*. 2013;98(2):279-87.
20. Bianchi G, Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3049-58.
21. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(3):175-87.
22. Vacca A, Ria R, Ribatti D, Semeraro F, Djonov V, Di Raimondo F, Dammacco F. A paracrine loop in the vascular endothelial growth factor pathway triggers tumor angiogenesis and growth in multiple myeloma. *Haematologica*. 2003;88(2):176-85.
23. Friese CR, Abel GA, Magazu LS, Neville BA, Richardson LC, Earle CC. Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(3):392-400.
24. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther*. 2007;9 Suppl 1:S4.
25. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2004;2(4):233-41.
26. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22(8):1485-93.
27. Mahmood S, Palladini G, Sanchowala V, Wechalekar A. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2014;99(2):209-21.
28. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*. 2009;49(8):1211-25.
29. Hillengass J, Mouloupoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J, Hielscher T, Drake M, Rajkumar SV, Oestergaard B, Abildgaard N, Hinge M, Plesner T, Suehara Y, Matsue K, Withofs N, Caers J, Waage A, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Lentzsch S, Durie B, Terpos E. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J*. 2017;7(8):e599.
30. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, Kamphuis MH, Raijmakers PG, Pieters-van den Bos IC, Heggelman BG, Nievelstein RJ, Otten RH, van Lammeren-Venema D, Zijlstra JM, Arens AI, de Rooy JW, Hoekstra OS, Raymakers R, Sonneveld P, Ostelo RW, Zweegman S. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol*. 2013;162(1):50-61.
31. 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. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48.

32. 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(15):3412-20.

33. Durie BG, 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(3):842-54.

34. 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.

35. Pulte D, Jansen L, Castro FA, Emrich K, Katalinic A, Holleczek B, Brenner H. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. *Br J Haematol.* 2015;171(2):189-96.

36. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, Di Raimondo F, Crippa C, Zamagni E, Palumbo A, Offidani M, Corradini P, Narni F, Spadano A, Pescosta N, Deliliers GL, Ledda A, Cellini C, Caravita T, Tosi P, Baccarani M. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet.* 2010;376(9758):2075-85.

37. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, Hulin C, Facon T, Casassus P, Michallet M, Maisonneuve H, Benboubker L, Maloisel F, Petillon MO, Webb I, Mathiot C, Moreau P. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4621-9.

38. Kropff M, Liebisch P, Knop S, Weisel K, Wand H, Gann CN, Berdel WE, Einsele H. DSMM XI study: dose definition for intravenous cyclophosphamide in combination with bortezomib/dexamethasone for remission induction in patients with newly diagnosed myeloma. *Ann Hematol.* 2009;88(11):1125-30.

39. Dhakal B, Vesole DH, Hari PN. Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: is there a future? *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(4):492-500.

40. Wörmann B, Driessen C, Einsele H. Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom. Stand: Mai 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/guideline/html/index.html> (Zugriffsdatum: 30. April 2022).

41. Attal M, Palumbo A, Holstein SA, Lauwers-Cances V, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, Anderson KC, Caillot D, Magarotto V, Moreau P, Marit G, Yu Z, McCarthy PL. Lenalidomide (LEN) maintenance (MNTC) after high-dose melphalan and autologous

- stem cell transplant (ASCT) in multiple myeloma (MM): A meta-analysis (MA) of overall survival (OS). *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15_suppl): 8001-8001.
42. Bladé J, Rosiñol L, Fernández de Larrea C. How I treat relapsed myeloma. *Blood*. 2015;125(10):1532-40.
43. Goldschmidt H. Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason beim Rezidiv des multiplen Myeloms. *InFo Onkologie*. 2015;18(5):14-5.
44. Oriol A. Multiple myeloma with extramedullary disease. *Adv Ther*. 2011;28 Suppl 7:1-6.
45. Touzeau C, Moreau P. How I treat extramedullary myeloma. *Blood*. 2016;127(8):971-6.
46. Zhao Y, Wang Q. 18F-FDG PET/CT of extramedullary disease in newly diagnosed multiple myeloma: imaging findings and its correlation with clinical indicators and outcome. *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61(supplement 1):135.
47. Weinstock M, Aljawai Y, Morgan EA, Laubach J, Gannon M, Roccaro AM, Varga C, Mitsiades CS, Paba-Prada C, Schlossman R, Munshi N, Anderson KC, Richardson PP, Weller E, Ghobrial IM. Incidence and clinical features of extramedullary multiple myeloma in patients who underwent stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2015;169(6):851-8.
48. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol*. 2010;21(2):325-30.
49. Bhutani M, Foureau DM, Atrash S, Voorhees PM, Usmani SZ. Extramedullary multiple myeloma. *Leukemia*. 2020;34(1):1-20.
50. Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, Cibeira MT, Jiménez R, Powles R. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3805-12.
51. Lonial S, Boise LH, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma. *Blood*. 2015;126(13):1536-43.
52. Laura R, Cibeira MT, Uriburu C, Yantorno S, Salamero O, Bladé J, Montserrat E. Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2006;76(5):405-8.
53. Raanani P, Shpilberg O, Ben-Bassat I. Extramedullary disease and targeted therapies for hematological malignancies--is the association real? *Ann Oncol*. 2007;18(1):7-12.
54. Short KD, Rajkumar SV, Larson D, Buadi F, Hayman S, Dispenzieri A, Gertz M, Kumar S, Mikhael J, Roy V, Kyle RA, Lacy MQ. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia*. 2011;25(6):906-8.
55. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, Alsayed Y, Waheed S, Haider S, Restrepo A, Van Rhee F, Crowley J, Barlogie B. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica*. 2012;97(11):1761-7.
56. Beksac M, Seval GC, Kanellias N, Coriu D, Rosiñol L, Ozet G, Goranova-Marinova V, Unal A, Bila J, Ozsan H, Ivanaj A, Balić LI, Kastritis E, Bladé J, Dimopoulos MA. A real

world multicenter retrospective study on extramedullary disease from Balkan Myeloma Study Group and Barcelona University: analysis of parameters that improve outcome. *Haematologica*. 2020;105(1):201-8.

57. Tian C, Wang L, Wu L, Zhu L, Xu W, Ye Z, Zhao Z, Wang Y, Zhang Y. Clinical characteristics and prognosis of multiple myeloma with bone-related extramedullary disease at diagnosis. *Biosci Rep*. 2018;38(3).

58. Hill QA, Rawstron AC, de Tute RM, Owen RG. Outcome prediction in plasmacytoma of bone: a risk model utilizing bone marrow flow cytometry and light-chain analysis. *Blood*. 2014;124(8):1296-9.

59. Paiva B, Chandia M, Vidriales MB, Colado E, Caballero-Velázquez T, Escalante F, Garcia de Coca A, Montes MC, Garcia-Sanz R, Ocio EM, Mateos MV, San Miguel JF. Multiparameter flow cytometry for staging of solitary bone plasmacytoma: new criteria for risk of progression to myeloma. *Blood*. 2014;124(8):1300-3.

60. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood*. 2000;96(6):2037-44.

61. Pham A, Mahindra A. Solitary Plasmacytoma: a Review of Diagnosis and Management. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2019;14(2):63-9.

62. Dimopoulos MA, Kiamouris C, Moulopoulos LA. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999;13(6):1249-57.

63. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, Belkacémi Y, Bolla M, Dinçbas FO, Landmann C, Castelain B, Buijsen J, Curschmann J, Kadish SP, Kowalczyk A, Anacak Y, Hammer J, Nguyen TD, Studer G, Cooper R, Sengöz M, Scandolaro L, Zouhair A. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(1):210-7.

64. Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, Kremer M, Spiess JC, Schratzenstaller B, Arnold W. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer*. 1999;85(11):2305-14.

65. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol*. 2004;124(6):717-26.

66. Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:895765.

67. Finsinger P, Grammatico S, Chisini M, Piciocchi A, Foà R, Petrucci MT. Clinical features and prognostic factors in solitary plasmacytoma. *Br J Haematol*. 2016;172(4):554-60.

68. Galieni P, Cavo M, Pulsoni A, Avvisati G, Bigazzi C, Neri S, Caliceti U, Benni M, Ronconi S, Lauria F. Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma. *Haematologica*. 2000;85(1):47-51.

69. Knobel D, Zouhair A, Tsang RW, Poortmans P, Belkacémi Y, Bolla M, Oner FD, Landmann C, Castelain B, Ozsahin M. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer*. 2006;6:118.

70. Vande Broek I, Vanderkerken K, Van Camp B, Van Riet I. Extravasation and homing mechanisms in multiple myeloma. *Clin Exp Metastasis*. 2008;25(4):325-34.
71. Dahl IM, Rasmussen T, Kauric G, Husebekk A. Differential expression of CD56 and CD44 in the evolution of extramedullary myeloma. *Br J Haematol*. 2002;116(2):273-7.
72. Schmidt-Hieber M, Pérez-Andrés M, Paiva B, Flores-Montero J, Perez JJ, Gutierrez NC, Vidriales MB, Matarraz S, San Miguel JF, Orfao A. CD117 expression in gammopathies is associated with an altered maturation of the myeloid and lymphoid hematopoietic cell compartments and favorable disease features. *Haematologica*. 2011;96(2):328-32.
73. Mateo G, Montalbán MA, Vidriales MB, Lahuerta JJ, Mateos MV, Gutiérrez N, Rosiñol L, Montejano L, Bladé J, Martínez R, de la Rubia J, Diaz-Mediavilla J, Sureda A, Ribera JM, Ojanguren JM, de Arriba F, Palomera L, Terol MJ, Orfao A, San Miguel JF. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2737-44.
74. Paiva B, Pérez-Andrés M, Vidriales MB, Almeida J, de las Heras N, Mateos MV, López-Corral L, Gutiérrez NC, Blanco J, Oriol A, Hernández MT, de Arriba F, de Coca AG, Terol MJ, de la Rubia J, González Y, Martín A, Sureda A, Schmidt-Hieber M, Schmitz A, Johnsen HE, Lahuerta JJ, Bladé J, San-Miguel JF, Orfao A, on behalf of the GEMPCsg, the Myeloma Stem Cell N. Competition between clonal plasma cells and normal cells for potentially overlapping bone marrow niches is associated with a progressively altered cellular distribution in MGUS vs myeloma. *Leukemia*. 2011;25(4):697-706.
75. Azab AK, Hu J, Quang P, Azab F, Pitsillides C, Awwad R, Thompson B, Maiso P, Sun JD, Hart CP, Roccaro AM, Sacco A, Ngo HT, Lin CP, Kung AL, Carrasco RD, Vanderkerken K, Ghobrial IM. Hypoxia promotes dissemination of multiple myeloma through acquisition of epithelial to mesenchymal transition-like features. *Blood*. 2012;119(24):5782-94.
76. 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, Guillemin 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 Myélome. *Blood*. 2007;109(8):3489-95.
77. Chng WJ, Kumar S, Vanwier S, Ahmann G, Price-Troska T, Henderson K, Chung TH, Kim S, Mulligan G, Bryant B, Carpten J, Gertz M, Rajkumar SV, Lacy M, Dispenzieri A, Kyle R, Greipp P, Bergsagel PL, Fonseca R. Molecular dissection of hyperdiploid multiple myeloma by gene expression profiling. *Cancer Res*. 2007;67(7):2982-9.
78. Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA, Dewald GW, Van Ness B, Van Wier SA, Henderson KJ, Bailey RJ, Greipp PR. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*. 2003;101(11):4569-75.
79. Fonseca R, Harrington D, Oken MM, Dewald GW, Bailey RJ, Van Wier SA, Henderson KJ, Blood EA, Rajkumar SV, Kay NE, Van Ness B, Greipp PR. Biological and prognostic significance of interphase fluorescence in situ hybridization detection of

chromosome 13 abnormalities (delta13) in multiple myeloma: an eastern cooperative oncology group study. *Cancer Res.* 2002;62(3):715-20.

80. Hassan H, Szalat R. Genetic Predictors of Mortality in Patients with Multiple Myeloma. *Appl Clin Genet.* 2021;14:241-54.

81. Sheth N, Yeung J, Chang H. p53 nuclear accumulation is associated with extramedullary progression of multiple myeloma. *Leuk Res.* 2009;33(10):1357-60.

82. Deng S, Xu Y, An G, Sui W, Zou D, Zhao Y, Qi J, Li F, Hao M, Qiu L. Features of extramedullary disease of multiple myeloma: high frequency of p53 deletion and poor survival: a retrospective single-center study of 834 cases. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15(5):286-91.

83. Wang SY, Hao HL, Deng K, Li Y, Cheng ZY, Lv C, Liu ZM, Yang J, Pan L. Expression levels of phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN) and focal adhesion kinase in patients with multiple myeloma and their relationship to clinical stage and extramedullary infiltration. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(6):1162-8.

84. Rasmussen T, Kuehl M, Lodahl M, Johnsen HE, Dahl IM. Possible roles for activating RAS mutations in the MGUS to MM transition and in the intramedullary to extramedullary transition in some plasma cell tumors. *Blood.* 2005;105(1):317-23.

85. Bink K, Haralambieva E, Kremer M, Ott G, Beham-Schmid C, de Leval L, Peh SC, Laeng HR, Jütting U, Hutzler P, Quintanilla-Martinez L, Fend F. Primary extramedullary plasmacytoma: similarities with and differences from multiple myeloma revealed by interphase cytogenetics. *Haematologica.* 2008;93(4):623-6.

86. Lakshman A, Painuly U, Rajkumar SV, Ketterling RP, Kapoor P, Greipp PT, Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi FK, Lacy MQ, Dingli D, Fonder AL, Hayman SR, Hobbs MA, Gonsalves WI, Hwa YL, Leung N, Go RS, Lin Y, Kourelis TV, Warsame R, Lust JA, Russell SJ, Zeldenrust SR, Kyle RA, Kumar SK. Impact of acquired del(17p) in multiple myeloma. *Blood Adv.* 2019;3(13):1930-8.

87. Avet-Loiseau H, Soulier J, Fermand JP, Yakoub-Agha I, Attal M, Hulin C, Garderet L, Belhadj K, Dorvaux V, Minvielle S, Moreau P. Impact of high-risk cytogenetics and prior therapy on outcomes in patients with advanced relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexaméthasone. *Leukemia.* 2010;24(3):623-8.

88. Qu X, Chen L, Qiu H, Lu H, Wu H, Qiu H, Liu P, Guo R, Li J. Extramedullary manifestation in multiple myeloma bears high incidence of poor cytogenetic aberration and novel agents resistance. *Biomed Res Int.* 2015;2015:787809.

89. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, Bracy D, Mattox S, Vesole DH, Naucke S, Sawyer JR. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood.* 1995;86(11):4250-6.

90. Dewald GW, Therneau T, Larson D, Lee YK, Fink S, Smoley S, Paternoster S, Adeyinka A, Ketterling R, Van Dyke DL, Fonseca R, Kyle R. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood.* 2005;106(10):3553-8.

91. Baudino TA, McKay C, Pendeville-Samain H, Nilsson JA, Maclean KH, White EL, Davis AC, Ihle JN, Cleveland JL. c-Myc is essential for vasculogenesis and angiogenesis during development and tumor progression. *Genes Dev.* 2002;16(19):2530-43.
92. Walker BA, Wardell CP, Brioli A, Boyle E, Kaiser MF, Begum DB, Dahir NB, Johnson DC, Ross FM, Davies FE, Morgan GJ. Translocations at 8q24 juxtapose MYC with genes that harbor superenhancers resulting in overexpression and poor prognosis in myeloma patients. *Blood Cancer J.* 2014;4(3):e191.
93. Chesi M, Nardini E, Brents LA, Schröck E, Ried T, Kuehl WM, Bergsagel PL. Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet.* 1997;16(3):260-4.
94. Moreau P, Facon T, Leleu X, Morineau N, Huyghe P, Harousseau JL, Bataille R, Avet-Loiseau H. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood.* 2002;100(5):1579-83.
95. Avet-Loiseau H, Malard F, Campion L, Magrangeas F, Sebban C, Lioure B, Decaux O, Lamy T, Legros L, Fuzibet JG, Michallet M, Corront B, Lenain P, Hulin C, Mathiot C, Attal M, Facon T, Harousseau JL, Minvielle S, Moreau P. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? *Blood.* 2011;117(6):2009-11.
96. Chesi M, Bergsagel PL, Brents LA, Smith CM, Gerhard DS, Kuehl WM. Dysregulation of cyclin D1 by translocation into an IgH gamma switch region in two multiple myeloma cell lines. *Blood.* 1996;88(2):674-81.
97. Fonseca R, Blood EA, Oken MM, Kyle RA, 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):3735-41.
98. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, Zhan F, Santra M, Sawyer JR, Hollmig K, Zangarri M, Pineda-Roman M, van Rhee F, Cavallo F, Burington B, Crowley J, Tricot G, Barlogie B, Shaughnessy JD, Jr. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood.* 2006;108(5):1724-32.
99. Chatterjee S, Behnam Azad B, Nimmagadda S. The intricate role of CXCR4 in cancer. *Adv Cancer Res.* 2014;124:31-82.
100. Alsayed Y, Ngo H, Runnels J, Leleu X, Singha UK, Pitsillides CM, Spencer JA, Kimlinger T, Ghobrial JM, Jia X, Lu G, Timm M, Kumar A, Côté D, Veilleux I, Hedin KE, Roodman GD, Witzig TE, Kung AL, Hideshima T, Anderson KC, Lin CP, Ghobrial IM. Mechanisms of regulation of CXCR4/SDF-1 (CXCL12)-dependent migration and homing in multiple myeloma. *Blood.* 2007;109(7):2708-17.
101. Paiva B, Pérez-Andrés M, Vídriales MB, Almeida J, de las Heras N, Mateos MV, López-Corral L, Gutiérrez NC, Blanco J, Oriol A, Hernández MT, de Arriba F, de Coca AG, Terol MJ, de la Rubia J, González Y, Martín A, Sureda A, Schmidt-Hieber M, Schmitz A, Johnsen HE, Lahuerta JJ, Bladé J, San-Miguel JF, Orfao A. Competition between clonal plasma cells and normal cells for potentially overlapping bone marrow niches is

associated with a progressively altered cellular distribution in MGUS vs myeloma. *Leukemia*. 2011;25(4):697-706.

102. Bergom C, Gao C, Newman PJ. Mechanisms of PECAM-1-mediated cytoprotection and implications for cancer cell survival. *Leuk Lymphoma*. 2005;46(10):1409-21.

103. Goodison S, Urquidi V, Tarin D. CD44 cell adhesion molecules. *Mol Pathol*. 1999;52(4):189-96.

104. Levy S. Function of the tetraspanin molecule CD81 in B and T cells. *Immunol Res*. 2014;58(2-3):179-85.

105. Paiva B, Gutiérrez NC, Chen X, Vídriales MB, Montalbán M, Rosiñol L, Oriol A, Martínez-López J, Mateos MV, López-Corral L, Díaz-Rodríguez E, Pérez JJ, Fernández-Redondo E, de Arriba F, Palomera L, Bengoechea E, Terol MJ, de Paz R, Martín A, Hernández J, Orfao A, Lahuerta JJ, Bladé J, Pandiella A, Miguel JF. Clinical significance of CD81 expression by clonal plasma cells in high-risk smoldering and symptomatic multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2012;26(8):1862-9.

106. Fonseca R, Van Wier SA, Chng WJ, Ketterling R, Lacy MQ, Dispenzieri A, Bergsagel PL, Rajkumar SV, Greipp PR, Litzow MR, Price-Troska T, Henderson KJ, Ahmann GJ, Gertz MA. Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma. *Leukemia*. 2006;20(11):2034-40.

107. Lang G. Immunhistochemie. In: *Histotechnik: Praxislehrbuch für die Biomedizinische Analytik*. Wien: Springer Wien; 2006. p. 257-94.

108. Joos S, Fink TM, Räscht A, Lichter P. Mapping and chromosome analysis: the potential of fluorescence in situ hybridization. *J Biotechnol*. 1994;35(2-3):135-53.

109. Churg J, Gordon AJ. Multiple Myeloma: Lesions of the Extra-osseous Hematopoietic System. *American Journal of Clinical Pathology*. 1950;20(10):934-45.

110. Bladé J, de Larrea CF, Rosiñol L. Extramedullary involvement in multiple myeloma. *Haematologica*. 2012;97(11):1618-9.

111. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.

112. Goldschmidt H, Cremer F, Möhler T, Ho A. Multiples Myelom. *Der Onkologe*. 2003;9(10):1152-68.

113. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *Lancet*. 2004;363(9412):875-87.

114. Weinstock M, Ghobrial IM. Extramedullary multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(6):1135-41.

115. Pour L, Sevcikova S, Greslikova H, Kupska R, Majkova P, Zahradova L, Sandecka V, Adam Z, Krejci M, Kuglik P, Hajek R. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Haematologica*. 2014;99(2):360-4.

116. Batsukh K, Lee SE, Min GJ, Park SS, Jeon YW, Yoon JH, Cho BS, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Cho SG, Kim DW, Lee JW, Min WS, Min CK. Distinct Clinical Outcomes between Paramedullary and Extramedullary Lesions in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Immune Netw*. 2017;17(4):250-60.

117. Dores GM, Landgren O, McGlynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol.* 2009;144(1):86-94.
118. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, Richardson P. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014. *Leukemia.* 2017;31(9):1915-21.
119. Jagosky MH, Usmani SZ. Extramedullary Disease in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020;15(2):62-71.
120. Caers J, Paiva B, Zamagni E, Leleu X, Bladé J, Kristinsson SY, Touzeau C, Abildgaard N, Terpos E, Heusschen R, Ocio E, Delforge M, Sezer O, Beksac M, Ludwig H, Merlini G, Moreau P, Zweegman S, Engelhardt M, Rosiñol L. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *Journal of Hematology & Oncology.* 2018;11(1):10.
121. de Waal EG, Leene M, Veeger N, Vos HJ, Ong F, Smit WG, Hovenga S, Hoogendoorn M, Hogenes M, Beijert M, Diepstra A, Vellenga E. Progression of a solitary plasmacytoma to multiple myeloma. A population-based registry of the northern Netherlands. *Br J Haematol.* 2016;175(4):661-7.
122. Teoh G, Anderson KC. Interaction of tumor and host cells with adhesion and extracellular matrix molecules in the development of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1997;11(1):27-42.
123. Zuo Z, Tang Y, Bi CF, Zhang WY, Zhao S, Wang XQ, Yang QP, Zou LQ, Liu WP. Extraosseous (extramedullary) plasmacytomas: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 32 Chinese cases. *Diagn Pathol.* 2011;6:123.
124. Liebisch P, Eppinger S, Schöpflin C, Stehle G, Munzert G, Döhner H, Schmid M. CD44v6, a target for novel antibody treatment approaches, is frequently expressed in multiple myeloma and associated with deletion of chromosome arm 13q. *Haematologica.* 2005;90(4):489-93.
125. Eisterer W, Bechter O, Hilbe W, van Driel M, Lokhorst HM, Thaler J, Bloem AC, Günthert U, Stauder R. CD44 isoforms are differentially regulated in plasma cell dyscrasias and CD44v9 represents a new independent prognostic parameter in multiple myeloma. *Leuk Res.* 2001;25(12):1051-7.
126. Govender D, Harilal P, Dada M, Chetty R. CD31 (JC70) expression in plasma cells: an immunohistochemical analysis of reactive and neoplastic plasma cells. *J Clin Pathol.* 1997;50(6):490-3.
127. Plocharczyk E, Wakely PE, Jr. CD31 expression in plasmacytic/plasmablastic lesions. *Ann Diagn Pathol.* 2013;17(6):498-501.
128. Aggarwal R, Ghobrial IM, Roodman GD. Chemokines in multiple myeloma. *Exp Hematol.* 2006;34(10):1289-95.
129. Stessman HA, Mansoor A, Zhan F, Janz S, Linden MA, Baughn LB, Van Ness B. Reduced CXCR4 expression is associated with extramedullary disease in a mouse model of myeloma and predicts poor survival in multiple myeloma patients treated with bortezomib. *Leukemia.* 2013;27(10):2075-7.

130. Tohami T, Drucker L, Shapiro H, Radnay J, Lishner M. Overexpression of tetraspanins affects multiple myeloma cell survival and invasive potential. *Faseb j*. 2007;21(3):691-9.
131. Luo RF, Zhao S, Tibshirani R, Myklebust JH, Sanyal M, Fernandez R, Gratzinger D, Marinelli RJ, Lu ZS, Wong A, Levy R, Levy S, Natkunam Y. CD81 protein is expressed at high levels in normal germinal center B cells and in subtypes of human lymphomas. *Hum Pathol*. 2010;41(2):271-80.
132. Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2001;98(7):2229-38.
133. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(26):6333-8.
134. Biran N, Malhotra J, Bagiella E, Cho HJ, Jagannath S, Chari A. Patients with newly diagnosed multiple myeloma and chromosome 1 amplification have poor outcomes despite the use of novel triplet regimens. *Am J Hematol*. 2014;89(6):616-20.
135. Hanamura I. Gain/Amplification of Chromosome Arm 1q21 in Multiple Myeloma. *Cancers*. 2021;13(2):256.
136. Schmidt TM, Barwick BG, Joseph N, Heffner LT, Hofmeister CC, Bernal L, Dhodapkar MV, Gupta VA, Jaye DL, Wu J, Goyal S, Chen Z, Boise LH, Lonial S, Nooka AK, Kaufman JL. Gain of Chromosome 1q is associated with early progression in multiple myeloma patients treated with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone. *Blood Cancer J*. 2019;9(12):94.
137. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, Munshi N, Palumbo A, Miguel JS, Sonneveld P, Cavo M, Usmani S, Durie BG, Avet-Loiseau H. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(2):269-77.
138. Chiecchio L, Protheroe RK, Ibrahim AH, Cheung KL, Rudduck C, Dagrada GP, Cabanas ED, Parker T, Nightingale M, Wechalekar A, Orchard KH, Harrison CJ, Cross NC, Morgan GJ, Ross FM. Deletion of chromosome 13 detected by conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1610-7.
139. Billecke L, Murga Penas EM, May AM, Engelhardt M, Nagler A, Leiba M, Schiby G, Kröger N, Zustin J, Marx A, Matschke J, Tiemann M, Goekkurt E, Heidtmann HH, Vettorazzi E, Dierlamm J, Bokemeyer C, Schilling G. Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013;161(1):87-94.
140. Boyd KD, Ross FM, Tapper WJ, Chiecchio L, Dagrada G, Konn ZJ, Gonzalez D, Walker BA, Hockley SL, Wardell CP, Gregory WM, Child JA, Jackson GH, Davies FE, Morgan GJ. The clinical impact and molecular biology of del(17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011;50(10):765-74.
141. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies F, Rosenthal A, Wang H, Qu P, Hoering A, Samur M, Towfic F, Ortiz M, Flynt E, Yu Z, Yang Z, Rozelle D, Obenauer J, Trotter M, Auclair D, Keats J, Bolli N, Fulciniti M, Szalat R, Moreau P, Durie B, Stewart AK, Goldschmidt H, Raab MS, Einsele H, Sonneveld P, San Miguel J, Lonial S, Jackson GH, Anderson KC, Avet-Loiseau H, Munshi N, Thakurta A, Morgan G.

A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia*. 2019;33(1):159-70.

142. Nobuyoshi M, Kawano M, Tanaka H, Ishikawa H, Tanabe O, Iwato K, Asaoku H, Sakai A, Kuramoto A. Increased expression of the c-myc gene may be related to the aggressive transformation of human myeloma cells. *Br J Haematol*. 1991;77(4):523-8.

143. Szabo AG, Gang AO, Pedersen M, Poulsen TS, Klausen TW, Nørgaard P. Overexpression of c-myc is associated with adverse clinical features and worse overall survival in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(11):2526-34.

144. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, Davies FE, Drach J, Greipp PR, Kirsch IR, Kuehl WM, Hernandez JM, Minvielle S, Pilarski LM, Shaughnessy JD, Jr., Stewart AK, Avet-Loiseau H. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res*. 2004;64(4):1546-58.

145. Rasche L, Bernard C, Topp MS, Kapp M, Duell J, Wesemeier C, Haralambieva E, Maeder U, Einsele H, Knop S. Features of extramedullary myeloma relapse: high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: a retrospective single-center study of 24 cases. *Ann Hematol*. 2012;91(7):1031-7.

146. Perfetti V, Coluccia AM, Intini D, Malgeri U, Vignarelli MC, Casarini S, Merlini G, Neri A. Translocation T(4;14)(p16.3;q32) is a recurrent genetic lesion in primary amyloidosis. *Am J Pathol*. 2001;158(5):1599-603.

147. Shin HJ, Kim K, Lee JJ, Song MK, Lee EY, Park SH, Kim SH, Jang MA, Kim SJ, Chung JS. The t(11;14)(q13;q32) translocation as a poor prognostic parameter for autologous stem cell transplantation in myeloma patients with extramedullary plasmacytoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(4):227-35.

148. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp MJ, Harousseau JL, Minvielle S, Bataille R. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood*. 2002;99(6):2185-91.

149. Kremer M, Ott G, Nathrath M, Specht K, Stecker K, Alexiou C, Quintanilla-Martinez L, Fend F. Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis. *J Pathol*. 2005;205(1):92-101.

150. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: prospective versus retrospective. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c214-7.

151. Sessler DI, Imrey PB. *Clinical Research Methodology 2: Observational Clinical Research*. *Anesth Analg*. 2015;121(4):1043-51.

152. Garcés JJ, Bretones G, Burgos L, Valdes-Mas R, Puig N, Cedena MT, Alignedani D, Rodriguez I, Puente D, Álvarez MG, Goicoechea I, Rodriguez S, Calasanz MJ, Agirre X, Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Rodriguez-Otero P, Rios R, Martinez-Lopez J, Millacoy P, Palomera L, Del Orbe R, Pérez-Montaña A, El Omri H, Prosper F, Mateos MV, Rosiñol L, Blade J, Lahuerta JJ, Orfao A, Lopez-Otin C, San Miguel JF, Paiva B. Circulating tumor cells for comprehensive and multiregional non-invasive genetic characterization of multiple myeloma. *Leukemia*. 2020;34(11):3007-18.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Derya Balci, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Untersuchungen zu klinischen und biologischen Eigenschaften von medullären und extramedullären Plasmazelldyskrasien unter besonderer Berücksichtigung von Immunhistochemie und Zytogenetik“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten.

Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

17.06.2021

Unterschrift

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

PUBLIKATIONSLISTE

1. Wieczorek A A, **Balci D**, Schmidt-Hieber M, Lohneis P, Heider U, Pezzutto A, Blau IW. Patients with extramedullary manifestation of multiple myeloma: Prognostic factors and survival. J Clin Onco 2012 30:15_suppl, e18552-e18552
2. Beyer J, Jäger Y, **Balci D**, Weschenfelder F, Schweiger C, Seeger S, Schlembach D, Abou-Dakn M, Schlußner E. Vergleich der Geburtseinleitungen mit Misodel® vs. Cytotec® vs. Propess®. Z Geburtshilfe Neonatol 2015; 219(S 01) - P10_11

Kongressbeitrag:

Balci D, Weihs A, Abou-Dakn M. „Mysteriöses Knistern: das Hamman-Syndrom. Eine seltene Geburtskomplikation“. Posterpräsentation auf dem 29. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin, 2019 Berlin

Als Manuskript in englischer Sprache zur Veröffentlichung bei dem Journal „Biology“ eingereicht („Manuscript ID: biology-1266426“) und zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Dissertation in Revision:

Janjetovic S, Lohneis P, Nogai A, **Balci D**, Rasche L, Jähne D, Bokemeyer C, Schilling G, Blau IW, Schmidt-Hieber M. Clinical biological characteristics of medullary extramedullary plasma cell dyscrasias.

DANKSAGUNG

An erster Stelle danke ich herzlich meinem Erstbetreuer PD. Dr. Martin Schmidt-Hieber für die fortwährende Unterstützung. Sein Engagement und seine motivierenden Worte haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ein großer Dank geht auch an Herrn Prof. Dr. Blau für die Unterstützung sowie sein Verständnis und Vertrauen.

Ich danke Herrn PD Dr. Philipp Lohneis und Dr. Snezana Janjetovic für ihre Geduld und Unterstützung bei der Beantwortung meiner Fragen.

Meiner Familie, insbesondere meinem Bruder Yasin Ahmet Balci und meinen Freundinnen Neslihan Küçükmotor-Yildirim und Anita Weihs danke ich für die unermüdliche Motivation.

Zuletzt danke ich Dani Hakimeh von Herzen für seine Begleitung und unendliche Geduld während dieser Zeit. Nach dir gehen die Uhren dieser Welt.