

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson

# **Die Operative Therapie skelettaler Komplikationen bei Patienten mit Multiplem Myelom**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Henner Schmidt  
aus  
Neunkirchen

Jahr  
2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Ralf Schmidmaier, MME

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR,  
FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 26.04.2012

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1 Definition des Multiplen Myeloms	1
1.2 Biologie des Multiplen Myeloms	3
1.2.1 Entstehung des Multiplen Myeloms	3
1.2.2 Entstehung der Osteolysen	5
1.2.3 Einteilung der Myelom-Formen	6
1.2.4 Klinik der Patienten mit Multiplem Myelom	7
1.2.5 Diagnose des Multiplen Myeloms	10
1.2.6 Staging	16
1.3 Konventionelle Therapie des Multiplen Myeloms	19
1.3.1 Initialtherapie	22
1.3.2 Erhaltungstherapie	24
1.3.3 Rezidivtherapie und Therapierefraktäres Myelom	25
1.3.4 Therapie der Komplikationen	25
1.4 Operative Therapie des Multiplen Myeloms	27
1.4.1 Spondylodese	28
1.4.2 Vertebroplastie	30
1.4.3 Kyphoplastie	31
1.4.4 Tumor-Resektion, Osteosynthese und Endoprothetik	31
1.5 Fragestellung/Zielsetzung	33
<b>2. METHODIK UND PATIENTEN</b>	<b>34</b>
2.1 Methoden und Statistik	34
2.1.1 Methoden	34
2.1.2 Statistik	34
2.2 Das Patientenkollektiv	36
2.2.1 Altersverteilung	36
2.2.2 Beschwerdesymptomatik	38
2.2.3 Laborparameter und spezielle Untersuchungen	39
2.2.4 Staging	41
2.2.5 Chemotherapie und Strahlentherapie	42
2.2.6 Dissemination der Osteolysen	43
2.2.7 Operationen	44
2.2.8 Komplikationen und Operations-Erfolg	45
2.2.9 Lokalrezidiv, Therapie und Komplikation	47
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>48</b>
3.1 Gesamtüberleben	48
3.2 Überleben in Abhängigkeit diagnostischer Faktoren	49
3.2.1 Beschwerden	49
3.2.2 Laborparameter	52
3.2.3 Elektrophorese und Proteinurie	54
3.2.4 Knochenherde	56
3.3 Überleben in Abhängigkeit des Stadiums des Multiplen Myeloms	57
3.3.1 Staging nach Durie und Salmon	57

3.3.2	Knochenmarksbiopsie .....	58
<b>3.4</b>	<b>Überleben in Abhängigkeit der Therapie .....</b>	<b>59</b>
3.4.1	Chemotherapie und Strahlentherapie.....	59
3.4.2	Operative Therapie .....	60
<b>3.5</b>	<b>Prognostischer Faktoren des Überlebens.....</b>	<b>63</b>
3.5.1	Hauptfaktoren .....	63
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION _____</b>	<b>65</b>
4.1.1	Alter, Geschlecht, Beschwerden und deren Beginn .....	65
4.1.2	Laborparameter, Serumelektrophorese und Proteinurie .....	67
4.1.3	Stadieneinteilung, Knochenherde und Biopsie.....	69
4.1.4	Konventionelle Therapie .....	71
4.1.5	Operative Therapie und Komplikationen .....	72
4.1.6	Bewertung der Prognostischen Faktoren.....	75
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG _____</b>	<b>76</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS _____</b>	<b>79</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG _____</b>	<b>86</b>
7.1	Patientenbogen.....	86
7.2	Danksagung.....	87
7.3	Ehrenwörtliche Erklärung .....	87



# 1. Einleitung

Patienten mit Knochenmetastasen sind in der heutigen Klinik eine zunehmende Herausforderung an die Mediziner. Durch ein immer genaueres Verständnis der Grunderkrankungen sowie einer Fülle an möglichen Therapieverfahren in den verschiedenen Fachbereichen wird die Prognose der Patienten ständig verbessert.

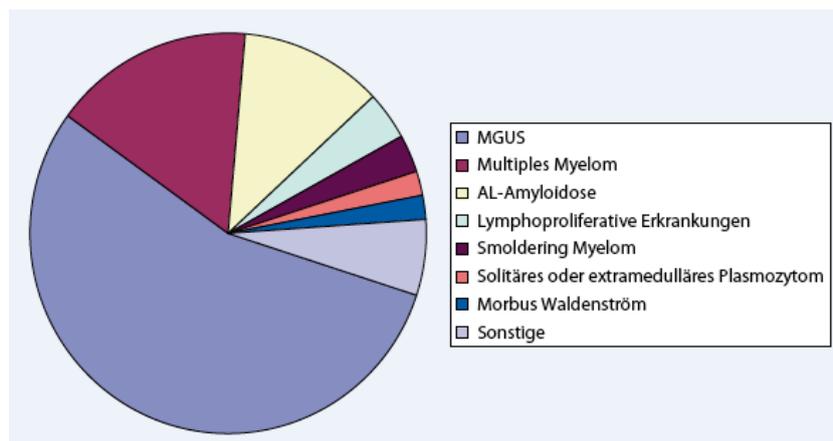
Mehr und mehr rücken ossäre Metastasen in den Focus der chirurgischen Intervention, da bei steigender Lebenserwartung die Erhaltung der Lebensqualität an immer größerer Bedeutung gewinnt.

Das Multiple Myelom ist aufgrund der pathophysiologischen Besonderheit und der generell besseren Prognose gegenüber den Knochenmetastasen-Patienten im Besonderen zu betrachten. Geschätzte 70 bis 100% der Myelom-Patienten haben bereits zum Zeitpunkt der Erstvorstellung beim Arzt Knochenläsionen [1]. Die grundsätzliche Morbidität der Erkrankung resultiert auch zu großem Anteil aus der skelettalen Beteiligung, vor allem der Wirbelsäule [2]. Diese Patienten benötigen in vielen Fällen chirurgische Interventionen. Da das Multiple Myelom meist noch eine unheilbare Erkrankung ist, bleibt die Chirurgie zwar in den meisten Fällen ein palliativer Ansatz, ist aber dennoch fester Bestandteil des multimodalen Therapiekonzepts. In Einzelfällen, wie bei Patienten mit solitärem Plasmozytom, kann die Chirurgie auch kurativ eingreifen.

Der Stellenwert der Chirurgie in diesem multidisziplinären Therapiekonzept soll mit dieser Arbeit genauer analysiert werden.

## 1.1 Definition des Multiplen Myeloms

Das Multiple Myelom (syn: Morbus Kahler) ist eine hämatologische Erkrankung der Plasmazellen des Knochenmarks, die durch Infiltration des Knochenmarks und Produktion eines monoklonalen Proteins gekennzeichnet ist. Es zählt zu den niedrig malignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen, und ist, wie in Abbildung 1-1 dargestellt, innerhalb der Gruppe der monoklonalen Plasmazellerkrankungen eines der häufigsten.



**Abbildung 1-1: Verteilung monoklonaler Plasmazellerkrankungen am Kollektiv aus 1684 Patient der Mayo-Klinik, Rochester, im Jahre 2006 aus Kyle et al [3]**

Mit einer jährlichen Inzidenz von im Durchschnitt 5-10 pro 100.000 Einwohner ist das Multiple Myelom mit Abstand der häufigste primär maligne Knochentumor. Männer sind mit 59% häufiger betroffen als Frauen [4]. Die Inzidenz ist, wie in Tabelle 1-1 dargestellt, in der schwarzen Bevölkerung höher und in der asiatischen niedriger als in der weißen Bevölkerung.

Rasse / ethnische Herkunft	Männer	Frauen
Gesamt	6,9 pro 100.000 Männer	4,5 pro 100.000 Frauen
Weißer	6,7 pro 100.000 Männer	4,1 pro 100.000 Frauen
Schwarze	13,1 pro 100.000 Männer	9,5 pro 100.000 Frauen
Asiaten	3,9 pro 100.000 Männer	2,9 pro 100.000 Frauen
Amerikanisch indianisch / Ureinwohner Alaskas	3,7 pro 100.000 Männer	4,3 pro 100.000 Frauen
Hispanisch	6,2 pro 100.000 Männer	4,4 pro 100.000 Frauen

**Tabelle 1-1: : Inzidenzraten des Myeloms nach Rasse und Geschlecht (vom US Surveillance Epidemiology and End Results Programme SEER)**

Etwa 1% aller malignen Entartungen sind Multiple Myelome beziehungsweise mehr als 10% aller hämatologischen Malignome in der kaukasischen Bevölkerung und 30% in der afrikanischen Bevölkerung. Es entsteht meistens bei Patienten über 40 Jahren, mit einer Mehrheit zwischen 50 und 70. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 68 Jahren [5]. Bei unter 30-jährigen ist das Multiple Myelom extrem selten (weniger als 0,3%) [6]. Die durchschnittliche Lebenserwartung für die nicht heilbare Erkrankung liegt bei 3 – 4 Jahren.

Epidemiologische Studien über vorbestehende medizinische Bedingungen lassen vermuten, dass bakterielle und virale Infektionen oder autoimmunologische Prozesse, die zu einer chronischen Antigenstimulation (mit IL-6-Induktion als Stimulator der B-Zell-

Differenzierung) führen, ein wichtiger Faktor für die Myelom-Entwicklung sein könnten. Jedoch liegen keine ausreichenden Informationen für eine adäquate Auswertung in Bezug auf das Myelom-Risiko vor.

Die Strahlenexposition ist der am besten belegte Faktor unter vielen untersuchten, mit potentiell karzinogenem Einfluss auf die Myelom-Entstehung. Bei Atombomben-Überlebenden ist das Vorkommen von Multiplen Myelomen signifikant erhöht. Bei den Überlebenden des Atombombenabwurfs von Hiroshima konnte ein 60 % größeres Myelom-Mortalitätsrisiko gegenüber Nicht-exponierten festgestellt werden [6]. So konnte ein Drittel der japanischen Myelomtoten zwischen 1950 und 1985 auf die Atomstrahlung von 1945 zurückgeführt werden [7].

Ein signifikant erhöhtes Myelom-Risiko wurde für Landarbeiter beschrieben. Ursächlich hierfür sind Expositionen von Kornstaub, Aflatoxin, Auspuffabgase und staubige Beschäftigungen. Des Weiteren werden als Faktoren zur Myelom-Entstehung Landwirtschafts-Pestizide, wie Herbizide und Insektizide beschrieben, die bei Exposition mit einem 2½ fach erhöhten Myelomrisiko assoziiert sind [8]. In vielen weiteren Berufsgruppen (wie zum Beispiel Metallverarbeitung, Gummiindustrie, Holz- und Lederindustrie, Schuh-, Woll- und Textilindustrie) wird das Myelomrisiko kontrovers diskutiert [9].

Ein familiäres Auftreten von Myelom-Erkrankungen gilt als gesichert ohne Evidenz für eine hereditäre Erkrankung. Eine Assoziation des Myeloms mit einer Familiengeschichte für Autoimmunerkrankungen und degenerative ZNS-Erkrankungen konnte gefunden werden [10].

## **1.2 Biologie des Multiplen Myeloms**

### **1.2.1 Entstehung des Multiplen Myeloms**

Mit hoher Signifikanz scheint der erste pathogenetische Schritt in der Entstehung des Multiplen Myeloms, das sporadische Auftreten klonaler Plasmazellen zu sein, die sogenannte Monoclonal Gammopathy of Uncertain Significance (MGUS). Diese ist eine prämaligne Störung einer klonalen Plasma-Zell-Proliferation des Knochenmarks, die ein monoklonales Paraprotein produziert [6]. Die Abkürzung beschreibt eine noch benigne Zunahme der M-Komponente der Serumproteine. Die Diagnose wird gestellt, wenn der Serum-M-Protein-Wert kleiner 3 g/dl und weniger als 10% Plasmazellen im Knochenmark vorhanden sind. Des Weiteren dürfen keine Symptome eines Multiplen Myeloms vorliegen. Nach neueren Studien hat MGUS eine jährliche Inzidenz von 1,4 – 1,9% und bei über 80 jährigen von 4 - 5%. Es ist somit die häufigste Plasmazelldyskrasie [11]. Das Risiko für das Auftreten von MGUS ist für

Männer um das 1,2 bis 2,0fache gegenüber Frauen erhöht [12]. Größere Studien gehen davon aus, dass 20 – 30% der MGUS-Fälle in 10 – 20 Jahren in ein Multiples Myelom übergehen (54). Landgren et al konnten im Rahmen des US PLCO (Prostata, Lunge, Colorectal und Ovar) Cancer Screening Trail aus 77469 Probanden des Kontrollarms, welche zu Beginn der Studie keinen Nachweis eines Malignoms hatten, 71 Patienten identifiziert werden, welche im Verlauf ein Multiples Myelom entwickelten. Für diese Patienten waren vor der Myelomdiagnose Blutproben asserviert, welche dann hinsichtlich der MGUS-Prävalenz mittels Serumelektrophorese, Immunofixation und free-light-chain assays ausgewertet wurden. Bei allen 71 Patienten konnten ein MGUS vor der Diagnosestellung eines Multiplen Myeloms festgestellt werden. Somit wird angenommen, dass jedem Myelom eine Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz voraus geht [13].

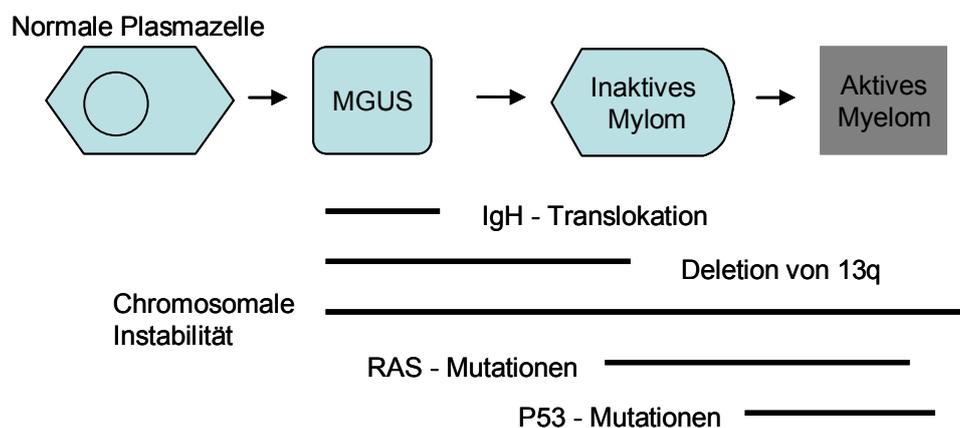


Abbildung 1-2: Mutationen in der Entstehung von Myelomzellen aus Powles et al [5]

Alle Patienten haben genetische Veränderungen, durch die das Auftreten von MGUS erst ermöglicht wird (Abbildung 1-2). Was die Auslöser dieser genetischen Instabilitäten sind, bleibt offen. Robert Kyle et al sehen Infektionen und Entzündungen als mögliche Ursache. Bei 50% der Patienten mit genetischen Defekten liegen Translokationen im Immunglobulin-Schwerketten-Lokus auf Chromosom 14q32, bei den anderen 50% Deletionen im Chromosom 13 vor[14]. Aber zur Entstehung eines Multiplen Myeloms sind weitere Faktoren bedeutend. Eine kontrovers diskutierte Studie [15] geht davon aus, dass das *Kaposi-Sarkom-assoziierte* Herpesvirus über virales Interleukin 6 dendritische Zellen des MGUS-Knochenmarks entscheidend beeinflusst, so dass daraus ein Multiples Myelom entsteht.

Neben den komplexen Veränderungen in der neoplastischen Plasmazelle stehen auch Veränderung des Knochengewebes, wie Neoangiogenese, zell-vermittelte Immunsuppression und die Entstehung eines parakrinen Signalwegs mittels Zytokinen (Interleukin 6 und

Endothelial Growth Factor) im Vordergrund. Vor allem die Neoangiogenese scheint für das Tumorwachstum eine entscheidende Rolle zu spielen. So konnte gezeigt werden, dass eine geringe Kapillardichte eine bessere Prognose hat und eine hohe Kapillardichte für eine Progression der Erkrankung spricht. Durch die Interaktionen zwischen Myelomzelle, Osteozyten und Knochenkapillaren entsteht letztlich der Tumor [16].

### **1.2.2 Entstehung der Osteolysen**

Das Charakteristikum des Multiplen Myeloms sind die Osteolysen. Anders als bei Knochenmetastasen anderer Primärtumore, wie Brust- oder Prostata-Karzinomen, sind Osteolysen Knochenmatrix abbauende, „lytische“ Schädigungen ohne reaktive Knochenneubildung. Das heißt, diese Läsionen heilen selbst bei Patienten in kompletter Remission nicht aus [17]. Dieser destruktive Prozess wird im Wesentlichen durch Osteoklasten, den körpereigenen knochenabbauenden Zellen, stimuliert und unterhalten. Es entsteht im Zusammenspiel von Myelomzellen und stromaler Knochenmarkszelle ein Circulus viciosus, der zu einer Zunahme des Wachstums und Überlebens der Tumorzellen führt.

Myelom-Zellen produzieren verschiedene osteolytische Faktoren. Dazu gehören RANKL und das macrophage inflammatory protein MIP – 1 $\alpha$ , welches Osteoklasten-Vorläufer zu muren Osteoklasten reifen lässt. RANKL gehört zu der Familie der Tumor-Nekrose-Faktoren. Da dieser Ligand von Myelom-Zellen in nur geringen Mengen exprimiert wird, geht man davon aus, dass dieser Mediator weniger Osteoklasten stimuliert, sondern diese vor Apoptose schützt[18]. Neben MIP – 1 $\alpha$  wird auch Interleukin 3 (IL-3) von Tumorzellen produziert. Dieser Mediator stimuliert nicht nur Osteoklasten, sondern hat auch Wachstumseffekte auf den Tumor selbst. Weiter haben adhäsive Interaktionen, teils MIP – 1 $\alpha$  vermittelt, zwischen Knochenmarks- und Myelom-Zellen eine osteoklastenstimulierende Wirkung. Nicht nur die Produktion von RANKL und Interleukin 6 (IL-6) ist erhöht, gleichzeitig wird Osteoprotegerin, ein natürlicher Inhibitor von RANKL, supprimiert [16]. Neben der Überstimulation von Osteoklasten, werden zudem Osteoblasten, die körpereigenen Zellen zum Knochenaufbau, gehemmt. Dies führt zu der oben genannten spezifischen osteolytischen Reaktion mit Knochendestruktion bei ausbleibender suffizienter Osteoblastenreaktion.

Der Wnt-type (Wnt) pathway ist als der Signalweg für die Osteoblasten-Proliferation anerkannt und ein weiterer Schlüsselpunkt in der Myelomentstehung. Über die Bindung des Wnt-Glykoproteins an den spezifischen Rezeptor im Zytoplasma von Osteoblasten-Vorläuferzellen, kommt es zur Produktion osteoblasten-spezifischer Gene und damit zur

Reifung von Osteoblasten. Tian et al.[19] konnten zeigen, dass die Bindung von DKK, das sogenannte Dickkopf-Protein, an eine Untereinheit des Wnt-Rezeptors, den LRP –Korezeptor, zu einer Suppression des Wnt-Signals und einer verminderten Osteoblasten-Funktion führt. Überdies hinaus wurden noch zahlreiche weitere Mediatoren, die in der Pathogenese des Multiplen Myeloms eine Rolle spielen, identifiziert (siehe Tabelle 1-2).

	Zelluläre Herkunft	Biologische Funktion
<b>Zytokine</b>		
IL - 1 $\beta$	Myelom – Zellen	Inflammatorische Wirkung
IL – 3	Marrow T – Zellen	Aktivierung stromaler Zellen
IL – 6	Stroma - und Myelom – Zellen	Myelomzell - Wachstum
IL – 11	Stroma - und Myelom – Zellen	Osteoklast - Aktivierung über RANKL / OPG
TNF – $\alpha$	Myelom – Zellen	
TNF – $\beta$	Myelom – Zellen	Apoptose
HGF	Myelom – Zellen	Apoptose, inflammatorische Wirkung
<b>Chemokine</b>		
MIP - 1 $\alpha$	Makrophagen und Myelom – Zellen	Aktivierung Chemotaxis von Osteoklast - Vorläufern
VEGF	Myelom – Zellen	Osteoklasten-Aktivierung, IL - 6 - Sekretion der Stromazellen
<b>Osteoklastogene Faktoren</b>		
RANKL	Stroma - und Myelom – Zellen	Hauptaktivierung der Osteoklasten
M – CSF	Stroma – Zellen	Aktivierung der Osteoklastendifferentiation
<b>Andere Faktoren</b>		
MMP – 7	Myelom – Zellen	Proteindigestion
MMP – 13	Osteoklast	Knochenmatrixabbau
MMP – 14	Osteoklast	Knochenmatrixabbau
PTHrP	Myelom – Zellen	Stromazellstimulation
bFGF	Stroma – Zellen	Stromazellproliferation

**Tabelle 1-2: wichtige Faktoren der Pathogenese des Multiplen Myeloms; IL = Interleukin; TNF = Tumor-Nekrose-Faktor; HGF = hepatocyte growth factor; MIP = macrophage inflammatory protein; VEF = vascular endothelial growth factor; RANKL = Ligand des Rezeptors; M-CSF = macrophage-colony stimulating factor; MMP = Metalloproteinase; PTHrP = parathyroid hormone-related protein; bFGF = basic fibroblast growth factor**

### 1.2.3 Einteilung der Myelom-Formen

Man unterscheidet zur Zeit die Monoclonal Gammopathy of Uncertain Significance (MGUS), das asymptomatische (syn. “smoldering”) und das symptomatische Multiples Myelom.

Das inaktive, nicht-sekretorische Multiple Myelom wird bei 3% der Myelom-Patienten diagnostiziert. Man muss jedoch darauf hinweisen, dass mit einem sensitiveren Test für den Immunglobulin-Leichtketten-Assay, sich wahrscheinlich viele der „nicht-sekretorischen“ Multiplen Myelome als oligosekretorisch herausstellen würden. Die Klinik ist mit der des sekretorischen Myeloms gleich, es tritt jedoch keine Nierenbeteiligung auf. Häufig ist eine

Reduktion der Immunglobuline zu beobachten. Osteolysen sind bei den meisten Patienten vorhanden.

Die in der folgenden Abbildung 1-3 zurzeit gültige klinische Definition hat die Internationale Myelom Arbeitsgruppe erstellt.

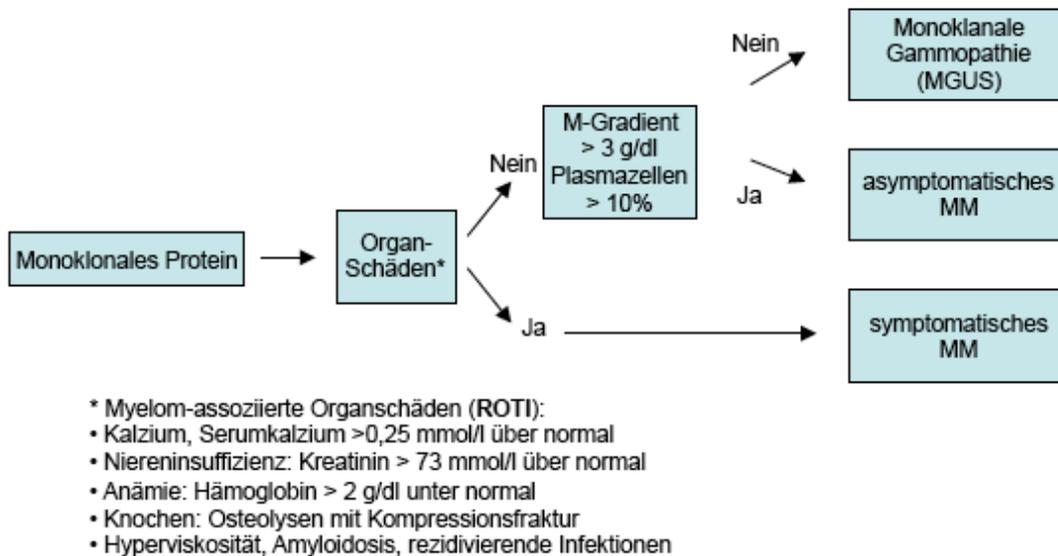


Abbildung 1-3: Definition des Multiplen Myeloms der Internationalen Myeloma Working Group [20]

### 1.2.4 Klinik der Patienten mit Multiplem Myelom

Die Symptome des Multiplen Myeloms können Müdigkeit, Knochenschmerz, erhöhte Blutungsneigung, Nierenbeteiligung und rezidivierende Infektionen umfassen. Diese können auf die zugrunde liegenden Veränderungen wie Anämie, Hyperkalzämie, Osteolysen, Thrombozytopenie und Hypogammaglobulinämie zurückgeführt werden. 66% der Patienten klagen über Knochenschmerzen, bei weiteren 24% werden Schwäche, Infektionen, Blutungen und Gewichtsverlust berichtet [21]. Diese, im englischen Myeloma-related organ or tissue impairment (ROTI) genannten, Organschäden werden auch mit dem Akronym *CRAB* zusammengefasst und sind in der Tabelle 1-3 aufgeführt [22].

ROTI	Definition
Erhöhtes Calcium	Korrigiertes Kalzium um mehr als 0,25mmol/l über normal erhöht oder > 2,75mmol/l
Renale Insuffizienz	Kreatinin > 173µmol/l
Anämie	Hämoglobin 2g/dl unter normal oder < 10g/dl
Knochen(Bone)läsionen	Osteolysen oder Osteoporose mit Kompressionsfraktur

#### CRAB

Tabelle 1-3: Klinische Manifestationen des Multiplen Myeloms [23]

Die Zahl der asymptomatischen Patienten nimmt erfreulicherweise immer mehr zu, da bei Routineuntersuchungen oder Screening-Untersuchungen auf andere Erkrankungen eine spezifischere Diagnostik eingesetzt wird. So werden mit steigender Zahl monoklonale Gammopathien erfasst, ohne dass Symptome für ein Multiples Myelom vorliegen.

### **Anämie**

Ein häufiges Symptom ist Anämie. Ein Hämoglobinwert von  $< 12$  g/dl ist bei 40-70% der Patienten bei der ärztlichen Vorstellung zu beobachten [24]. Jedoch sind Thrombozytopenie und Neutropenie eher seltene Phänomene dieser Erkrankung [25]. Anscheinend wird die Ausreifung der Erythrozyten mehr durch Zytokine, eine Gruppe körpereigener Wachstumsfaktoren, wie Interleukin 1 und Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), als durch verdrängendes Wachstum der Tumorzellen selbst, gestört. Ein weiterer Faktor ist bei fortgeschrittener Erkrankung die tumorinduzierte renale Insuffizienz, die eine relative Erythropoese-Defizienz verursacht. Dieser Mechanismus ist auch durch die Interaktion der Niere mit IL-1 und TNF $\alpha$  geprägt.

### **Hyperkalziämie**

Die Hyperkalziämie ist ein häufiges metabolisches Problem nicht nur beim Multiplen Myelom sondern auch bei Knochenläsionen anderer Primärtumore. Obwohl dieses Phänomen häufig mit Knochenmetastasen unabhängig vom Primärtumor assoziiert ist, kommt es weniger durch die vermehrte Aktivität der Osteoklasten als durch eine systemische Freisetzung von knochen-resorbierenden Faktoren [26], wie dem Parathormon, zu einer hohen Freisetzung an Kalzium in die Blutbahn [27]. Obwohl das Vorkommen von Hyperkalziämien in den letzten Jahrzehnten rückläufig ist, kann es dennoch zu schwerwiegenden Komplikationen kommen. Die Inzidenzraten für eine Hyperkalziämie mit  $> 3,0$  mmol/l zum Zeitpunkt der Diagnose liegen bei 18-30% [21]. Aber schon bei diesen Werten kann es zu Dysfunktion des gastrointestinalen, renalen oder zentralnervösen Systems kommen. Eine weitere Zunahme des Kalziums im peripheren Blut führt zu Bewusstseinsintrübung und –verlust, Nierenversagen und Herzrhythmusstörungen [28].

### **Knochenschmerzen**

Geschätzte zwei Drittel der Patienten mit Multiplem Myelom gehen aufgrund von Knochenschmerzen zu ihrem Arzt. Die Knochenschmerzen werden als Areal mit persistierendem Schmerz oder als diffuser, wandernder Knochenschmerz beschrieben. Bei der radiologischen Kontrolle haben bereits 75% der Patienten Osteolysen, Osteoporose oder eine

Fraktur. Wirbelsäule, Schädelknochen, Rippen, Sternum, proximaler Humerus und Femur sind die häufigsten Lokalisationen von Osteolysen [24].

Kompressionsfrakturen und Schmerzen resultieren aus einer Störung der mechanischen Integrität des Wirbelkörpers. Häufig führen Osteolysen zu pathologischen Frakturen. Im Extremfall kann es durch Teile des Wirbelkörpers oder durch prolabierende Tumormasse zu einer Spinalkanalstenose und Rückenmarksverletzung mit Paraplegien kommen. Häufiger sind jedoch Schmerzen, die durch Nervenwurzelkompression ausgelöst werden.

### **Nierenversagen**

Dies ist ein häufiges Problem von Myelom-Patienten, denn 20 – 30% haben einen Kreatinin-Serum-Wert von  $> 2$  mg/dl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und um 5% entwickeln ein ausgeprägtes Nierenversagen. Die häufigste Ursache für die Nierenbeteiligung sind Bence-Jones-Proteine, welche beim Passieren der Nieren die Tubuli schädigen. Histologisch kommen Tubuli mit inflammatorischem Randsaum zur Darstellung, welche von einer Art Ausguss aufgedehnt werden. Diese Zylinder bestehen aus Albumin, Tamm-Horsfall-Protein, das ausschließlich von Epithelzellen der aufsteigenden Henle-Schleife produziert wird, und monoklonalen Leichtketten. Die physiologische Bedeutung des Tamm-Horsfall-Proteins ist noch ungeklärt, man vermutet aber, dass es im Harnkonzentrierungsprozess eine Rolle spielt. Autopsien von 60 Myelom-Patienten erbrachten tubuläre Atrophie und Fibrose in 77%, tubuläre hyaline Zylinder in 62%, eine tubulär-epitheliale Riesenzell-Reaktion in 48% und eine Nephrocalcinose in 42% der Fälle [29]. Andere Faktoren, die ein Nierenversagen auslösen oder dazu beitragen, sind Hyperkalziämie, Infektionen, Dehydration und der Einsatz von nicht-steroidalen, anti-inflammatorischen Medikamenten bei persistierenden Knochenschmerzen [25].

Etwa 10% der Patienten mit Myelom entwickeln eine Amyloidose. Im Regelfall ist die Niere betroffen und es kommt durch Amyloidablagerungen in den Glomeruli zur Proteinurie und zum nephrotischen Syndrom. Des Weiteren können periphere neurologische Störungen (z.Bsp: Karpal-Tunnel-Syndrom) und eine Herzinsuffizienz auftreten.

### **Infektionen**

Myelom-Patienten haben aufgrund einer relativen Knochenmarksinsuffizienz eine beeinträchtigte humorale und zell-vermittelte Immunabwehr und sind somit für bakterielle und virale Infektionen prädisponiert. Es sind die häufigsten Todesursachen und verantwortlich für mehr als die Hälfte aller Myelom-bezogenen Tode. Die Inzidenz für eine Infektion ist in

den ersten zwei Monaten nach initialer Chemotherapie mit 4,68 Infektionen pro Patientenjahr besonders hoch. Niereninsuffizienz und Hypogammaglobulinämie sind weitere Risikofaktoren für eine Infektion [30]. Zum Beginn der Erkrankung dominieren *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae* als Erreger. Im späteren Verlauf verschiebt sich das Erregerspektrum hin zu gram-negativen Bakterien und *Staphylococcus aureus* [31]. In einer Autopsie-Serie hatten 85% der Myelom-Patienten Hinweise auf eine bakterielle oder fungale Infektion [29].

### **Blutungsneigung und Thrombose**

Das Multiple Myelom kann auch mit Störungen in der Hämostase verbunden sein. Blutungen kommen in bis zu einem Drittel der Patienten vor und sind durch Thrombozytopenie, Urämie, Hyperviskosität und Bildungsstörungen von Gerinnungsfaktoren verursacht. Die Symptome der Hyperviskosität sind neben Blutungen, Dyspnoe, Purpura, eine Abnahme der Sehschärfe, Neurologische Symptome und ein erhöhtes Plasmavolumen. In einigen Studien werden Thesen aufgestellt, dass das M-Protein die Fibrin-Monomeren-Aggregation stören oder als spezifischer Inhibitor von Thrombin, von-Willebrand-Faktor oder Faktor VIII wirken könnte. Das erhöhte Thromboserisiko lässt sich hingegen schwieriger erklären, da mit dem hohen Alter und der Immobilität der Patienten zwei Hauptrisikofaktoren für eine Thrombose, unabhängig der Grunderkrankung, vorhanden sind. Jedoch konnte gezeigt werden, dass das M-Protein für Lupus anticoagulans, erworbene Protein-S-Defizienz, erworbene C-Reaktives Protein (CRP)- Resistenz und Hemmung von Thrombin verantwortlich ist [32]. Vermutlich bis zu 25% neu diagnostizierter Myelom-Patienten haben eine CRP-Resistenz erworben ohne Vorliegen einer Faktor-V-Leiden-Mutation. Neuere Studien zeigen eine Erhöhung des Thromboserisikos für neu diagnostizierte Patienten ohne thrombogene Medikamente von 3% [32].

### **1.2.5 Diagnose des Multiplen Myeloms**

Die Diagnose Myelom wird gestellt wenn ein M-Protein mit  $> 3$  g/dl und/oder eine klonale Knochenmarks-Plasmozytose von mehr als 10% vorliegt. Dabei wird noch zwischen symptomatischem, wenn Endorganschäden oder Anzeichen dafür vorhanden sind, und asymptomatischem Myelom unterschieden (siehe auch Abbildung 1-3: Definition des Multiplen Myeloms der Internationalen Myeloma Working Group).

Nützliche Screening-Methoden sind das Differential-Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin sowie eine röntgenologische Kontrolle jeglicher symptomatischer Körperregionen. Erhöhte Nierenparameter mit Hyperkalzämie sind hinweisend. Im Blutbild können ein niedriger

Hämoglobinwert und das Auftreten von Plasmazellen im peripheren Blut imponieren und im Blutausschlag kann sich eine Roulaux-Formation zeigen. Ungeeignet als Screening-Verfahren sind UrinStix, da sie hauptsächlich auf Albumin sensitiv sind und keine Aussage über das Vorliegen von Bence-Jones-Proteinen zulassen. Eine Übersicht über die möglichen Verfahren und die Gewichtung der Reihenfolge gibt Tabelle 1-4. Im Weiteren werden spezialisierte diagnostische Verfahren vorgestellt.

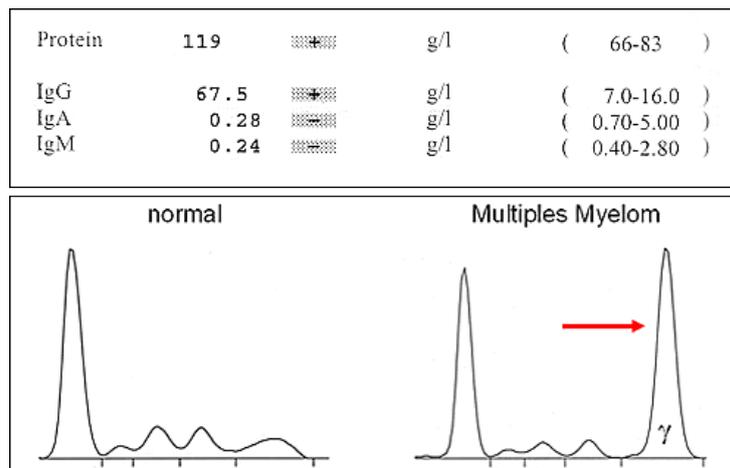
Screening Test	Tests zur Diagnosesicherung	Tests zur Abschätzung der Tumorlast	Tests zur Abschätzung der Myelom-assoziierten Organschäden	spezielle Tests
Differential-Blutbild, Erythrozyten-Sedimentationsrate, Plasmaviskosität	Knochenmarkspunktion/-biopsie mit Plasmazell-Phänotypisierung	Quantifikation des Monoklonalen Proteins in Serum und Urin	Differential-Blutbild	FISH-Analyse
Harnstoff, Kreatinin, Kalzium, Albumin	Immunofixation von Serum und Urin	Albumin, $\beta$ 2-Mikroglobulin	Serum-Harnstoff und Kreatinin	SFLC-Assay bei oligosekretorischen-, Leichtketten- oder nicht-sekretorischen Formen
Elektrophorese von Serum und Urin Densitometrie zur Quantifikation der nicht-Iso-Immunglobuline			Kreatinin-Clearance Kalzium, Albumin Gewebebiopsie (falls Amyloidose-Verdacht) Densitometrie zur Quantifikation der nicht-Iso-Immunglobuline	
Konventionelles Röntgen symptomatischer Areale	skeletal survey	skeletal survey	skeletal survey	CT, MRT

FISH: Fluorescence in situ Hybridisierung, MRT: Magnetresonanztomographie, CT: Computertomographie, SFLC: serum-free light chain

**Tabelle 1-4: Diagnostik bei Verdacht auf ein Multiples Myelom, adaptiert aus den Guidelines des British Committee for Standards in Haematology (BCSH)**

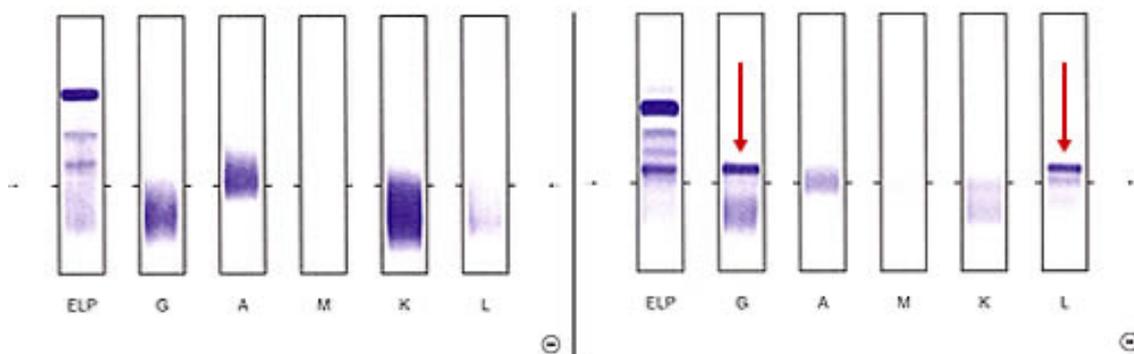
### Elektrophorese

In der Elektrophorese mit Agarosegel, die zur Standarduntersuchung bei Verdacht auf ein Myelom zählt, werden Plasma-Proteine oder solche aus dem Urin anhand ihrer Größe und elektrischen Ladung voneinander getrennt. Daraus ergibt sich ein spezifisches Bild für die Aufteilung der Proteine. Bei Vorliegen eines M-Proteins wird dieses als sogenannter M-Peak sichtbar. Dieser stellt sich beim MGUS als schmalbasiger Gipfel im Bereich der  $\gamma$ -,  $\beta$ - oder  $\alpha$ -Region im Densitometer dar. Im Gegenteil dazu kommt es bei exzessiver Produktion von polyklonalem Immunglobulin, wie es bei einer Entzündungsreaktion der Fall ist, zur Darstellung eines breitbasigen Gipfels in der  $\gamma$ -Region. Es kann aber auch der Fall eintreten, dass ein M-Protein vorhanden ist aber nicht zur Darstellung kommt, weil es von ähnlichen großen Proteinen überlagert wird [33].



**Abbildung 1-4:** Oben: **Normale Aufteilung der Serumproteine nach Größe;** Unten: **Gegenüberstellung zweier Immunelektrophoresen: normal und mit M-Peak; aus AMPP**

Das heißt, nur in Kombination mit klinischen und röntgenologischen Befunden kann die Elektrophorese aussagekräftig sein. Das  $\beta_2$  – Mikroglobulin ist ein Protein mit niedrigem Molekulargewicht und wird hier auch dargestellt. Es wird in mehreren Studien als unabhängiger prognostischer Parameter für das Überleben gewertet [34]/[35]. Es ist bei gesteigerter Tumorlast und/oder bei Nierenschädigung erhöht. Dieses Verfahren wird im Laufe der Zeit dem der neuen kapillären Zonen-Elektrophorese weichen, welches schneller und reproduzierbarer ist.

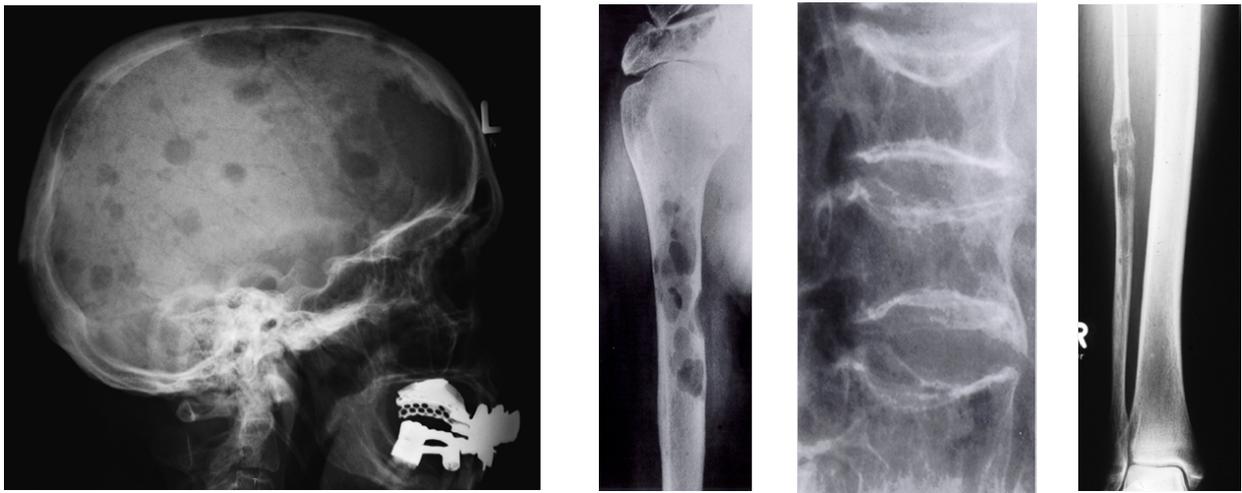


**Abbildung 1-5: Immunofixation mit normalem (links) und pathologischem (rechts) Befund; aus AMPP**

Die Leicht – ( $\kappa$  oder  $\lambda$ ) und Schwerketten Isotypen ( IgG, A, D, oder E ) werden durch Immunelektrophorese oder Immunofixation identifiziert. IgG – Schwerketten kommen in 53%, IgA in 25% und IgD in 1% der Patienten vor. Das Leichtketten – Myelom ist in 20% der Patienten zu finden [5]. Nach Gründen der Kosteneffektivität ist die Kombination Elektrophorese und Immunofixation die Beste, da sie einen schnellen Zugang darstellt und eine aufwändige Immunelektrophorese umgeht [36].

## Bildgebende Verfahren

Die bildgebenden Verfahren sind für die Diagnose und das Staging der Erkrankung unerlässlich. Röntgenologische Kontrollen sind noch immer der Standard bei der Diagnosefindung. Es werden Ganzkörper-Röntgenaufnahmen wie in Abbildung 1-1-6 angefertigt, wobei Schädel, Schultergürtel, Wirbelsäule, Becken, sowie die proximalen Anteile von Humerus und Femur dargestellt werden.



**Abbildung 1-1-6: Konventionelle Röntgenbilder im Rahmen eines Screenings bei Multiplem Myelom**

Allerdings ist die konventionelle Röntgenaufnahme der Darstellungsmöglichkeiten des Magnetresonanzverfahrens unterlegen, wenn es darum geht, knöcherne Strukturen im Umfeld anatomisch komplexer Region, wie Wirbelsäule und Becken, zu beurteilen [37]. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass 55% der Erkrankungen mit fokaler und 59% mit diffuser Infiltration im Becken und Wirbelsäule im konventionellen Röntgenbild nicht gesehen wurden [38]. Bei Frühwald et al. und Ludwig et al. [39] konnten sogar nur 27% respektive 10% der fokalen Herde durch das konventionelle Röntgenbild aufgrund von Form- und Strukturveränderungen verifiziert werden. Allerdings ist das MRT dem Röntgen unterlegen, wenn das Gesamtausmaß der Knochenbeteiligung erfasst werden soll [40]. Im MRT werden in 48% symptomatischer Patienten Wirbelbrüche aufgrund spinaler Metastasierung oder Osteoporose gesehen [41].



T 1 hypointense Herde



STIR hyperintense Herde

**Abbildung 1-1-7: Multiple Wirbelsäulenläsionen im MRT in unterschiedlichen Wichtungen**

In der Computertomographie erscheint das Vorliegen von Lakunen größer als 5 mm mit trabekulären Rissen als spezifisch für das Multiple Myelom. Mit dieser Erkenntnis lassen sich senile und myelomatöse Osteoporose sowie Kompressions-Frakturen unterscheiden. Trotz der sensitiveren Untersuchungsmöglichkeiten mit MRT und CT, beide Verfahren erkennen in 40% der Stadium-I-Patienten knöcherne Beteiligungen, sollte es nicht zu Konfusionen mit dem Stagingssystem nach Durie-Salmon kommen, da sich dieses nur auf das konventionelle Röntgen bezieht. Das heißt, Patienten, die keine Osteolysen im konventionellen Röntgen haben, aber welche in MRT oder CT, werden in keine andere Staging-Stufe überführt [24]. Neue Studien schlugen jedoch vor, das MRT in die Stadienbeurteilung mit einzubeziehen (9). Den Vergleich Magnetresonanztomographie zur Computertomographie hat eine Studie untersucht, bei der 18 Patienten mit Myelom im Stadium III untersucht wurden [42]. Bei beiden Verfahren kam es zur einer geringen Zahl an falsch-negativen Ergebnissen, so dass sich keines der Verfahren als besser für die Erkennung der Osteolysen herausgestellt hat. Der Nachteil des MRT ist natürlich die Begrenzung auf suspekta Regionen, während Ganzkörperuntersuchungen aufwendiger sind. Einen Überblick über den Einsatz der verschiedenen bildgebenden Verfahren zu den jeweiligen Fragestellungen gibt Abbildung 1-8.

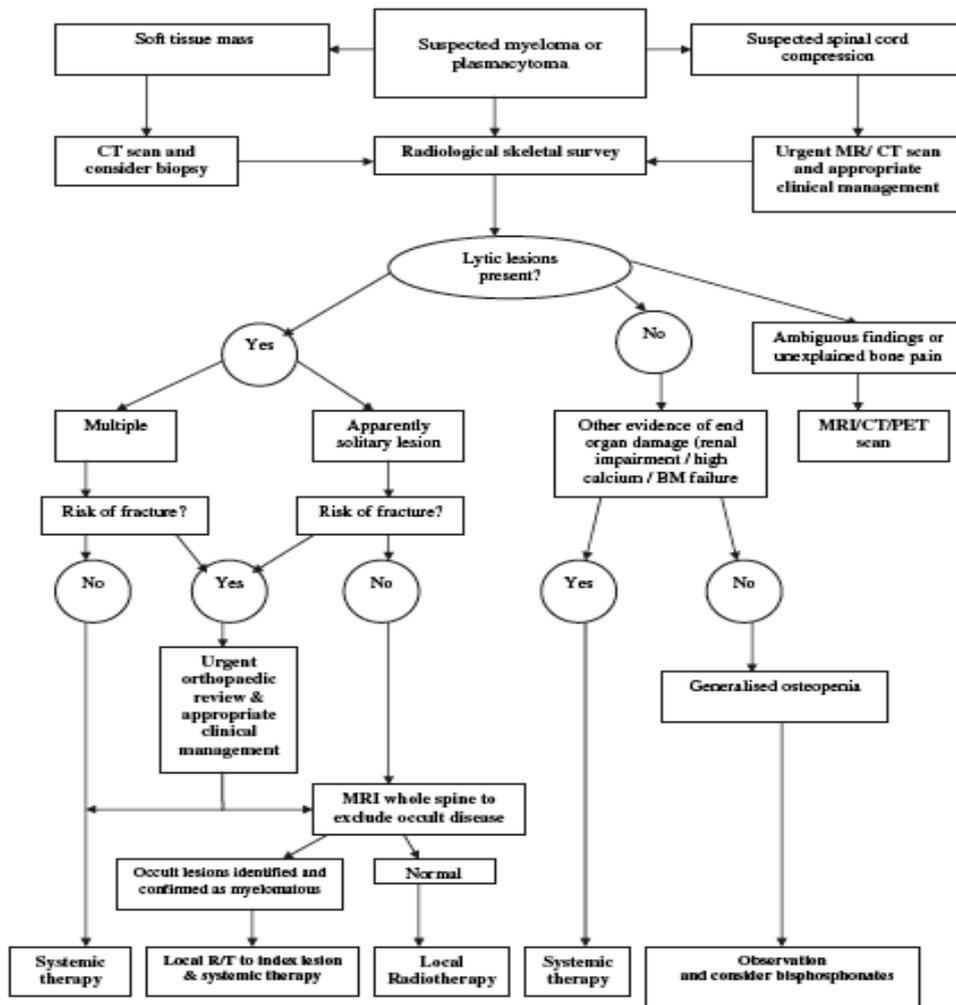


Abbildung 1-8: Synopsis Bildgebung bei Verdacht auf Multiples Myelom [43]

Immer mehr Relevanz bekommt das FDG- Positronenemissionstomogramm (FDG-PET). Im Gegensatz zu anderen Verfahren können hiermit auch nicht-sekretorische Myelome und Anfangsstadien der Erkrankung erfasst werden. Im MRT oder CT ist es nicht immer möglich zwischen aktivem Myelom und Nekrose, narbigem Gewebe, Fraktur oder benignem Tumor zu unterscheiden [44]. Bei einer Studie wurden bei 66 Patienten insgesamt 98 Scans durchgeführt, und es konnten alle MGUS-Fälle zuverlässig identifiziert werden. Bei 16 unbehandelten Patienten mit aktivem Myelom waren in 4 Fällen (25%), trotz negativer konventioneller Bildgebung, multiple fokale Läsionen nachweisbar [45]. Auch konnten während der Therapie Rezidive frühzeitig erkannt werden und so eine Prognosekorrektur vorgenommen werden. Zwischen der Unterscheidung von MGUS und einem aktiven Myelom gab es keine falsch-negativen Resultate. Desweiteren konnte das FDG-PET sich in der Verlaufskontrolle beweisen, da anhand positiver Befunde Aussagen zur klinischen Prognose getroffen werden konnten.

## Biopsie

Die Knochenmarksbiopsie ist eine wichtige Untersuchung für diagnostische und prognostische Zwecke, da 80% der Plasmazellneoplasien zum Zeitpunkt der Erstvorstellung beim Arzt schon disseminiert sind, selbst bei asymptomatischem Multiplen Myelom. So können solitäre Plasmozytome nur die Vorstufe der systemischen Erkrankung sein. Mit Hilfe der Knochenmarksbiopsie kann eine frühe Dissemination erkannt werden. Am häufigsten wird die Feinnadelbiopsie nach Jamshidi verwendet. Dabei wird die sogenannte Jamshidi-Nadel in das Knochenmark im Bereich der posterioren Kante des Iliacums eingeführt und die Biopsie entnommen. Anschließend werden im selben anästhesierten Bereich mit einer weiteren Kanüle, der sogenannten Sternum-Iliacum-Nadel, Knochenmarkszellen aspiriert. Die Auswertung erfolgt anhand morphologischer Gesichtspunkte und basiert letztlich auf dem prozentualen Anteil von Plasmazellen im Knochenmark. Allerdings kann der Anteil plasmatischer Zellen erhöht sein, wenn eine Entzündungsreaktion oder eine systemisch rheumatoide Erkrankung vorliegt [46]. In einem solchen zweifelhaften Fall muss die Immunophorese hinzugezogen werden. Die Quantität der Plasmazellen im Präparat korreliert eng mit der Überlebenswahrscheinlichkeit und kann in 4 Stadien zur Prognoseabschätzung eingeteilt werden [46]:

- Stadium I: minimale Infiltration < 5 vol%, (86 Monate)
- Stadium II: niedrige Infiltration 5 – 19 vol% (46 Monate)
- Stadium III: mittlere Infiltration 20 – 50 vol% (25 Monate)
- Stadium IV: hohe Infiltration > 50 vol% (15 Monate)

Die mittlere Überlebenszeit ist in Klammern dargestellt. Des Weiteren gibt es die Möglichkeit der Inzisionsbiopsie, die ein offenes Verfahren darstellt. Sie ist bezüglich der Sicherheit der histologischen Diagnose den Nadelbiopsien überlegen, ist aber invasiver, da sie eine partielle operative Freilegung des Tumors erfordert.

Exzisionsbiopsien, die eine komplette Tumorresektion implizieren, kommen für die Diagnosefindung beim Multiplen Myelom aufgrund der beschriebenen Biologie weniger in Betracht.

### 1.2.6 Staging

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung mit sehr heterogenen Verläufen, so dass Patienten mit oder ohne Symptome diagnostiziert werden. Auch haben die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose sehr unterschiedliche Prognosen bezüglich ihres Überlebens. Dies liegt sowohl an

der Biologie der Erkrankung und den Interaktionen im Knochenmark, als auch an der systemischen Reaktion des Patienten [47].

Weder die TNM-Klassifikation der UICC für solide Tumoren noch die Ann-Arbor-Klassifikation für Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome sind für das Multiple Myelom anwendbar. Um die Erkrankung einzuteilen existieren die Staging-Systeme nach Durie – Salmon, das Internationale Prognostic-Staging-System (ISS) und seit neuem auch das Durie – Salmon plus.

<b>Stadium</b>	<b>Kriterien</b>
<b>I</b>	Alle der folgenden Punkte: Hämoglobin > 10 g/dl Serum-Kalzium normal oder > 12 mg/dl Röntgen: normale Knochenstruktur oder solitäres Plasmozytom Niedriges Paraprotein: IgG < 5 g/dl; IgA < 3 g/dl Bence-Jones-Protein < 4 g/24 h
<b>II</b>	weder Stadium I noch III
<b>III</b>	Einer oder mehrere der folgenden Punkte: Hämoglobin < 8,5 g/dl Serum-Kalzium > 12 mg/dl Mehrere Osteolysen Hohes Paraprotein: IgG > 7 g/dl; IgA > 5 g/dl Bence-Jones-Protein > 12 g/24h
<b>Subklassifikation</b>	
A: relativ normale Nierenfunktion ( Serum-Kreatinin < 2,0 mg/dl)	
B: abnormale Nierenfunktion ( Serum-Kreatinin > 2,0 mg/dl)	

**Tabelle 1-5: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon aus [48]**

Das System Durie-Salmon (Tabelle 1-5) wurde 1975 eingeführt und war in den letzten 30 Jahren das Standard-System zur Einteilung der Erkrankung. Hier werden die Patienten in Stadien von I bis III eingeteilt. Des Weiteren wird eine Subklassifikation vorgenommen, die Patienten ohne (Subtyp A) und mit Nierenschädigung (Subtyp B), wenn das Serumkreatinin > 2mg/dl, einteilt. Es erlaubt außerdem die Abgrenzung von Patienten mit geringer Tumorlast (Stadium I), welche in der Regel keine Therapie benötigen. Es beruht jedoch auf den Ergebnissen konventioneller Röntgenaufnahmen, die wie oben besprochen, nicht so sensitiv sind wie neuere bildgebende Verfahren. Diesem Problem wurde mit dem neu vorgestellten Durie-Salmon-Plus System Rechnung getragen. Hier werden die Befunde aus Computertomographie, Magnetresonanztomographie und FDG-PET für das Staging berücksichtigt und den Stadien des alten Systems angeglichen. Durie et al. [49] sieht zwei entscheidende Vorteile gegenüber dem alten System.

Zum einen eine gewährleistet es eine bessere Klassifikation der frühen Erkrankung. Denn aus der Kombination von CT und PET mit oder ohne MRT können aktive Stadien von solchen

wie MGUS oder nicht-sekretorischen Myelom abgegrenzt werden. Dieses ist entscheidend für den einzelnen Patienten bezüglich Prognose und Therapie.

Zum anderen wird zwischen den Stadien II und III eine bessere Diskriminierung erreicht. Durch die neuen bildgebenden Verfahren können Patienten mit unterschiedlicher Prognose in den Subklassen der Stadien II und III besser differenziert werden. Dies gilt vor allem für Patienten mit der schlechtesten Prognose, die mehr als 20 knöcherne Läsionen sowie extramedulläre Manifestationen der Erkrankung haben.

Das ISS ist ein einfaches System, das zur Abschätzung der Prognose dient und, wie in Tabelle 1-6 dargestellt, zwei Parameter ( $\beta$ 2-Mikroglobulin und Albumin) nutzt.

Stadium	Definition	Durchschnittliches Überleben (in Monaten)
I	Albumin > 3,5 g/dl und $\beta$ 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/dl	60
II	Albumin < 3,5 g/dl und $\beta$ 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/dl oder $\beta$ 2-Mikroglobulin 3,5 - 5,5 mg/dl	42
III	$\beta$ 2-Mikroglobulin > 5,5 mg/dl	27

**Tabelle 1-6: Das Internationale Staging System aus Kim et Al [50]**

Es wurde von einer internationalen Gruppe erstellt, die bei 10750 Patienten verschiedene klinische und Laborparameter für die Relevanz der Prognose ausgewertet hat. Das ISS hat zwei Vorteile gegenüber dem System nach Durie/Salmon. Es stützt sich auf weit verbreitete Laborparameter und ordnet Patienten in gleich große Patientengruppen mit signifikant unterschiedlicher Prognose. Im Gegensatz dazu ist das Durie/Salmon-System abhängig von der subjektiven Evaluation des Ausmaßes der Knochenbeteiligung durch den Untersucher und resultiert daher meistens in einer ungleichen Verteilung der Patienten in die einzelnen Stadien (es werden mehr Patienten ins Stadium III als in die Stadien I oder II eingeteilt) [51].

Generell fließen viele Parameter mit in die Prognoseabschätzung ein, die von dem biologischen Eigenschaften des myelomatösen Zellklones und den patientenspezifischen Faktoren abhängen. Zur Zeit werden die Laktat-Dehydrogenase,  $\beta$ 2-Mikroglobulin, der Plasmazell-Labeling-Index und die Plasmazell-Infiltration im Knochenmark als die prognostisch relevanten Parameter gesehen [51].

In den kommenden Jahren werden weitere Faktoren in die Klassifizierung einfließen, vor allem zytogenetische Parameter werden hinsichtlich der Prognose einen hohen Stellenwert einnehmen. So ist das Überleben bei Patienten mit einer Translokation 4;14 vergleichsweise kurz, wohingegen die Überlebenschancen für solche mit einer Translokation 11;14 und Hyperdiploidität besser ist [52].

### 1.3 Konventionelle Therapie des Multiplen Myeloms

Die Indikation zur Therapie hängt von der Präsenz der Symptome, den Komplikationen oder der Progredienz des Multiplen Myeloms ab. Da eine Heilung nicht möglich ist, soll die Therapie lange Remissionszeiten und möglichst gute Lebensqualität für den einzelnen Patienten erreichen. Die Initialtherapie erreicht im Durchschnitt eine Ansprechrate in zwei Drittel der Patienten. Dies ist durch ein sinkendes Paraprotein und eine Verbesserung bis hin zum Verschwinden von klinischen Symptomen gekennzeichnet. Es besteht jedoch keine klare Korrelation zwischen Therapieansprechen und dem Überleben, so dass die Beurteilung im Hinblick auf das Gesamtüberleben nur eingeschränkt möglich ist. Allerdings konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit asymptomatischem Myelom beziehungsweise im Stadium I der Erkrankung ein abwartendes Verhalten von Vorteil ist. So birgt ein frühzeitiger Therapiebeginn bei asymptomatischem Verlauf keinen Überlebensvorteil [38]/[53]. Nach diesen Erkenntnissen ist ein gründliches Staging unabdingbar zur Therapieentscheidung. Wichtige Parameter sind hierbei Alter, Allgemeinzustand, Stadium der Erkrankung und Komorbiditäten.

In der Therapie stehen dem Arzt verschiedene Medikamenten-Gruppen und Therapieoptionen zur Verfügung, die nachfolgend vorgestellt werden.

#### **Chemotherapeutika**

Bei der Chemotherapie werden Medikamente eingesetzt, die das Wachstum der Tumorzellen hemmen. Als Standardmedikament gilt hier seit Jahren Melphalan, das zur Hochdosis-Therapie eingesetzt wird. Weiter Medikamente sind Cyclophosphamid und Doxorubicin (=Adriamycin). Auf die verschiedenen Therapieschemata wird im Weiteren eingegangen.

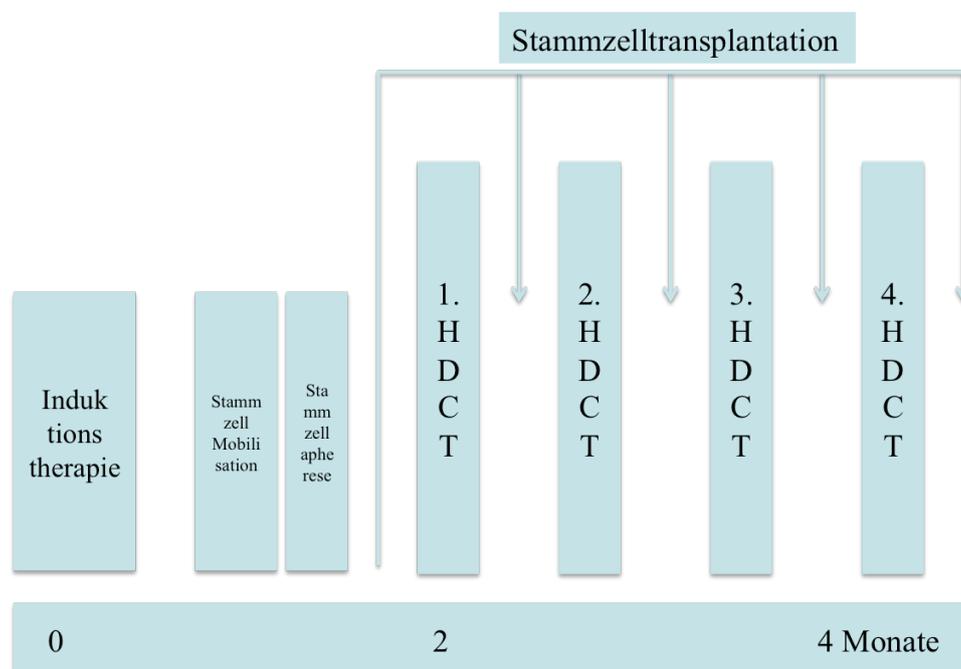
#### **Dexamethason**

Diese Substanz ist ein Kortisonpräparat und bewirkt in Myelomzellen eine frühzeitigere Apoptose. Diese und andere Kortisonpräparate, wie Prednisolon, werden häufig mit den Chemotherapeutika kombiniert.

#### **Stammzell-Transplantation**

Das Konzept der Dosisintensifikation wurde durch McElwain und Powles 1983 eingeführt. Sie zeigten, dass hochdosiertes Melphalan eine hohe Ansprechrate, selbst bei Patienten mit niedrig-Risiko Myelom erzielen konnte. Eine Myelosuppression wurde dadurch jedoch

schwerer und länger. Barlogie et al. konnte zeigen, dass durch eine Knochenmarks-Transplantation diese hämatologische Toxizität reduziert wurde und eine Kombination aus hochdosiertem Melphalan und Ganzkörperbestrahlung möglich machte [54]. Aufgrund dieser Pionierarbeit wurde die Suche nach Quellen für Stammzellen intensiviert und es konnte gezeigt werden, dass eine Stammzell-Transplantation die nützlichste Therapie bei chemosensitiven Rückfällen oder primär refraktären Patienten ist. Obwohl nicht kurativ, verbessert die Stammzell-Transplantation die Chance einer Komplettremission, eines verlängerten krankheitsfreien Überlebens sowie die des Gesamtüberlebens, und ist damit zu einem Meilenstein in der Myelom-Therapie geworden [55]. Die Mortalitätsrate liegt bei 1 bis 2% und man geht davon aus, dass bis zu 50% der Patienten ambulant behandelt werden können [56].



**Abbildung 1-9: Schematische Darstellung des Ablaufs einer Stammzelltransplantation (HDTC: Hochdosischemotherapie)**

Zunächst wird eine konventionell dosierte Chemotherapie zur Minderung der Tumorlast induziert (sogenannte Induktionstherapie). Diese Therapieregime werden im Folgenden noch erklärt (siehe Abbildung 1-10). Dann werden über hämatopoetische Wachstumsfaktoren und Granulozyten-Kolonien-stimulierenden-Faktor (G-CSF; Neupogen, Granocyte) Stammzellen aus dem Knochenmark mobilisiert. Es wird dann nach 4-5 Tagen eine Stammzellsammlung aus dem peripheren Blut mittels Zellseparatoren vorgenommen. Dieses Verfahren hat die direkte Entnahme von Knochenmarksblut aus dem Beckenkamm weitgehend abgelöst, da ein Krankenhausaufenthalt und ein invasiver Eingriff nicht nötig sind. Bei der autologen

Stammzelltransplantation wird mindestens eine CD34-Zellzahl von  $2 \times 10^6/\text{kgKG}$  empfohlen, wobei höhere CD34-Zellzahlen von  $3-5 \times 10^6/\text{kgKG}$  zu einer beschleunigten Regeneration der Granulozyten und Thrombozyten und damit zu einem reduzierten Transfusionsbedarf führen [57]. Für eine allogene Stammzelltransplantation wird eine wesentliche höhere CD34-Zellzahl angestrebt. Hier sollten mehr als  $5 \times 10^6$  CD34-Zellen pro kgKG gesammelt werden. Diese Zahl ist in der Regel durch 1 bis 2 Stammzellapheresen am 5. Tag nach vorheriger Mobilisation der Stammzellen mit  $2 \times 5\mu\text{g G-CSF pro kgKG/d}$  zu erreichen [58, 59].

24 bis 48 Stunden nach Konditionierung durch eine Hochdosischemotherapie werden dann die kryokonservierten Stammzellen dem Patienten intravenös zugeführt.

In der folgenden Phase wird beobachtet ob das Transplantat angeht. Diese Phase kann von Aplasie, Anämie, hämorrhagischer Diathese, Infektanfälligkeit und Organschäden geprägt sein, so dass eine intensive Betreuung und Überwachung nötig ist [57].

### **Neue Medikamente**

Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid haben sich in der Therapie des Mutliplen Myeloms als sehr effektiv erwiesen. Thalidomid wurde in den 50er Jahren als Sedativum eingesetzt und 1961 auf Grund teratogener Effekte vom Markt genommen („Contergan“) [60]. Aufgrund der positiven Effekte von Thalidomid auf Erkrankungen wie den Morbus Behçet, orale Ulzerationen bei HIV und graft-versus-host Erkrankungen, wurde nach klinischen Studien 1998 von der Food and Drug Administration die Zulassung für Thalidomid als Therapeutikum für das Erythema nodosum leprosum, einer entzündlichen Komplikation der Lepra mit Haut- und Organmanifestation, erteilt [61]. Die antiangiogene Wirkung gab den Ausschlag dieses Medikament in der Myelomtherapie einzusetzen, so dass mehrere Studien auf den Weg gebracht wurden. Es hat mehrere Effekte, deren Mechanismen noch nicht grundlegend geklärt sind. Um die nicht-hämatologischen Nebenwirkungen des Thalidomids zu umgehen, wurden mehrere aktive Analoga entwickelt. Lenalidomid (CC-5013) ist eine amino-substituierte Variante des Thalidomids mit höherer Potenz und größerer Aktivität. Neben anderen Wirkungsmechanismen induziert es eine Apoptose und verringert die Bindungsfähigkeit der Myelomzellen an Stromazellen des Knochenmarks [62].

Bortezomib ist der erste Proteasomen-Inhibitor der in klinischen Studien aufgenommen wurde. Die Zulassung für die Myelomtherapie wurde 2003 durch die FDA erteilt. In Studien konnte gezeigt werden, dass Bortezomib große Aktivität gegen viele Krebsarten aufweist. Orlowski et al. [63] waren die Ersten, die zeigen konnten, dass Bortezomib gegen das Myelom viel versprechend wirkt. Weitere Studien belegten, dass bei therapierefraktären

Patienten ein partielles Ansprechen in 27% und ein komplettes Ansprechen in 4% mit Bortezomib erreicht werden konnte [64]. Die mittlere Dauer des Therapieansprechens lag bei 12 Monaten und es ergaben sich Verbesserungen der Zytopenie, Nierenfunktion und Lebensqualität [65].

Präparat	Klasse	Wirkung	Nebenwirkung/unerwünschte Wirkung
Thalidomid	IMiD	verringert Adhäsion, Zytokinproduktion und Angiogenese  erhöht anti-Myelom Immunität	Teratogen, periphere Neuropathien sedativ, Konstipation, Thrombose
Bortezomib	Proteasom-Inhibitor	verringert Adhäsion, Zytokinproduktion und Angiogenese, DNA-Reperatur	Müdigkeit, periphere Neuropathie, Neutro-, Thrombo-, Lymphopenie Gastrointestinale Toxizität
Lenalidomid (CC-5013)	IMiD	verringert Adhäsion erhöht T-Zell-Proliferation zytotoxisch für NK-Zellen	Myelosuppressiv Thrombose

**Tabelle 1-7: neue Medikamente, IMiD=immunomodulatorisches Derivat, NK= natürliche Killerzelle**

Weitere Medikamente, wie 2-Methoxyestradiol, Neovastat, Oblimersen, Farnesyltransferase und Histon-Deacetylase-Inhibitoren, werden zur Zeit untersucht [66]. Frühe Erkenntnisse machen Hoffnung, dass Arsenitrioxide klinische Aktivität gegen das Multiple Myelom haben. Auch diese Möglichkeit wird in Studien untersucht [67]. Ein weiteres Thalidomid-Analogon, CC-4047, zeigt ebenfalls Aktivität gegen das Myelom und ist Bestandteil aktueller Studien [68].

### 1.3.1 Initialtherapie

Bei Patienten unter 70 Jahren wird eine Kombination aus Chemotherapie und Stammzell-Transplantation empfohlen. Dabei wird eine Chemotherapie durchgeführt, um die Tumorlast zu verringern, danach werden aus dem Blut körpereigene Stammzellen gewonnen. Da unterschiedliche Chemotherapeutika die Stammzellgewinnung mittels Stammzellapharese unterschiedlich stark beeinflussen, versucht man den Einsatz alkylierender Substanzen, wie Melphalan, zu vermeiden. Bis vor kurzem waren Hochdosis-Dexamethason mit Vincristin und Doxorubicin, im so genannten VAD-Regime, und Dexamethason alleine, die am meisten angewandten Induktionsregime vor einer Stammzell-Transplantation [69]. Dieses Regime wird aktuell nicht mehr empfohlen, da die neuen Medikamente in Studien einen deutlichen Benefit erreichten, was Ansprechraten, progressionsfreies Überleben und auch das Gesamtüberleben betrifft. Die Wahl zwischen CTD (Cyclophosphamid, Thalidomid und Dexamethason) [70], TAD (Thalidomid, Doxorubicin und Dexamethason) [71] oder

Bortezomib und Dexamethason hängt vor allem von Patientenfaktoren ab und muss individuell gestellt werden. Zu den Patientenfaktoren zählen Nierenfunktion, Thromboserisiko und vorbestehende Neuropathie. Einen Überblick über die Therapieregime gibt Abbildung 1-10.

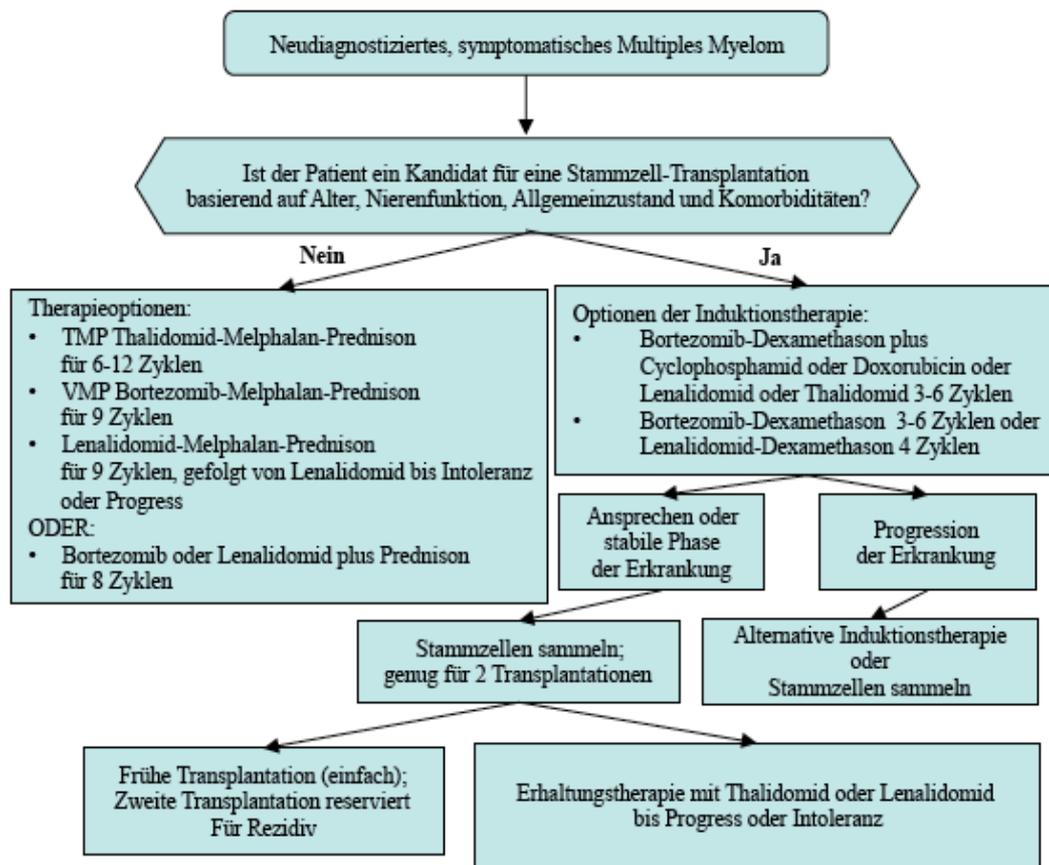


Abbildung 1-10: Überblick der Therapie bei neu diagnostiziertem MM aus Palumbo et al., 2011[72]

In der Regel werden diese Medikamente für 3 bis 4 Monate gegeben. VAD erreichte in bis zu 50% der Fälle eine Teilremission und in 5-10% sogar eine komplette Remission, gekennzeichnet durch negative Elektrophorese und Immunofixation, sowie weniger als 5% Knochenmarkszellen im Plasma [14]. Neben diesen akzeptablen Ansprechraten zeigen sich jedoch Nachteile, die zu berücksichtigen sind. So muss ein zentralvenöser Zugang gelegt werden, der das Risiko katheter-bezogene Infektionen birgt und es kann zu Thrombosen und Alopezie kommen. Darüber hinaus sind die Effekte von Vincristin und Doxorubicin limitiert, da die Hauptwirkung dem Dexamethason zugeschrieben wird [14]. Aktuell werden neue Kombinationen mit Thalidomid zur Induktionstherapie untersucht. Die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) verglich 207 Patienten, die mit 4 Zyklen Thalidomid alleine oder in Kombination mit Dexamethason behandelt wurden bevor eine autologe Stammzell-

Transplantation durchgeführt wurde. Die Ansprechraten waren mit 58% für die Gruppe mit Kombination besser als für die Gruppe mit Dexamethason allein (48%). Jedoch traten bei den Patienten, die mit Thalidomid behandelt wurden, signifikant mehr venöse Thrombosen und schwere Intoxikationen auf, weswegen eine prophylaktische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin oder Warfarin empfohlen wird [73].

Für Patienten, die sich aufgrund des Alters, schlechter Konstitution oder Begleiterkrankungen, nicht für eine Stammzell-Transplantation eignen, wurde seit Jahren auf die Therapie mit Melphalan und Prednisolon (MP) zurück gegriffen [74]. Bei diesem Therapieregime werden selten komplette Remissionen erreicht, während 50% in eine partielle Remission gehen, jedoch hat es den Vorteil toxische Nebenwirkung zu minimieren. Empfohlen werden zur Zeit Regime wie TMP oder VMP, welche Thalidomid oder Bortezomib enthalten, da ein besseres Ansprechen und ein längeres Progressionsfreies Überleben erreicht wird [14]. Beispielsweise zeigte die Kombination von MP mit Thalidomid zum einen höhere Ansprechraten (73% vs 48%) und zum anderen höhere Anteile von kompletter Remission und fast-kompletter Remission (31% vs 4%) gegenüber MP [75]. Allerdings waren Nebenwirkungen bei dem TMP-Regime häufiger, insbesondere tiefe Venenthrombosen (19% versus 2%), Infektionen (13% versus 2%) und neurotoxische Schäden (35% versus 5%) [75].

### **1.3.2 Erhaltungstherapie**

Nach Erreichen einer Remission durch die Initialtherapie wird diese durch eine Erhaltungstherapie versucht zu verlängern. Dieser Teil der Gesamttherapie wird immer wichtiger, seitdem gute Ansprechraten auf die Stammzelltransplantation oder Initialtherapie erzielt werden können. Unklar ist, ob alle Patienten in der so genannten Plateauphase behandelt werden sollten, oder nur die der Hochrisikogruppe [76]. Dabei können Interferon  $\alpha$  (INF  $\alpha$ ), Kortisonpräparate, Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid eingesetzt werden. Jedoch muss erwähnt werden, dass INF  $\alpha$  aufgrund der Kosten, Toxizität und limitierter Effizienz umstritten ist und nicht mehr als Standardtherapie empfohlen wird [69]. INF  $\alpha$  erzielt zwar eine Verlängerung des Remissionsintervalls um durchschnittlich 4-7 Monate, hat aber nur marginalen Einfluss auf das Gesamtüberleben [77]. Niedrig-dosiertes Prednison (50mg täglich) hat gute Remissionsintervalle und Überlebensraten bei Patienten mit Induktionschemotherapie. Trotz dieser vielversprechenden Daten, haben Patienten hohe Raten an Steroid-bedingten Nebenwirkungen wie Hyperglykämien und Infektionen [78]. Die neuen Medikamente Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomid haben in ersten Studien überzeugt. In einer Studie, die den Einsatz von Thalidomid nach doppelter Stammzell-Transplantation

nach einem 40 Monate-Intervall untersuchte, konnte gezeigt werden, dass die Remissionsrate von 53% auf 70% gesteigert wurde[79]. Allerdings entwickelten 75% der Patienten eine periphere Neuropathie. Lenalidomid zeigte vielversprechende Ergebnisse in einer Phase-III-Studie mit besserer Verträglichkeit gegenüber Thaidomid [80]. Die Erhaltungstherapie muss dennoch in jedem Fall individuell getroffen werden, abhängig von der Möglichkeit einer erneuten Krankheitsaktivität.

### 1.3.3 Rezidivtherapie und Therapierefraktäres Myelom

Fast alle Patienten mit Multiplem Myelom haben ein hohes Risiko für einen erneuten Ausbruch der Erkrankung. Kommt es zu einem solchen Ausbruch 6 Monate nach dem die Erhaltungstherapie gestoppt wurde, sollte eine erneute initiale Chemotherapie eingeleitet werden. Bei solchen Patienten, deren Stammzellen bei der Stammzellapharese kryokonserviert wurden, können durch eine erneute autologe Stammzell-Transplantation profitieren [81].

Solche Patienten, die nicht auf die Induktionstherapie ansprechen, sollten mit einer anderen Kombination behandelt werden. Patienten welche Thalidomid-haltige Regime nicht tolerieren, sollten beispielsweise auf ein Bortezomib-haltiges Regime umgestellt werden. Auch können Lenalidomid-haltige Regime genutzt werden.

### 1.3.4 Therapie der Komplikationen

Die Therapie der Komplikationen ist ein wichtiger Teil im Gesamtkonzept der Myelom-Therapie und ist in Tabelle 1-8 kurz dargestellt.

Komplikation	Therapeutische Optionen
Osteolysen	Bisphosphonate  körperliche Aktivität zur Prophylaxe von Osteopenie und tiefer Beinvenenthrombose Schmerzkontrolle nach WHO-Stufenschema, Vermeidung von NSARs Bestrahlung schmerzhafter Knochenstrukturen
Anämie	Therapie reversibler Ursachen: Eisen-, Vit. B12- oder Folsäuremangel Erythropoetin bei symptomatischer Anämie während Chemotherapie Transfusion bei Bedarf
Infektionen	Impfung gegen <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> evtl. prophylaktisch Breitspektrum-Antibiose wenn Kortikosteroidgabe Immunglobuline i. v. bei rezidivierenden schweren Infektionen assoziiert mit Hypo-Gammaglobulinämie evtl. Prophylaxe gegen <i>Pneumocystis carinii</i> bei langer Kortikosteroidgabe, Vermeidung von Trimethiprim bei gleichzeitiger Thalidomidgabe

Hyperkalziämie	Flüssigkeit i.v. und Kortikosteroide Biphosphonate bei schwerer Hyperkalziämie oder bei Refraktärität auf Flüssigkeit und Kortikosteroide
Nierenschäden	Behandlung von Dehydratation, Hyperkalziämie und Hyperurikämie Chemotherapie für schnelle Erkrankungskontrolle
Hyperviskositäts-Syndrom	Plasmapherese bei symptomatischen Patienten (Serumviskosität korreliert nicht gut mit Symptomen)

**Tabelle 1-8: Therapie der Komplikationen in Anlehnung an Kyle et al: Multiple Myeloma [14];  
NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika**

### **Bisphosphonate**

Studien konnten zeigen, dass Bisphosphonate nicht nur einen Effekt auf die Symptome der Knochenkomplikationen haben, sondern auch vor einer Progression der Osteolysen schützen [82]. Über zahlreiche Mechanismen können vor allem Stickstoff-tragende Bisphosphonate wie Alendronat, Ibandronat, Pamidronat, Risedronat und Zoledronat, die Auflösung von Hydroxylapatit-Kristallen verhindern und die Osteoklastenfunktion herunter regulieren. Über die Blockade der Farnesyl-Diphosphonat-Synthase (FPP) wird ein Schlüsselenzym gehemmt, so dass es zu einer Deregulation verschiedener Mediatoren (wie Ras, Rho und Rac), welche in die Regulation von Zellproliferation, Zellüberleben und zytoskelettaler Organisation eingreifen [83], kommt. Die Hemmung des Ras-Signalweges führt zu einer Blockade intrazellulärer Vesikel-Transporte, so dass sich die Zellmembran nicht adäquat zur Knochenresorption ausbilden kann. Stickstofftragende Bisphosphonate können über Apoptose, Hemmung der Neoangiogenese, Hemmung der Zell-Adhäsion und damit letztlich der Entfernung maligner Zellen aus dem Stroma zu einer sehr guten Reduktion osteolytischer Läsionen und der skelettalen Tumorlast führen [84]. In einer Studie wurden Pamidronat mit Zoledronat verglichen und es konnte eine Überlegenheit für Zoledronat gezeigt werden. Es erreichte eine Verzögerung skelettaler Ereignisse um 3 Monate, bei gleichen Nebenwirkungen und Nierenverträglichkeit [85].

### **Strahlentherapie**

Es besteht eine gute Sensitivität der Myelomzellen auf eine Bestrahlung [86]. Die meisten Patienten mit multiplem Myelom werden während Ihrer Erkrankung eine Strahlentherapie benötigen. Die häufigste Indikation sind hierbei schmerzhaftes Knochenläsionen [26]. Durch die Bestrahlung kann bei einer mittleren Dosis von 30 Gy, aufgeteilt in 10-15 Fraktionen, eine erhebliche Schmerzreduktion erreicht werden. Für Patienten mit stärkerer

Schmerzsymptomatik kann eine höhere Strahlendosis notwendig sein. Weitere Indikationen für eine Strahlentherapie sind drohende oder vorhandene pathologische Frakturen, Kompression des Spinalkanals, tumorinduzierte neurologische Defizite und große Weichteiltumoren [87]. Eine kleine Studie untersuchte den Einsatz einer Strahlentherapie bei Patienten mit neurologischen Ausfällen ohne Frakturachweis und kam zu dem Schluss, dass bei den bestrahlten Patienten im weiteren Verlauf weniger Wirbelkörperfrakturen auftraten als bei den unbestrahlten Patienten [88]. Trotzdem ist die Strahlentherapie vorsichtig anzuwenden, kommt es doch bei Bestrahlung zu irreversiblen Schädigung des Knochenmarks. Dieser Punkt muss hervorgehoben werden, da in dem multimodalen Therapiekonzept auch der Einsatz von Chemotherapeutika enthalten ist, sowie weitere Medikamente, die alle mit einem Funktionsverlust des Knochenmarks einhergehen und damit den klinischen Statuts des Patienten maßgeblich beeinflussen.

Als alternative Verfahren werden Radionuklide untersucht, die sich direkt in den Knochen ablagern. Diese Verfahren werden in der palliativen Therapie von Knochenschmerzen bei Prostata- oder Brustkrebs angewendet, aber erst jetzt für den Einsatz bei Myelom-Patienten evaluiert [89]/[90]. Verwendet werden Holmium-166 und Samarium-153. Werden mit Holmium und Samarium gute Ansprech- und Komplett-Remissions-Raten erreicht, kam es bei Holmium in 33% der Fälle zu einer hämorrhagischen Zystitis. Samarium hingegen zeigte keine signifikanten Nebenwirkungen auf Blase und Niere, und führte zu einer guten Erholung des Knochenmarks [90]. Die neuen Medikamente (siehe oben) haben auch radiosensitive Effekte, so dass eine Kombination aus diesen mit Radionukliden ein neuer Zugang in der Therapie des Myeloms darstellen könnte.

#### **1.4 Operative Therapie des Multiplen Myeloms**

Dieser Therapieansatz kommt bei skelettalen Komplikationen, wie Osteolysen und Frakturen in Betracht. Obwohl die chirurgische Intervention beim Multiple Myelom meistens palliativ ist, hat sie dennoch die drei großen Aufträge der Erhaltung der neurologischen Funktion, der Wiederherstellung und/oder Erhaltung der Stabilität sowie einer suffizienten Schmerzlinderung. Letztendlich lautet das Ziel also die Lebensqualität für die verbleibende Überlebenszeit zu sichern und die Mobilität zu gewährleisten. Nicht zuletzt stellt die Operation auch einen Zugang zur Gewinnung histologischen Materials dar. Die Knochenerkrankung beim Multiplen Myelom führt zu einer zunehmenden Zerstörung des Skeletts und ist mit einer der schwerwiegendsten Gründe der Morbidität [84]. Aufgrund der Verteilung des hämopoetisch aktiven Knochenmarks ist die Wirbelsäule einer der am

häufigsten betroffenen Skelettabschnitte. 9 von 10 Myelompatienten weisen einen spinalen Tumorbefall auf [91]. An zweiter Stelle der Lokalisationen folgen die stammnahen Röhrenknochen.

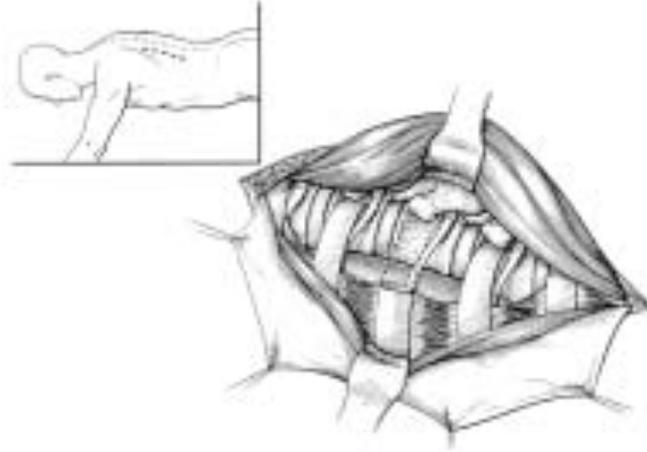
Gerade diese Lokalisationen der Metastasen und damit der chirurgische Zugang stellten ein großes Problem in der chirurgischen Intervention dar [92]. Durch die Einführung neuer operativer Verfahren sind heute viele Eingriffe möglich geworden. Auf allen Ebenen der Wirbelsäule kann nun operiert werden. Welcher Art der Eingriff ist, hängt von Lokalisation, Stadium der Erkrankung, Allgemeinzustand des Patienten, angewandter Therapie (Chemotherapie und/oder Radiatio, Stammzell-Transplantation) und Operationsrisiko ab. Eine ausgedehnte Operation ist bei Patienten mit kurzem Überleben genau zu bedenken und selten angebracht.

#### **1.4.1 Spondylodese**

Die Spondylodese ist ein Verfahren zur Versteifung zweier Wirbelkörper. Dabei können unterschiedliche Techniken und Werkstoffe (Implantate) eingesetzt werden. Die eigentliche Versteifung im Sinne einer knöchernen Fusion ist Aufgabe des Körpers und wird durch das Ausräumen der Bandscheiben und deren Ersatz durch Knochenspäne (meist aus dem Beckenkamm gewonnen) oder durch Metallkörbe (z.B.: Harms-Cage) begünstigt. Während kleine Körbe oder Beckenspäne über einen dorsalen Zugang eingebracht werden können, müssen größere Körbe über einen ventralen Zugang eingebracht werden. Oft ist aber eine ausschließliche Instrumentation, d. h. die Versteifung von Wirbelsäulenabschnitten durch Implantation – ohne knöchernen Fusion – ausreichend.

#### **Dorsaler Zugang**

Traditionell wurde zur Dekompression von Rückenmark, Cauda equina und Nervenwurzeln die Laminektomie eingesetzt, da man diese leicht an Hals-, Brust-, und Lendenwirbelsäule durchführen konnte. Dabei wird der Wirbelbogen mit dem Dornfortsatz eines oder mehrere Wirbel entfernt. Allerdings wurde in einer Studie gezeigt, dass nur 40% der Patienten von dem Eingriff profitierten [93]. Die limitierenden Aspekte dieses Verfahrens sind die unzureichende Zugänglichkeit des anterioren Anteils des Wirbelkörpers und ein Verlust der Stabilität. Eine post-Laminektomie Kyphose ist eine mögliche Komplikation Langzeitüberlebender.

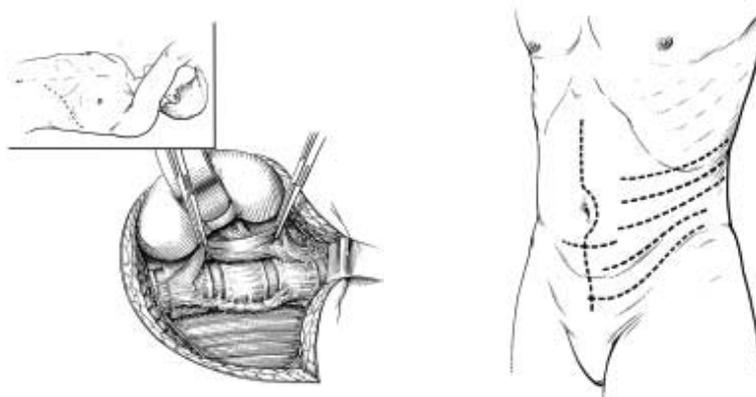


**Abbildung 1-11: posterior-lateraler Zugang aus [92]**

Nach Laminektomie oder als eigenständiges Verfahren kommt die dorsale Stabilisierung zum Einsatz. Dieses Verfahren stellt eine Standardtechnik bei der Therapie von Wirbelsäulenverletzungen dar [92]. Die Beseitigung der kurzstreckigen Instabilität erfolgt mittels Einbringung eines Fixateurs interne, der über transpedikuläre Verschraubung in die darüber und darunter gelegenen Wirbelkörper verankert wird.

### **Ventraler Zugang**

Da in der Regel Wirbelkörper und Bogenwurzel befallen sind, ist ein ventraler Zugang oft das effektivere Verfahren. Der Vorteil liegt in der Möglichkeit weitestgehender Tumorresektion bei gleichzeitiger Durchführung einer belastungsstabilen Implantatpositionierung. Der Nachteil liegt in einer größeren Belastung des Patienten, die mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht, da zum Beispiel im thorakolumbalen Übergang die Eröffnung des Abdomens und des Thorax erforderlich wird [94].



**Abbildung 1-12: thorakolumbaler Zugang und ventrale Zugangsmöglichkeiten aus [92]**

Nach antero-lateraler Exposition, Verifizierung des verletzten Segments und Unterbindung der Segmentgefäße, werden die destruierten Anteile oder der ganze Wirbelkörper (Korporektomie) entfernt. Durch Einkeilung einer Spreizzange und Distrahierung der Wirbelkörper wird auch die Hinterkante zugänglich gemacht. Dabei werden, wenn intakt, das vordere und hintere Längsband aus Stabilitätsgründen belassen. Nur bei neurologischen Ausfällen wird das hintere Längsband entfernt. Die Rekonstruktion des Wirbelkörpers erfolgt mittels Knochenspan oder Cages. Eine ventrale Plattenfixation wird zur Abstützung der vorderen Wirbelsäule durchgeführt. Dabei wirkt die Platte als Zuggurtung in Extension und als Abstützplatte in Flexion und kann entweder ventral oder lateral, ohne Stabilitätsunterschiede, angebracht werden. Neben der Plattenfixation können auch Stabssysteme wie Ventrofix oder das Doppelbackenstab-System eingesetzt werden.

#### **1.4.2 Vertebroplastie**

Die perkutane vertebrale Augmentation wurde erstmals von Galibert et al. (22) erdacht und beinhaltete die Füllung des Wirbelkörpers mit Knochenzement (PMMA). Dieses minimal-invasive Verfahren wird unter Bildwandlerkontrolle durchgeführt. Über einen transpedikulären Zugang wird über eine Kanüle Polymethylmethacrylat in noch flüssigem Zustand in den Wirbelkörper injiziert. Dabei ist auf eine adäquate Füllung und eine mögliche Zementleckage zu achten. In komplexen Fällen, die mit einem hohen Risiko verbunden sind, wird der zusätzliche Einsatz der Computertomographie empfohlen [95]. In der Praxis kann die Prozedur unter lokaler Anästhesie und leichter Sedation in wenigen Minuten durchgeführt werden [96]. Während der Injektion kann durch eine Schmerzintensivierung eine Totalanästhesie in wenigen Fällen nötig sein. Das Hauptrisiko dieses Verfahren liegt darin, dass während des Einfüllens des flüssigen Zements in den geschlossenen Raum des kollabierten Wirbels es zu einem Austritt von Zement kommen kann. Obwohl die Leckageraten mit bis zu 40 % hoch sind, hatten sie in den meisten Fällen doch keine klinische Relevanz [96]. Die Konsequenzen einer Zement-Leckage sind natürlich abhängig von der Lokalisation und können nach Aushärten des Zements zu Nervenwurzelkompressionen und Radikulopathien führen[97]. Durch den Übertritt von Zement in paravertebrale Venen kann es zu Zementembolien kommen. Andere operative und Langzeit-Komplikationen sind eher den Eigenschaften des PMMA selbst zuzurechnen. Die hohe Temperatur während der Polymerisation (ca.70°C) kann benachbartes Gewebe, wie Rückenmark und Nervenwurzeln schädigen. Die Folge sind Entzündungsreaktionen und vorübergehende Schmerzexazerbationen [98]. Das Gesamtrisiko für Komplikationen mit klinischer Relevanz

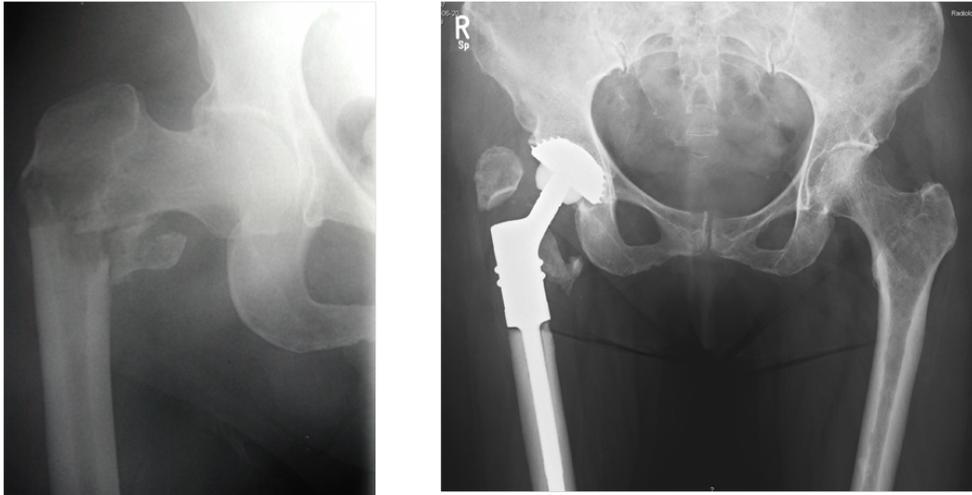
während einer Vertebroplastie beträgt 1-3%. Die meisten Komplikationen können durch eine gute Technik verhindert werden [97].

### **1.4.3 Kyphoplastie**

Die Kyphoplastie ist eine Technik, die aus der Mischung von Vertebroplastie und Ballon-Angioplastie hervorgeht. Unter Vollnarkose oder lokaler Anästhesie wird der Patient in Bauchlage gelagert und zwei circa 3 mm lange parallele Inzisionen über den Pedikeln auf Höhe des Wirbels gesetzt. Über einen transpedikulären oder extrapedikulären Zugang wird ein Führungsdraht oder eine Biopsienadel in den Wirbelkörper vorgeschoben, abhängig von der Fraktur und der Anatomie des Patienten. Nach der Entfernung des Führungsdrahtes wird der Arbeitskanal geweitet um den gefalteten Ballon in das Frakturgebiet vorzuschieben. Nun wird der Ballon soweit aufgeblasen, bis die Ausgangshöhe des Wirbels erreicht ist oder der Ballon an die Kortikalis stößt. Danach wird der Ballon entfernt und der Zement vorbereitet. Erst wenn der Zement eine fast feste Konsistenz erreicht hat, wird er langsam in die vorbereitete Höhle eingefüllt. Durch diese Technik ist ein geringer Befüllungsdruck gewährleistet [99]. Die Vorteile der Kyphoplastie sind neben guter Schmerzreduktion, die mögliche Wiederherstellung der Wirbelhöhe und eine Reduzierung des Risikos einer Zement-Leckage.

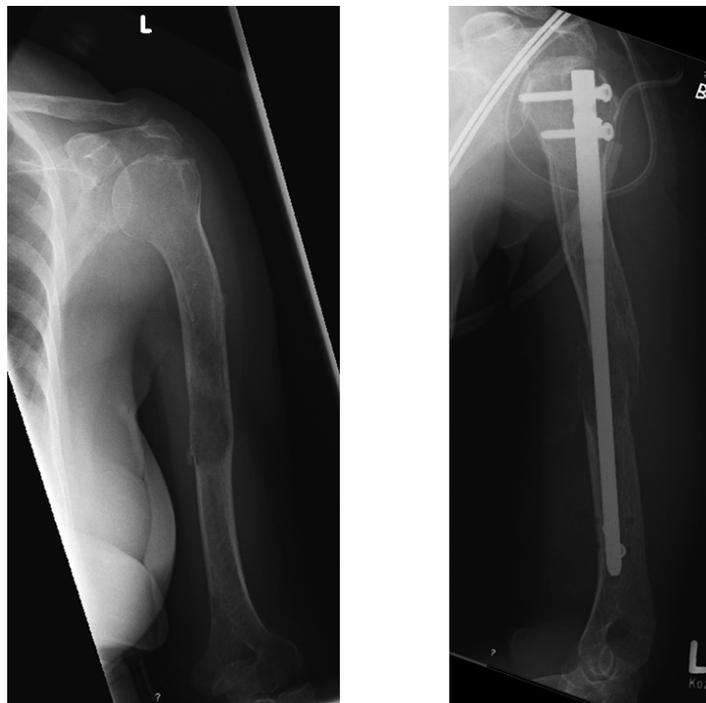
### **1.4.4 Tumor-Resektion, Osteosynthese und Endoprothetik**

In dem Ausnahmefall des solitären Plasmozytoms muss die Tumor-Resektion als potentiell kurativ gewertet werden. Dieses Verfahren kommt bei Befall der langen Röhrenknochen zum Einsatz und besteht prinzipiell aus der weiten Resektion des befallenen Knochens mit einem Sicherheitsabstand. Bei gelenknahen Läsionen wird, zumeist in palliativer Hinsicht, das Gelenk durch eine Endoprothese ersetzt. Endoprothesen stehen für Hüft-, Knie-, Schulter-, Ellenbogen- und Sprunggelenke zur Verfügung.



**Abbildung 1-1-13: Pathologische pertochantere Femurfraktur und operative Versorgung mittels TEP**

Neben zementierten und unzementierten Prothesen gibt es auch sogenannte Hybride, bei denen zum Beispiel nur der Schaft mit dem Kugelgelenk zementiert wird, während die Pfanne unzementiert eingesetzt wird. Klassische Plattenosteosynthesen – oder Marknägel - kommen nach Frakturen und langstreckigen Defekten in Frage, die nach der Tumorresektion und Zementauffüllung gegebenenfalls die gewünschte Stabilität wieder herstellen. Abbildung 1-1-14 zeigt eine Läsion des Humerus und die operative Versorgung mittels Marknagelung.



**Abbildung 1-1-14: Knochenläsion und Marknagelung des Humerus**

## 1.5 Fragestellung/Zielsetzung

Die chirurgische Therapie bei skelettaler Metastasierung ist Gegenstand vieler Untersuchungen. Aufgrund der hohen Rate ossärer Läsionen bei Patienten mit Multiplem Myelom, nimmt die chirurgische Therapie, wenngleich nur supportiv, einen großen Stellenwert in der multimodalen Therapie des Multiplen Myelom ein. Wie in Diagramm 1-1 dargestellt, scheinen speziell Myelompatienten im Vergleich zu Patienten mit Knochenmetastasen anderer Primärtumoren eine lange Überlebenszeit zu haben.

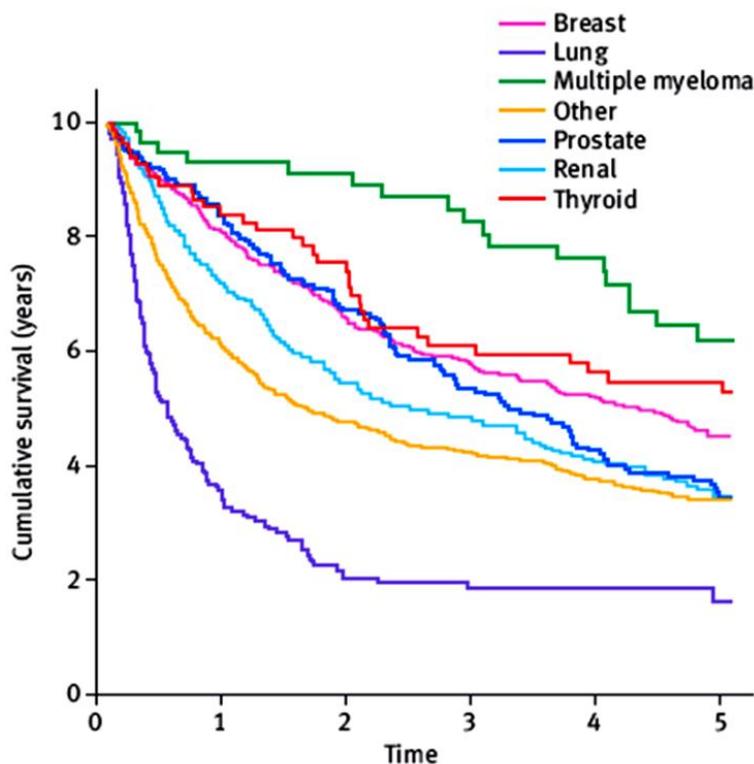


Diagramm 1-1: Überlebenszeiten von Patienten mit Knochenmetastasen verschiedener Primärtumore aus Grimer et al [43]

Da die Überlebenszeit von Patient zu Patient mit Multiplem Myelom jedoch sehr unterschiedlich ist, wird die Frage aufgeworfen, welche Faktoren das Überleben im Rahmen eines operativen Verfahrens günstig beeinflussen und welche nicht. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Einflüsse von Patientenfaktoren und Therapieverfahren auf die Prognose zu analysieren anhand von Patienten mit Multiplen Myelom, deren skelettale Komplikationen in der Orthopädischen Klinik Großhadern, der Universitätsklinik der LMU München, chirurgisch therapiert wurden. Hierzu wurden klinische, diagnostische und therapeutische Parameter hinsichtlich des chirurgischen Vorgehens retrospektiv analysiert.

## **2. Methodik und Patienten**

### **2.1 Methoden und Statistik**

#### **2.1.1 Methoden**

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die von 1980 bis 2005 aufgrund von Knochenmetastasen durch ein Multiples Myelom in der orthopädischen Klinik der Ludwigs-Maximilian-Universität operiert wurden. Die Daten wurden überwiegend aus den Akten des Archivs Großhadern anhand eines Patientenbogens (Anlage 1) erhoben. Dabei wurden folgende Kriterien dokumentiert:

- Art und Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Beschwerden ( Schmerz, Fraktur, Neurologie, Schwellung) vor Operation und deren Beginn
- Art, Datum, Resektionsstatus, Komplikationen und Erfolg der Operation
- Weitere unbehandelte Knochenherde und Stadieneinteilung nach Salmon-Durie
- Hämoglobin, alkalische Phosphatase, anorganisches Phosphat und Kreatinin
- Lokalrezidive
- Zusätzliche Therapie (Radiatio, Chemotherapie)
- Letzter Patientenkontakt

Zusätzlich wurde eine Telefonumfrage bei den Patienten, Angehörigen, sowie bei den weiterbehandelten Ärzten durchgeführt. Bei mehreren Patienten die verstorben sind oder nicht erreichbar waren, wurden Information über das Einwohnermeldeamt und das Tumorregister München bezogen.

#### **2.1.2 Statistik**

Die Darstellung der demographischen Daten der Patienten erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Die Prüfung auf statistische Unterschiede erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher's Exact Test für Nominale Daten. Nicht-normalverteilte Messwerte wurden unter Verwendung von nichtparametrischen Verfahren auf Unterschiede überprüft (Mann-Whitney-U-Test). Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0.05$  angesetzt.

Zur Auswertung der Daten wurden Überlebenszeitanalysen verwendet, da die Zeitspanne von der Operation bis zum Eintritt des Ereignisses, hier der Tod im Mittelpunkt der Arbeit stand.

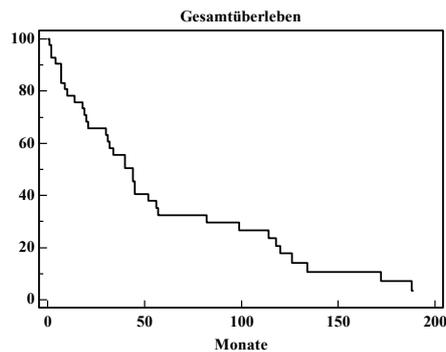
Im speziellen bot sich die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan und Meier an [100, 101]. Bei dieser Methode werden auch so genannte zensierte Daten verwendet. Das sind Ereignisse die bei Abschluss der Erhebung nicht eingehend geklärt werden konnten. So konnten nicht alle Patienten bis zum Endpunkt verfolgt werden. Diese Patientendaten, bei denen unklar ist, welchen Status sie bei Beendigung der Datenerhebung hatten, gehen als zensierte Daten mit in die Ergebnisse ein. Zum Beispiel konnten bei einigen Patientendaten nicht geklärt werden ob sie am Tumor gestorben sind oder nicht, bei anderen brach der Kontakt ab. Dies kann viele Ursachen haben. Handelt es sich dabei um einen tumorunabhängigen Tod, spricht man von einem konkurrierenden Risiko (engl.: competing risk) [102]. Es bleibt also in einigen Fällen im Unklaren, was mit den Patienten passiert ist, und somit auch wie lange die letztendliche Überlebenszeit ist. Aufgrund dieser Zäsuren wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet, da sie genau solche Daten berücksichtigt.

Die entscheidende Idee dieser Methode ist es, dass die Ereignisse die Beobachtungsintervalle definieren und nicht die Beobachtungsintervalle fest vorgeschrieben sind, wie es zum Beispiel bei Sterbetafel-Modellen der Fall ist. Ein neues Zeitintervall wird dadurch definiert, das ein Patient verstirbt. Für jedes Zeitintervall wird die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnet, dass ein Patient dieses Zeitintervall überlebt, falls er schon bis zum Beginn des neuen Zeitintervalls überlebt hat. Die Gesamtwahrscheinlichkeit einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben, berechnet sich aus dem Produkt der bedingten Wahrscheinlichkeiten [102]. Tritt eine Zensierung auf so wird die wichtige Annahme gemacht, dass die Daten des zensierten Patienten bis zum Ende des nächsten Todesfalls vorliegen und die Zensierung erst unmittelbar danach eintritt. Das heißt er wird bis zu dem Zeitpunkt der Zäsur in die Berechnung eingeschlossen, dann aber für die Berechnung der bedingten Überlebenswahrscheinlichkeit für das nächste Zeitintervall ausgeschlossen.

Grundsätzlich werden hier 3 Hypothesen zugrunde gelegt [101]:

Erstens wird angenommen, dass jeder Patient dessen Daten zensiert wurden, die gleiche Überlebenswahrscheinlichkeit hat, wie jene die weiterhin in die Verlaufsanalyse eingeschlossen sind.

Zweitens sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten für alle Patienten gleich, unabhängig ob Patienten früher oder später diagnostiziert wurden. Neuerungen in Screening-Verfahren und Therapieansätzen, welche die Prognose verändern könnten, werden nicht berücksichtigt. Das heißt, das Phänomen des „lead-time-bias“ [102] kann durch diese Methode nicht eliminiert werden. Drittens bleibt die Prognose des Überlebens über die Zeit konstant.



**Abbildung 2-1: Beispiel-Graph**

Aus der Kaplan-Meier-Kurve lassen sich bequem 1 und 5-Jahres-Überlebensrate, an den entsprechen Werten auf der x-Achse, und mediane Überlebenszeit, bei 0,5 Überlebenswahrscheinlichkeit, ablesen.

Für diese Arbeit wurden Überlebenskurven in Abhängigkeit der oben angeführten klinischen Parameter nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Es wurden alle Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, in die Auswertung miteinbezogen. Als Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit wurde die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Tod des Patienten definiert, unabhängig von der Todesursache. Zum Vergleich der Überlebenskurven wurde als nicht-parametrischer Ansatz der Log-Rank-Test verwendet. Die Nullhypothese  $H_0$  wurde wie folgt festgelegt: Die Werte der Überlebensfunktionen  $S_1(t)$  und  $S_2(t)$  unterscheiden sich nicht im gesamten beobachteten Zeitintervall, d.h. in allen Punkten  $t$ . Die Nullhypothese  $H_0$  wird abgelehnt, falls der zugehörige p-Wert kleiner als 0,05 ausfällt. Für alle signifikanten Variablen wurde eine multivariate Analyse mit dem Cox-Regressions-Modell durchgeführt. Die Reduktion der Variablen erfolgte über eine schrittweise Rückwärts-Prozedur nach der Wald-Methode.

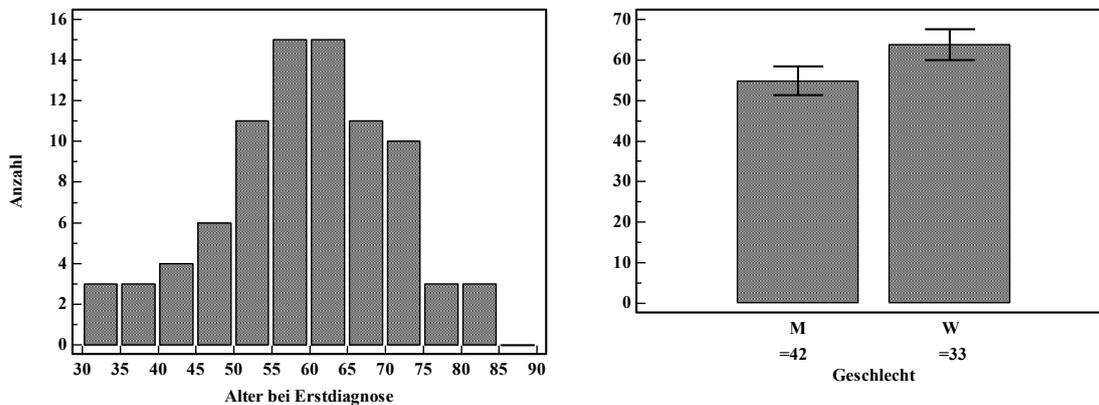
Die Berechnungen und die graphischen Darstellungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Version 20 (IBM, SPSS Inc., Chicago, USA) erstellt. Tabellarische Darstellungen wurden mit dem Datenverwaltungsprogramm Excel (Version Office 10, Microsoft, USA) erstellt.

## 2.2 Das Patientenkollektiv

### 2.2.1 Altersverteilung

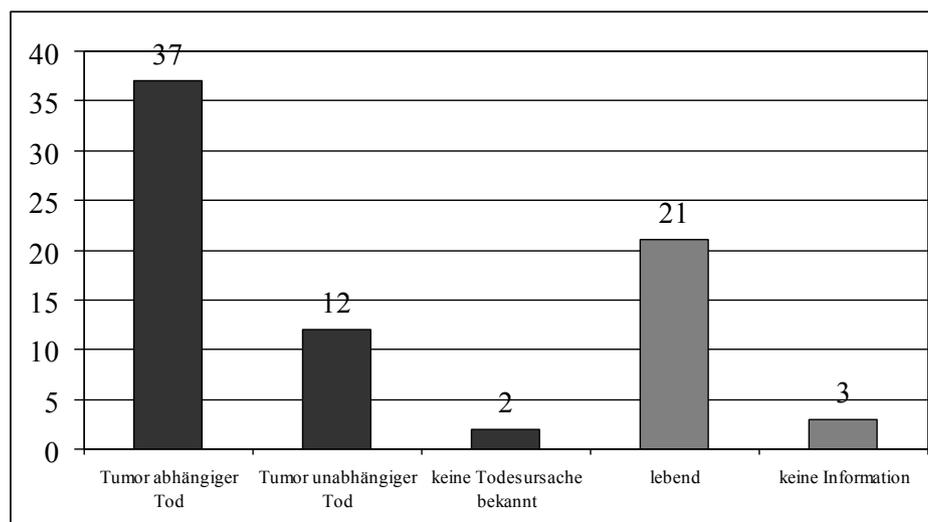
In dem Zeitraum von 1980 bis 2005 wurden an der Orthopädischen Klinik der LMU in Großhadern 75 Patienten mit skelettalen Komplikationen bei Multiplem Myelom operativ

versorgt. Das Kollektiv setzt sich aus 42 Männer und 33 Frauen zusammen. Der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der Operation betrug 60 Jahre (31,42 – 85,5 Jahre). Männer wurden mit einem Altersdurchschnitt von 56,95 Jahren im Schnitt 7,84 Jahre früher operiert als Frauen (Altersdurchschnitt von 64,79 Jahren).



**Abbildung 2-2: Altersverteilung und Altersdurchschnitt der 75 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**

Von den 75 Patienten sind 68% verstorben, 28% leben und bei 7 Patienten (4%) konnten keine Informationen über deren Verbleib in Erfahrung gebracht werden. Von den 51 verstorbenen Patienten war in 72,5% der Fälle das Multiple Myelom die Todesursache, in 23,5% der Fälle waren andere Ursachen (Komplikationen durch eine Operation, anderes Tumorleiden, Unfälle) für den Tod verantwortlich.



**Diagramm 2-1: Anzahl verstorbener und lebender Patienten**

### 2.2.2 Beschwerdesymptomatik

Bei allen Patienten bestanden Schmerzen, zwischen 1 und 122 Monaten (mittel 7,5 Monate) vor der Operation. 9 Patienten (11,8%) zeigten länger als 12 Monate eine Schmerzsymptomatik. Das Diagramm 2-2 zeigt die durchschnittliche Verteilung der Beschwerdedauer, wobei eine Dauer bis zu einem Monat als akut gewertet wurde.

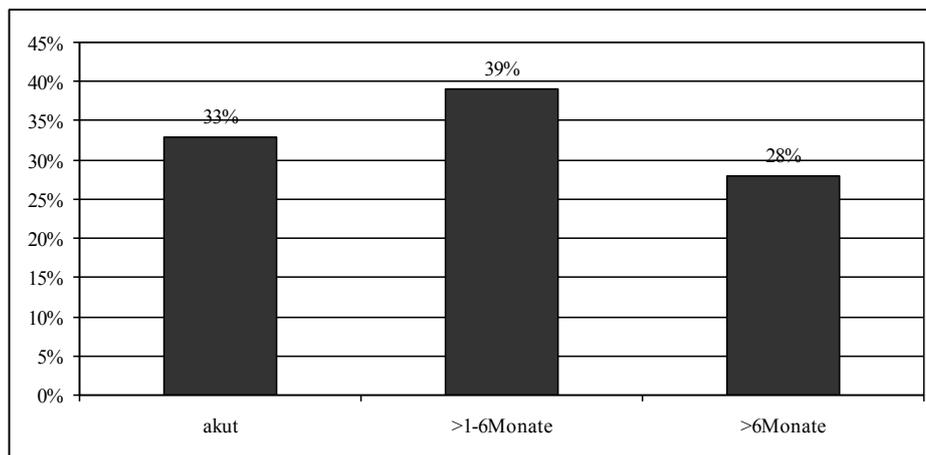


Diagramm 2-2: Dauer der Symptomatik vor Ersteingriff in Prozent

In 65% der Fälle waren eine oder mehrere Frakturen zum Zeitpunkt vor der Operation vorhanden. 26,3% zeigten neurologische Defizite, bei weiteren 12,6% wurde eine Schwellung vor dem Eingriff gefunden.

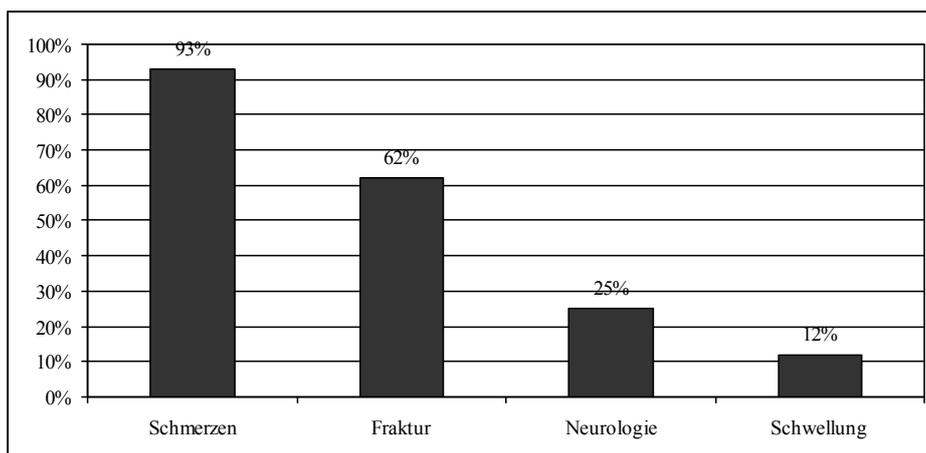


Diagramm 2-3: Anzahl der Beschwerden vor der jeweiligen Operation in Prozent

Die Angaben in Diagramm 2-3 beziehen sich auf 95 Eingriffe (Revisionen und sekundäre Eingriffe eingeschlossen), so das 6 Patienten, die mehrere Operationen hatten, bei einem oder zwei Folgeeingriffen keine Schmerzen vorlagen, sehr wohl aber beim Ersteingriff.

### 2.2.3 Laborparameter und spezielle Untersuchungen

Zu routinemäßigen Analysen wurde die Immunelektrophorese im Urin und Serum durchgeführt. In 80,3% der Fälle (61 Patienten) war die Serum-Immunelektrophorese positiv, in 18,4% (14 Patienten) negativ und in 1,3% (1 Patient) der Fälle konnte die Elektrophorese in den Akten nicht gefunden werden. Eine Bence-Jones-Proteinurie war bei 33 Patienten (43,4%) nicht vorhanden und bei 2 Patienten (2,6%) nicht dokumentiert. Bei 41 Patienten (54%) wurden Bence-Jones-Proteine gefunden. 37 Patienten (48,7%) hatten sowohl eine positive Serum-Elektrophorese als auch eine Bence-Jones-Proteinurie, umgekehrt hatten 11,8% (9 Patienten) keines von beiden.

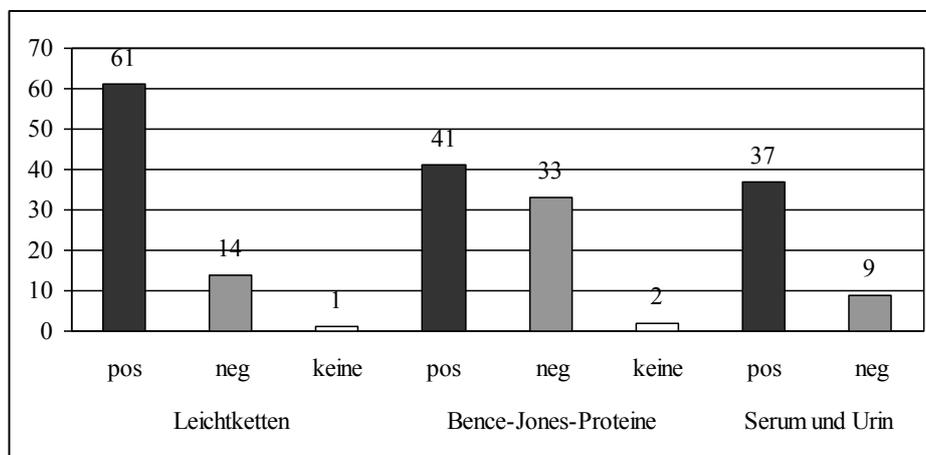
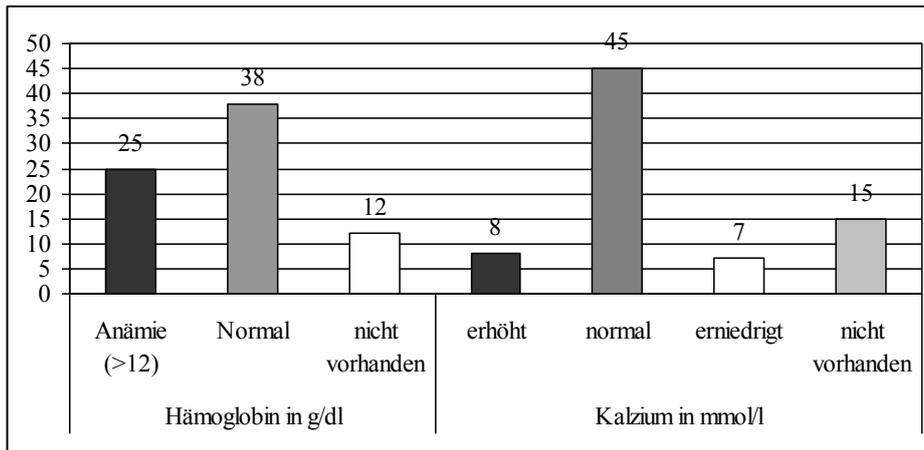


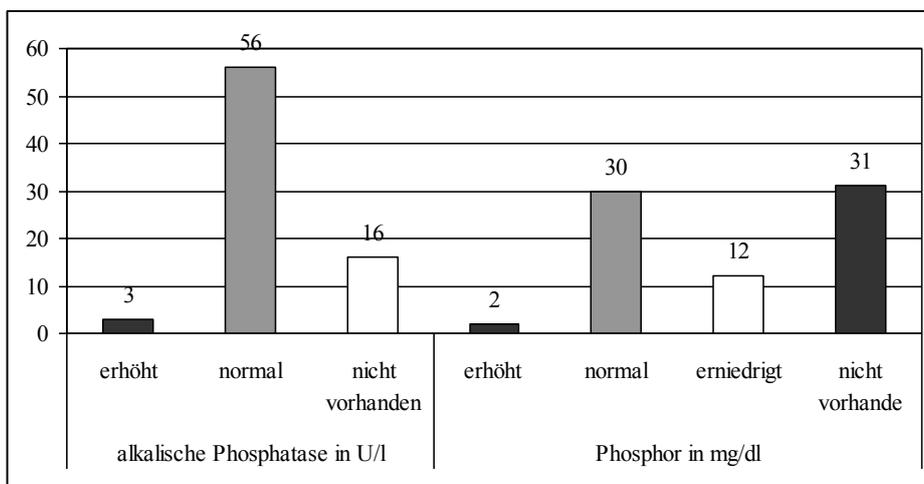
Diagramm 2-4: Elektrophoresen von Serum und Urin (n = Anzahl der Patienten)

Des Weiteren wurden von den Patienten die präoperativen Laborparameter Hämoglobin, Kalzium, alkalische Phosphatase und anorganisches Phosphat dokumentiert um den Überblick über den Zustand des Patienten zu komplettieren. Bei 38 Patienten (50,7%) lag keine Anämie vor, bei 25 Patienten (33,3%) lag der Hämoglobinwert unter 12 g/dl. Von den verbleibenden 12 Patienten (16%) konnte eine präoperative Dokumentation der Laborwerte nicht gefunden werden.



**Diagramm 2-5: Hämoglobin und Kalzium vor Operation (n = Anzahl der Patienten)**

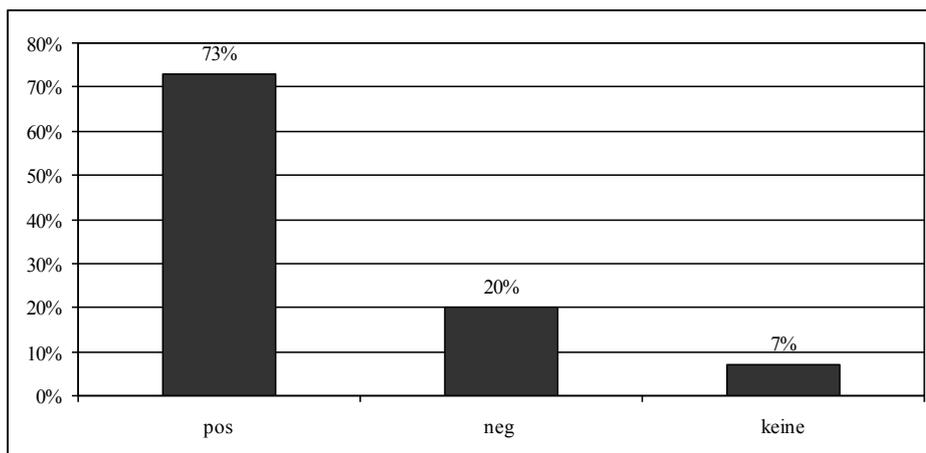
Das Kalzium war nur in 10,7% der Fälle erhöht und in 60% normal. Bei 7 Patienten (9,3%) wurde eine Hypokalzämie dokumentiert. In 20% waren keine Werte in den Akten dokumentiert. Die alkalische Phosphatase war bei 74,7% im Normbereich (<280 U/l) und in 4% der Fälle erhöht, davon ein Fall mit Werten von über 1000 U/l. Bei 16 Patienten (21,3%) konnte keine Dokumentation in den Akten gefunden werden.



**Diagramm 2-6: alkalische Phosphatase und Phosphor vor der Operation**

Das Phosphat war lediglich in 2,7% der Fälle erhöht und in 16% der Fälle erniedrigt. Bei 40% wurden die Normwerte eingehalten. Auch hier war in 31 Fällen (41,3%) keine präoperative Dokumentation des anorganischen Phosphats zu finden.

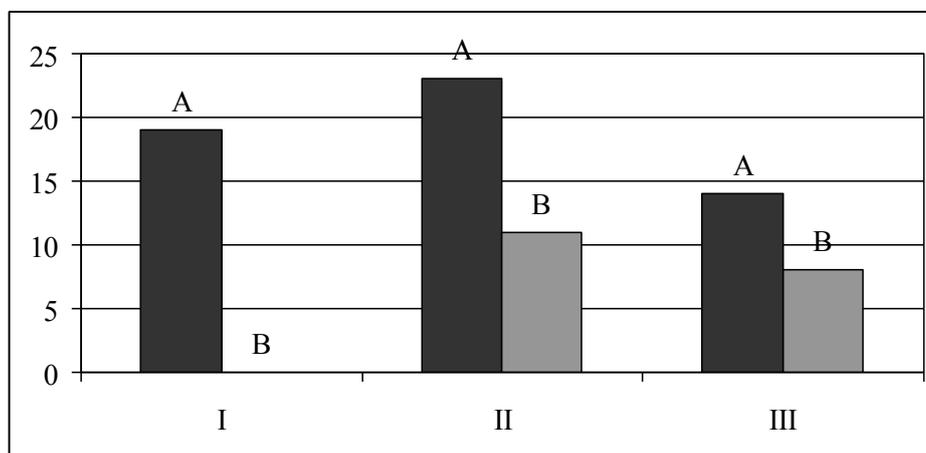
Bei 71 Patienten wurde präoperativ eine Knochenmarksbiopsie entnommen, die bei 56 positiv und bei 15 Patienten negativ ausfiel. In 4 Fällen wurde keine Knochenmarksbiopsie entnommen, da entweder die Diagnose schon gesichert war oder, wie in 2 Fällen (2,7%), eine Probeexzision durchgeführt wurde.



**Diagramm 2-7: Knochenmarksbiopsien nach Jamshidi**

### 2.2.4 Staging

Das Staging der Patienten wurde nach Durie und Salmon durchgeführt, Rechnung tragend, dass in diese Arbeit Patienten ab 1980 eingeschlossen sind und die bildgebenden Verfahren, die zur Diagnosefindung eingesetzt wurden, dem technischen und zeitlichen Wandel unterlagen, kamen zur Erkennung der Osteolysen die konventionelle Radiologie, Computertomographie- und Magnetresonanztomographien zum Einsatz.



**Diagramm 2-8: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon**

Wie das Diagramm 2-8 zeigt, wurden 25,3% in das Stadium I eingeteilt, wobei keiner der Patienten die Kriterien der Subgruppe B erfüllte. 45,4% wurden in das Stadium II eingeteilt, davon entfielen 23 auf die Subgruppe A und 11 auf die Subgruppe B. 29,3% wurden dem Stadium III zugeordnet, davon waren wiederum 63,6% in die Subgruppe A und 36,4% in die Subgruppe B eingeteilt.

### 2.2.5 Chemotherapie und Strahlentherapie

Von den 75 Patienten erhielten 72 Patienten (96%) eine Strahlen- oder Chemotherapie. Nur 3 Patienten erhielten keine weitere Therapie vor oder nach der Operation. Insgesamt wurden 70 Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung bestrahlt und 59 bekamen eine Chemotherapie. Vor dem Eingriff wurden lediglich jeweils 5 Patienten bestrahlt oder mit zytotoxischen Medikamenten behandelt. 57 Patienten wurden postoperativ bestrahlt, davon hatten 36 Patienten auch eine Chemotherapie. Insgesamt wurde bei 40 Patienten postoperativ eine Chemotherapie durchgeführt.

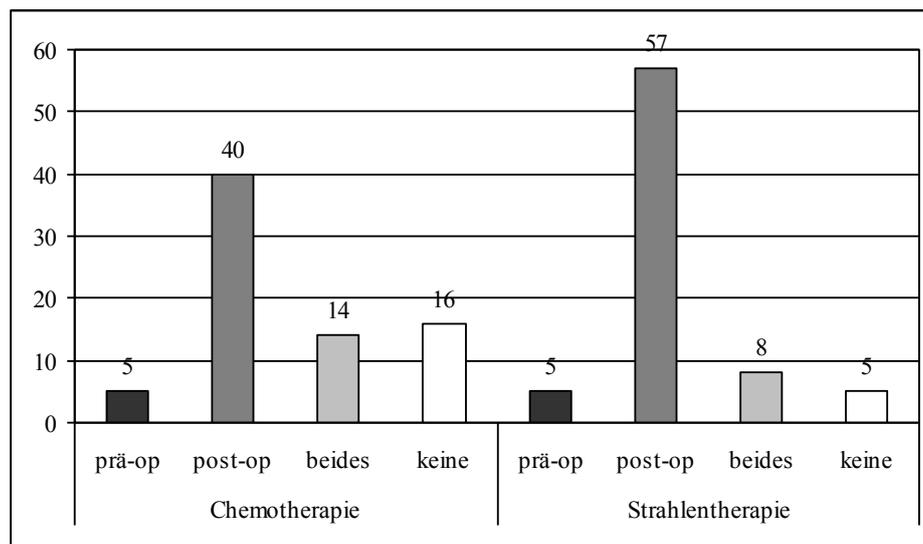
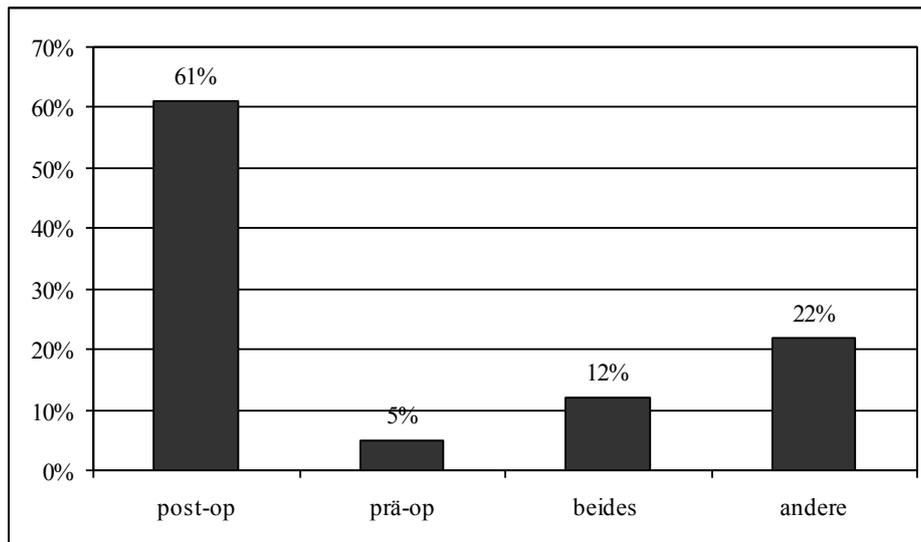


Diagramm 2-9: Chemo- und Strahlentherapie nach Zeitpunkt der Durchführung geordnet

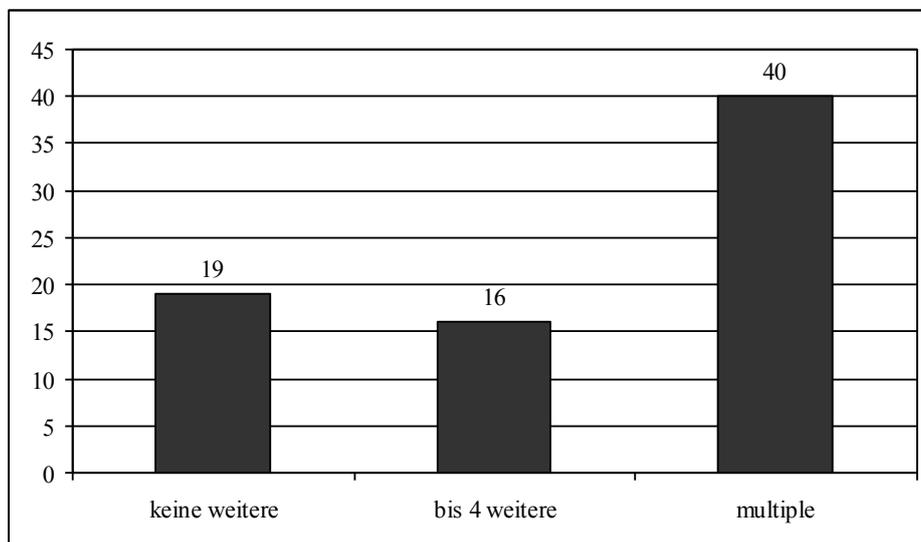
Wie in dem Diagramm 2-10 dargestellt hatten insgesamt 59 Patienten (78,7%) eine Kombination beider Therapiemodalitäten. Davon hatten 36 Patienten (39%) postoperativ jeweils eine Strahlen- und eine Chemotherapie, 7 vor und nach dem Eingriff und 3 davor jeweils beide Therapien. 13 Patienten (5%) hatten eine unterschiedliche Kombination der Therapien bezüglich des Zeitpunktes der Operation.



**Diagramm 2-10: Verteilung der Kombination von Strahlen- und Chemotherapie auf das Patientenkollektiv**

### 2.2.6 Dissemination der Osteolysen

Zum Zeitpunkt der Operation hatten 25,3% keine weiteren Osteolysen, 21,4% der Patienten hatten bis zu 4 weitere Osteolysen und in 53,3% der Fälle wurden multiple Osteolysen diagnostiziert.



**Diagramm 2-11: Anzahl der Patienten mit einer, 2 bis 4 und multiplen Osteolysen**

Es wurde an insgesamt 103 Läsionen operiert. Am häufigsten waren die Osteolysen in der Wirbelsäule (59,2%) lokalisiert, gefolgt von den Extremitäten mit insgesamt 29 Läsionen (28,2%), vor allem in den proximalen Anteilen. Lediglich jeweils eine Osteolyse wurde an der Fibula und Tibia sowie an Ulna und Radius gefunden. 13 Osteolysen fanden sich im Bereich des Stamms (12,6%), davon 7 Läsionen im Becken und 6 weiteren im Schultergürtel-Bereich.

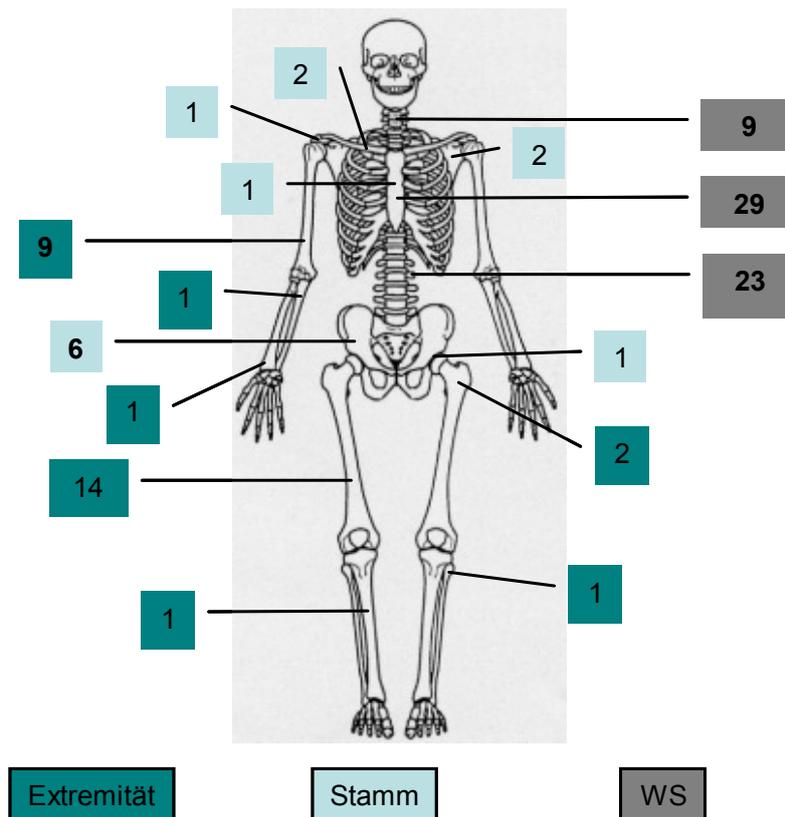


Diagramm 2-12: Verteilung der Osteolysen im Skelett

### 2.2.7 Operationen

Bei den 75 Patienten wurden in 95 Operationen insgesamt 103, sowohl diagnostische (Probeexzision) als auch therapeutische Eingriffe durchgeführt, wobei bei 6 Patienten in der gleichen Sitzung eine Probeexzision entnommen wurde. Bei 59 Patienten (78,7%) wurde jeweils nur ein Eingriff pro Operation durchgeführt, bei 12 Patienten (16%) jeweils zwei und bei 4 Patienten (5,3%) drei Eingriffe. 7 Patienten wurden mit der Operation an 2 Lokalisationen und in 2 Fällen an drei Lokalisationen angegangen. Von den 55 Eingriffen an der Wirbelsäule entfielen 36 auf eine Spondylodese/Instrumentation, 2 auf eine Verbundosteosynthese, 5 auf eine Vertebroplastie, jeweils 2 auf eine Kyphoplastie und Korporektomie und 3 auf eine Laminektomie. 7 Eingriffe waren Probeexzisionen, wobei bei einem Patienten eine Probeexzision und eine Verbundosteosynthese zweizeitig durchgeführt wurden. Zwei Probeexzisionen wurden gleichzeitig mit einer Spondylodese durchgeführt. An den Extremitäten wurden 20 von 22 Verbundosteosynthesen durchgeführt. Davon entfallen 9 auf den Humerus, 8 auf den Femur, und jeweils eine auf Tibia, Ulna und Radius. Die 8 Tumor-Endoprothesen waren Hüftprothesen und wurden in 5 Fällen aufgrund von Läsionen des Femurhalses und in 2 Fällen aufgrund von trochantären Osteolysen implantiert. In einem

Fall wurde aufgrund einer distalen Femur-Osteolyse eine Knie-Prothese eingebracht. Die verbleibenden 2 Endoprothesen wurden aufgrund je einer Osteolyse im Acetabulum und im Os ilium implantiert und zu den Eingriffen am Stamm gerechnet. Am Stamm wurden mit 11 von 17 Eingriffen hauptsächlich Probeexzisionen entnommen. Gefolgt von drei Tumorresektion im Schultergürtel und einer Osteosynthese im Becken.

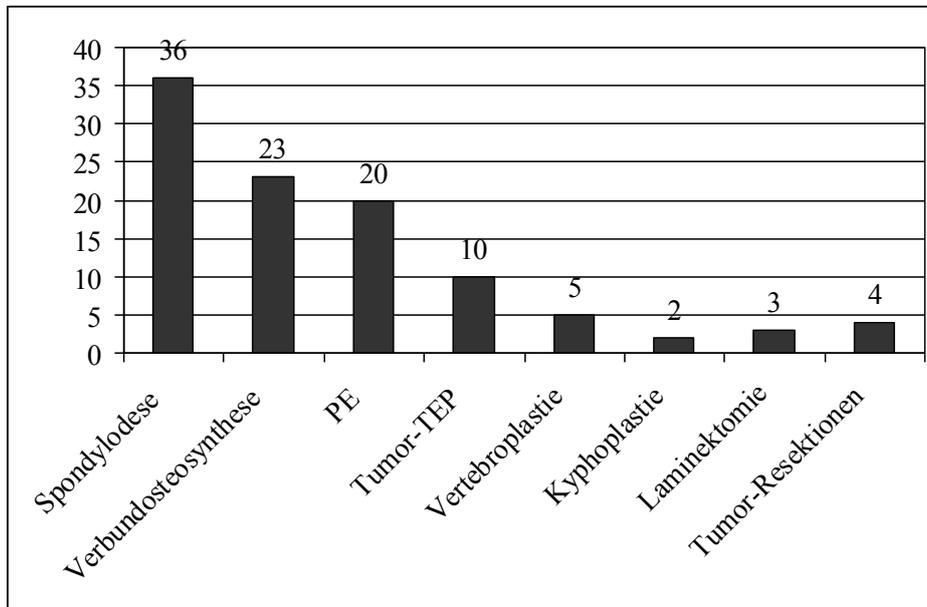


Diagramm 2-13: Art und Anzahl der Operationen

### 2.2.8 Komplikationen und Operations-Erfolg

Bei insgesamt 24 Patienten (32%) traten während der Operation oder im postoperativen Verlauf Komplikationen auf. Der Großteil der Patienten (68%) hatte keine Komplikationen.

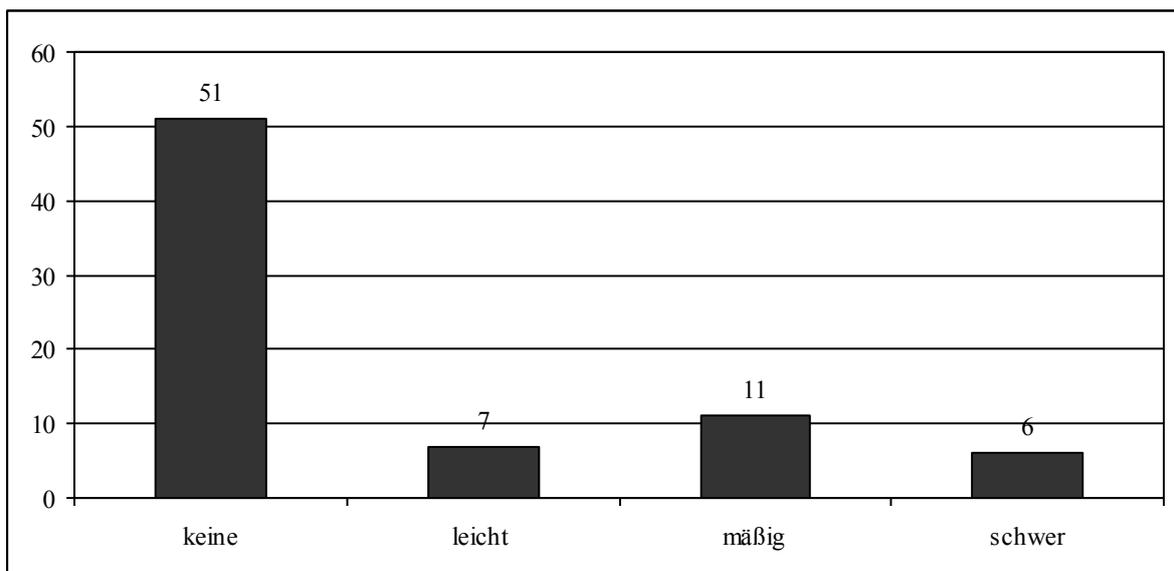


Diagramm 2-14: Anzahl der Patienten mit Komplikationen nach Schwere

Als leichte Komplikationen (29,2%) wurden solche gewertet, bei denen nie eine lebensbedrohende Situation gegeben war und keine intensivmedizinische Betreuung notwendig war. Mäßige Komplikationen (45,8%) waren mit einer intensiveren medizinischen Betreuung und/oder invasiven Maßnahmen verbunden. Schwere Komplikationen benötigten intensivmedizinische Betreuung und bestanden aus mehreren Komplikationen. 10 der Komplikationen (42%) traten bei Spondylodesen, 7 Komplikationen (29%) traten bei Verbundosteosynthesen, 3 Komplikationen (12%) bei Intraläsionalen Exszisionen, 2 Komplikationen (9%) bei Endoprothesen und je 1 Komplikation (4%) bei einer Hemilaminektomie und einer Tumorresektion am Sternum. Mit 16 Komplikationen (66%) war die Wirbelsäule die am häufigsten betroffene Lokalisation. In Tabelle 2-1 werden die einzelnen Komplikationen aufgeführt, wobei die Anzahl der Komplikation nicht auf die Operationen bezogen werden, sondern in der Häufigkeit ihres Auftretens.

	<b>Komplikationen</b>	<b>Häufigkeit</b>
leicht	intraoperative Blutung	5
	Nachblutung	1
	Fistelbildung; Abszess	2
	L3-Syndrom	1
	Implantat-Lockerung, -verkipfung	2
mäßig	hoher Blutverlust (>4,5l)	1
	respiratorische Insuffizienz	1
	pulmonal-venöse Stauung	1
	Infektion	1
	Implantat-Bruch	1
	Hämatothorax	2
	Subileus	1
	tiefe Venenthrombose	1
	Durchgangssyndrom	1
	AV-Block	1
	Blasentleerungsstörung	1
	Peroneusparese	1
	schwer	Querschnittssyndrom
Sepsis		2
Akutes Nierenversagen		1

**Tabelle 2-1: Auflistung der Komplikationen nach Schwere und Häufigkeit**

### 2.2.9 Lokalrezidiv, Therapie und Komplikation

Bei 8 von 75 Patienten (10,7%) kam es nach dem Eingriff zu einem Lokalrezidiv. Bei einem Patienten ist als Ersteingriff eine Probeexzision durchgeführt worden, bei der keine totale Tumorausräumung möglich war. Bei weiteren 4 Patienten wurden Spondylodesen/ Instrumentation durchgeführt. Die Lokalrezidive beeinträchtigten vor allem die Stabilität und führten in 2 Fällen zu Schmerzen und in einem Fall zu einer Querschnitts-Symptomatik. In 2 Fällen kam es nach einer Osteosynthese zu einem Lokalrezidiv. Wobei in einem Fall eine Osteolyse im operierten Bereich auftrat und in dem anderen Fall eine Osteolyse nach distaler Progression in unmittelbarer Nachbarschaft auftrat. In jeweils einem Fall kam es zu Lokalrezidiven nach einer Laminektomie und Implantation einer Tumorendoprothese. Bei beiden Fällen konnte keine R0-Resektion beim Ersteingriff durchgeführt werden. Einen Überblick über die Lokalrezidive, deren Komplikationen und Therapie gibt Tabelle 2-2.

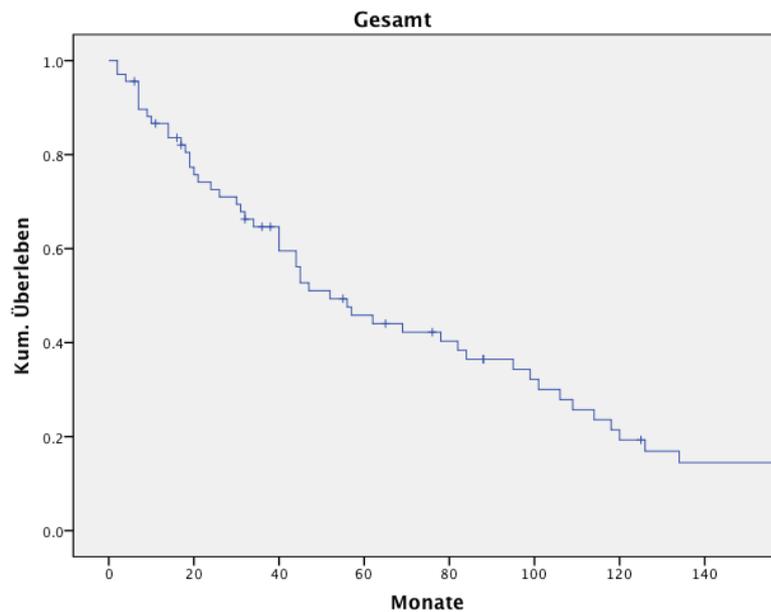
Patient	Art des Ersteingriffs	Lokalrezidiv	Problem	Therapie des Rezidivs
M, 54 Jahre	PE	Acetabulum	R2-Resektion	Tumor-Resektion, im späteren Verlauf Tumorendoprothese
M, 65 Jahre	Spondylodese	BWK 9	Implantatsinterung	Resektion mit Wirbelkörperersatz durch Harms-Korb
W, 76 Jahre	Tumor-TEP	Os Ilium	Schmerzen	Radiatio
M, 71 Jahre	Spondylodese	LWK 1	Schmerzen	Radiatio
W, 57 Jahre	Hemilamin-ektomie	HWK 6	Schmerzen und Instabilität	Spondylodese mit Wirbelkörperersatz
M, 32 Jahre	Spondylodese	BWK 8	Schmerzen und Nervenkompression mit Spastiken	Resektion der intraspinalen Anteile
M, 38 Jahre	Spondylodese	BWK 5	keine totale Tumorsektion mgl., Querschnitt ab BWK 5	Radiatio
M, 75 Jahre	Osteosynthese	prox. Femur	Progression des Tumors nach distal	Osteosynthese
M, 47 Jahre	Spondylodese	HWK 3-4	1. Kompression an HWK	Laminektomie
			2. Lockerung an HWK 3	ME und erneute Spondylodese
W, 72 Jahre	Osteosynthese	Femur	Nagelbruch durch Osteolyse	ACE-Nagel mit Palacosspacer

**Tabelle 2-2: Übersicht der Lokalrezidive mit Ersteingriff, Lokalisation, Komplikation und Operation**

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Gesamtüberleben

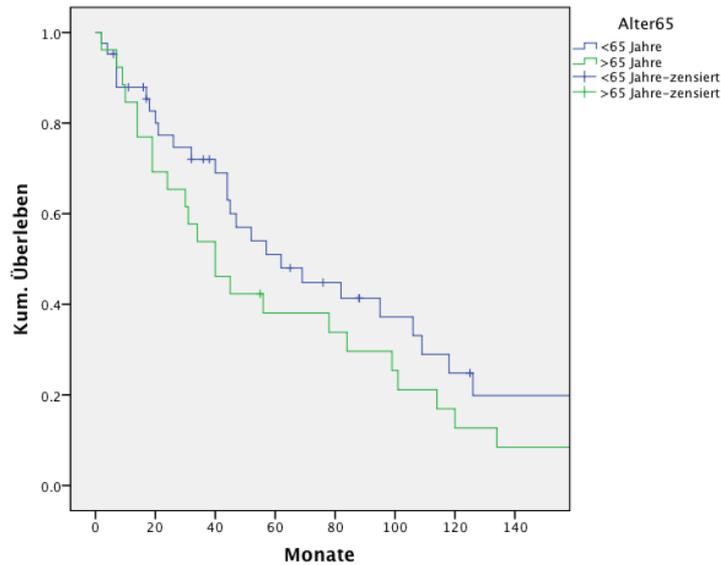
Von den 75 Patienten konnten 68 (92%) bis zu deren Tod oder Ende des Nachuntersuchungsintervalls verfolgt werden. Das Gesamtüberleben nach Ersteingriff für dieses Kollektiv ist in Diagramm 3-1 dargestellt.



**Diagramm 3-1: Gesamtüberleben mit medianem Überleben**

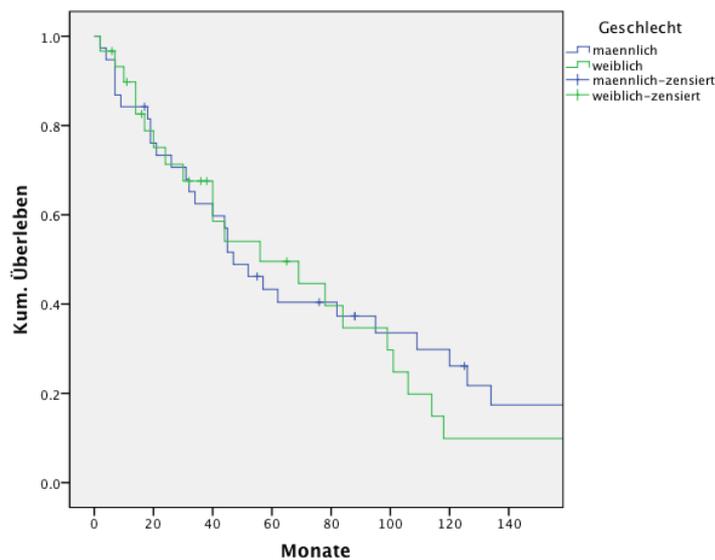
Das mediane Überleben liegt bei 52 Monaten, das heißt nach dieser Zeit sind 50% der Patienten verstorben und 50% leben noch. Die 1-Jahres-Überlebenszeit liegt bei 81,7%.

Das Alter zum Zeitpunkt der Operation war ein nicht signifikanter Faktor für das Gesamtüberleben ( $p=0,0994$ ). Unter 65-Jährige haben eine bessere Prognose als ältere Patienten. Die mediane Überlebenszeit für unter 65-Jährige beträgt 62 Monate und für über 65-jährige 40 Monate. Für die 1- und 5-Jahresüberlebensraten konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.



**Diagramm 3-2: Überleben in Abhängigkeit des Alters zur Operation**

Diagramm 3-3 zeigt die Überlebenszeit nach Geschlecht, wobei sich kein signifikanter Unterschied fand ( $p=0,4095$ ). Das mediane Überleben für Männer betrug 47 Monate und für Frauen 56 Monate.

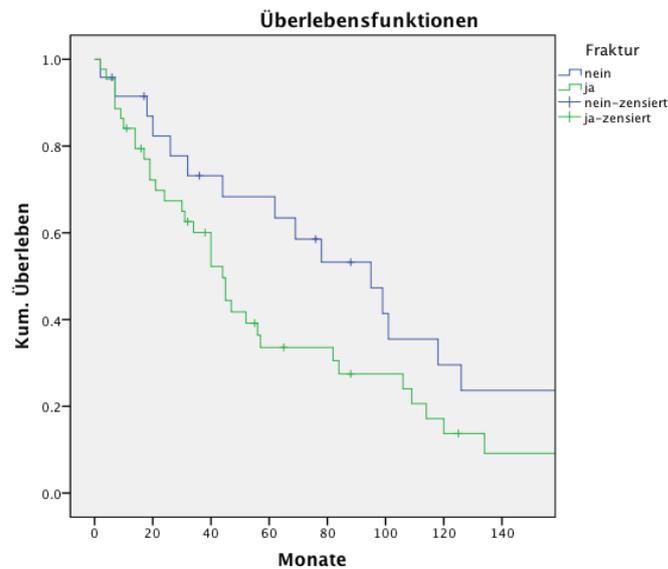


**Diagramm 3-3: Überleben nach Geschlecht**

## 3.2 Überleben in Abhängigkeit diagnostischer Faktoren

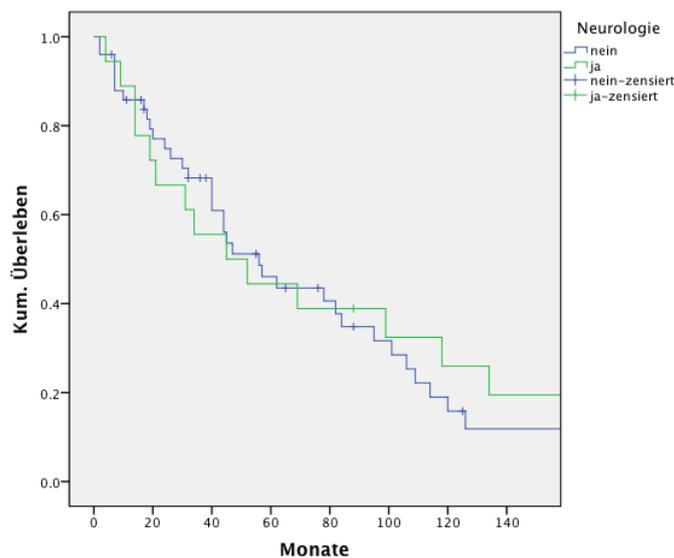
### 3.2.1 Beschwerden

Ein Fraktur war für das Gesamtüberleben signifikant ( $p=0,0484$ ). Patienten mit einer Fraktur hatten eine mediane Überlebenszeit von 44 Monaten. Patienten ohne Fraktur zeigten ein medianes Überleben von 95 Monaten.



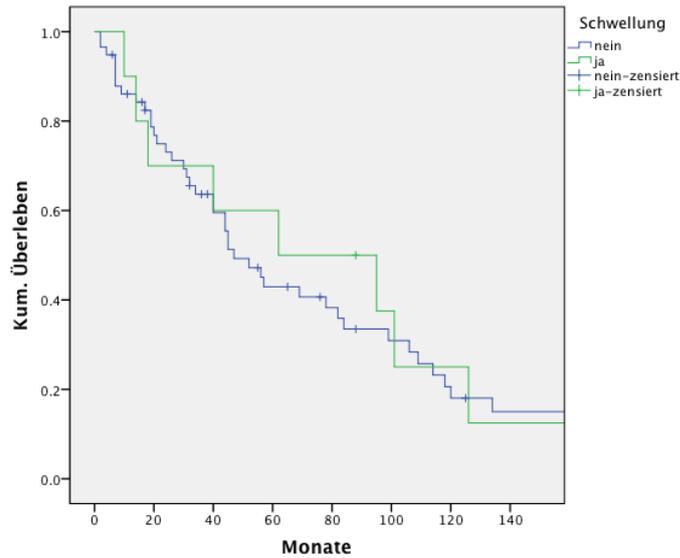
**Diagramm 3-4: Überleben in Abhängigkeit einer Fraktur**

Neurologische Symptome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, wie in Diagramm 3-5 dargestellt, beeinflussten das Gesamtüberleben nicht ( $p=0,91$ ). Weder 1-Jahres- ( $p=0,3119$ ) noch 5-Jahres-Überlebenszeit ( $p=0,6823$ ) zeigten einen signifikanten Unterschied. Das mediane Überleben lag für Patienten mit neurologischen Symptome bei 45 Monaten versus ohne Symptome bei 56 Monaten.



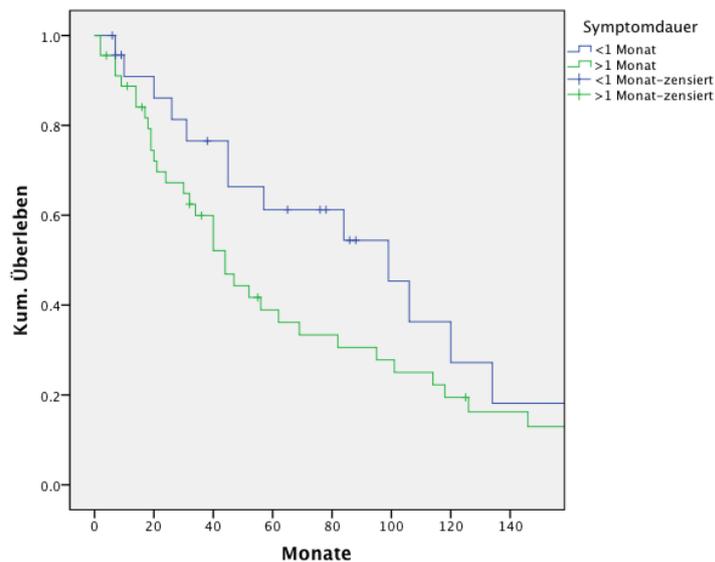
**Diagramm 3-5 : Überleben in Abhängigkeit neurologischer Symptome**

Auch eine Schwellung als eines der ersten Symptome war kein das Überleben beeinflussender Faktor ( $p=0,6287$ ). Weder 1- noch 5-Jahres-Überlebensraten unterschieden sich signifikant. Die mediane Überlebenszeit betrug 47 versus 62 Monaten bei Patienten ohne respektive mit Schwellung.



**Diagramm 3-6: Überleben in Abhängigkeit einer Schwellung**

In Diagramm 3-7 ist der Dauer von Beschwerdebeginn bis Operation dargestellt. Die Symptombdauer bis zur Vorstellung beim Arzt ist nicht signifikant. Einen Trend zwischen kurzem Beschwerde-OP-Intervall (< 1 Monat) und der Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p=0,0628$ ) kann man interpretieren.



**Diagramm 3-7: Überleben in Abhängigkeit des Zeitintervalls Beschwerdebeginn bis Operation**

Das mediane Überleben für Patienten, welche innerhalb des 1 Monats nach Beginn der Symptomatik zum Arzt gingen lag bei 99 Monaten. Dem gegenüber lag das mediane Überleben bei Patienten, welche länger als einen Monaten Beschwerden angaben, bei 44 Monaten.

### 3.2.2 Laborparameter

Diagramm 3-8 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeiten für den Hämoglobinwert größer beziehungsweise kleiner, gleich 12 mg/dl.

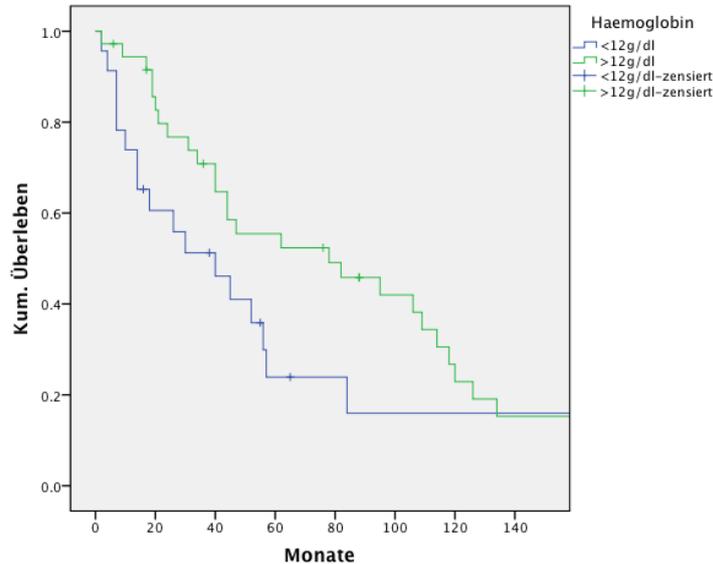


Diagramm 3-8: Überleben in Abhängigkeit von Anämie

Die Unterscheidung ist mit  $p=0,06$  nicht signifikant. Das mediane Überleben für Patienten mit einem normwertigen Hämoglobinwert betrug 78 Monate. Patienten mit einer Anämie zeigten ein medianes Überleben von 40 Monaten. Hier wird deutlich, dass eine Anämie präoperativ ein prognostisch ungünstiger Faktor für das Zeitintervall von 5 Jahren postoperativ ist, dies ist aber ebenfalls nicht signifikant.

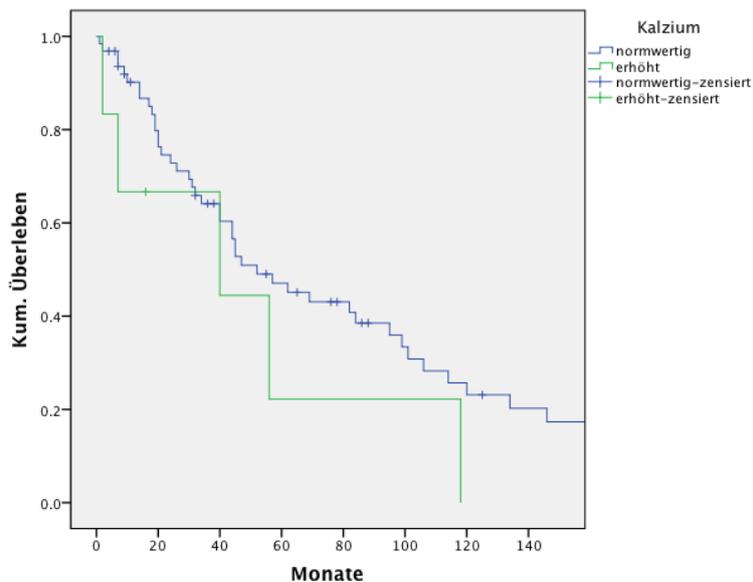
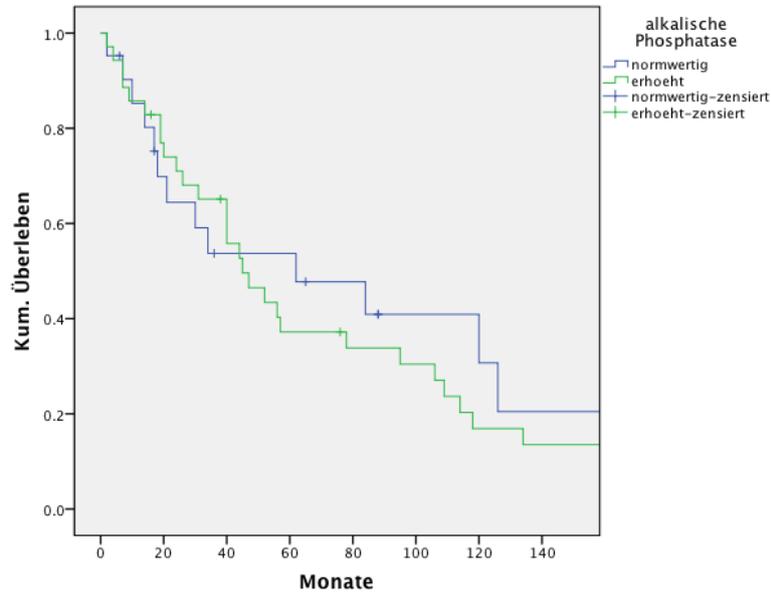


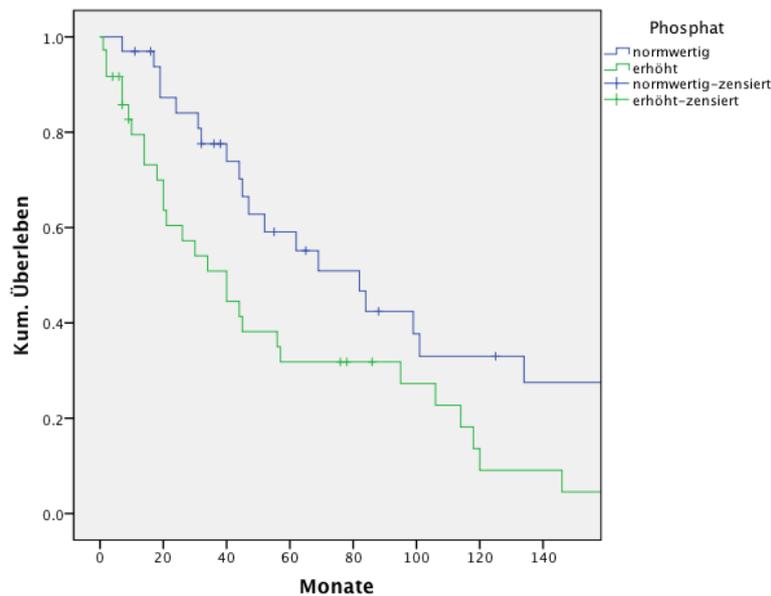
Diagramm 3-9: Überlebenskurve für Kalzium

Der Serum-Kalzium-Wert allein gibt keinen Hinweis auf eine Verlängerung der Überlebenszeit ( $p=0,223$ ). Die alkalische Phosphatase ist kein signifikanter Faktor ( $p=0,582$ ) für das Überleben bei Patienten mit multiplem Myelom.



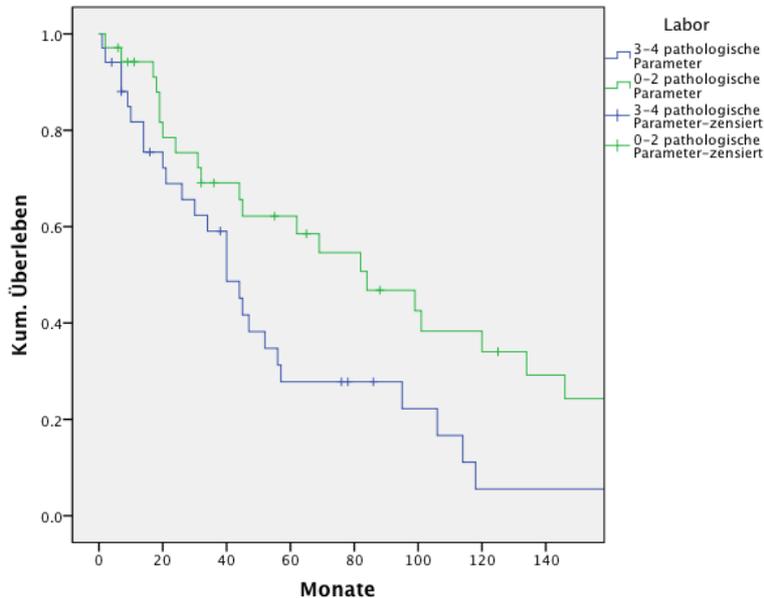
**Diagramm 3-10: Überlebenskurven für alkalische Phosphatase**

Ein pathologisch erhöhtes anorganische Phosphat ( $>1,45\text{mmol/l}$ ) ist signifikant mit einer geringeren medianen Überlebenszeit von 40 Monaten behaftet ( $p=0,028$ ).



**Diagramm 3-11: Überlebenskurve für anorganisches Phosphat**

Die Kombination dieser Laborparameter ist in Diagramm 3-12 dargestellt. Hierbei wurden die einzelnen Werte linear addiert und daraus ein Score errechnet. Für je einen nicht-pathologischen Wert wurde ein Punkt verteilt. Die maximale Punktzahl liegt somit pro Patient bei 4 Punkten (analog der vier Werte Hb, Kalzium, aP und Phosphat).

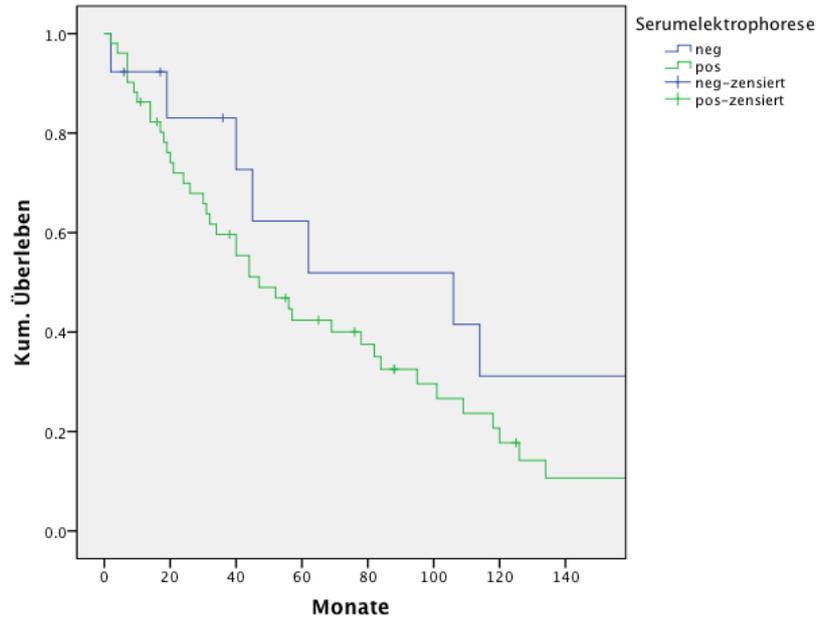


**Diagramm 3-12: Überleben in Abhängigkeit der Laborparameter (p=0,011)**

Bei Kumulation der pathologischen Laborwerte zeigte sich ein signifikanter Unterschied für das Überleben. Patienten mit drei oder mehr pathologisch veränderten Laborwerten hatten ein medianes Überleben von 40 Monaten. Patienten bei denen nur ein bis zwei Laborwerte pathologische verändert waren hatten ein medianes Überleben von 84 Monaten.

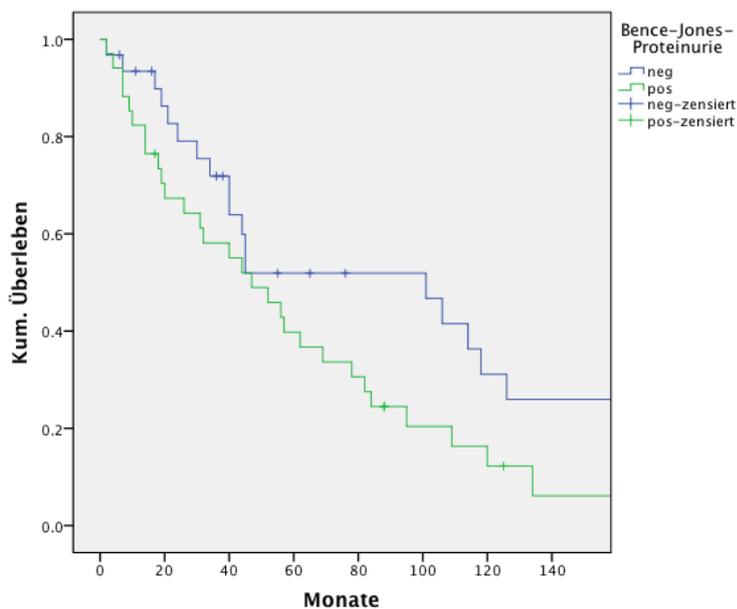
### 3.2.3 Elektrophorese und Proteinurie

Eine positive Serum-Elektrophorese ist für das Ergebnis des Gesamtüberlebens nicht signifikant (p=0,281). Wie im Diagramm 3-13 dargestellt, zeigt sich ein positiver Trend für Patienten mit negativer Serumelektrophorese. Das mediane Überleben betrug 106 Monate. Patienten mit positiver Serumelektrophorese zum Zeitpunkt der Erstvorstellung hatten ein medianes Überleben von 47 Monaten.



**Diagramm 3-13: Überleben in Abhängigkeit der Elektrophorese**

In dem Diagramm 3-14 stellt sich die Überlebenswahrscheinlichkeit mit oder ohne Proteinurie dar. Dieser Befund ist als prognostischer Faktor für die Gesamtüberlebenszeit nur im Trend erkennbar und nicht signifikant ( $p=0,056$ ). Analog der Serumelektrophorese haben die Patienten ohne Proteinurie ein längeres medianes Überleben mit 101 Monaten gegenüber 47 Monaten für Patienten mit Proteinurie.

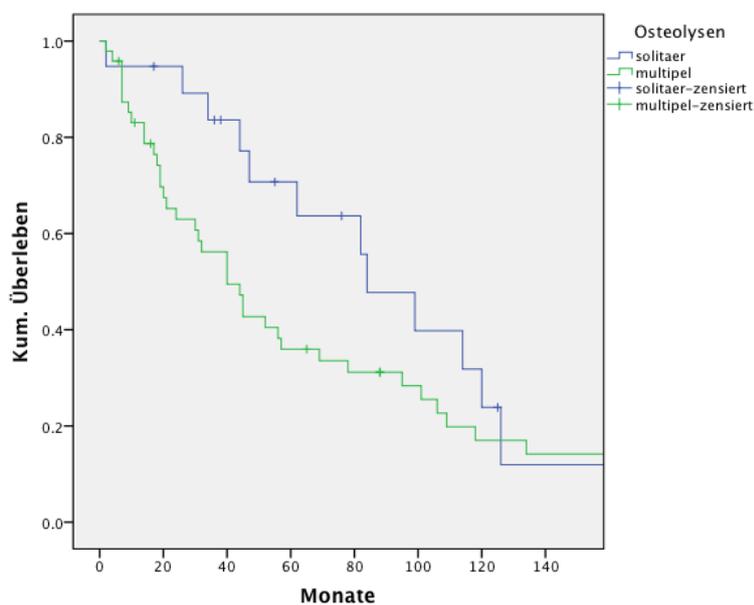


**Diagramm 3-14: Überleben in Abhängigkeit einer Bence-Jones-Proteinurie**

Auch die Kombination beider Verfahren ist nicht signifikant ( $p=0,1884$ ). Es lässt den Schluss zu, dass eine negative Befundkonstellation von Elektrophorese von Serum und Urin im Trend prognostisch günstig ist.

### 3.2.4 Knochenherde

Vor allem die Anzahl der Osteolysen ist für das Überleben entscheidend. So zeigt sich, dass ein solitärer Befall mit einer medianen Überlebenswahrscheinlichkeit von 84 Monaten eine deutlich bessere Prognose hat, als jene mit multiplen Osteolysen und einer medianen Überlebenswahrscheinlichkeit von 40 Monaten ( $p=0,0481$ ).



**Diagramm 3-15: Überleben in Abhängigkeit der Anzahl von Knochenherden**

Während die Anzahl einen großen Einfluss hat, hat die Lokalisation der Osteolysen hingegen für die Prognose und das Überleben keine Bedeutung.

Das Signifikanzniveau ist für die Lokalisation nicht gegeben ( $p=0,8092$ ). Auch unterscheiden sich die medianen Überlebenszeiten von Stamm (62 Monate), Extremität (40 Monate) und Wirbelsäule (57 Monate) kaum. Allerdings ist die mediane Überlebenszeit für Lokalisationen an den Extremitäten mit 40 Monaten geringfügig schlechter als für solche an Stamm und Wirbelsäule.

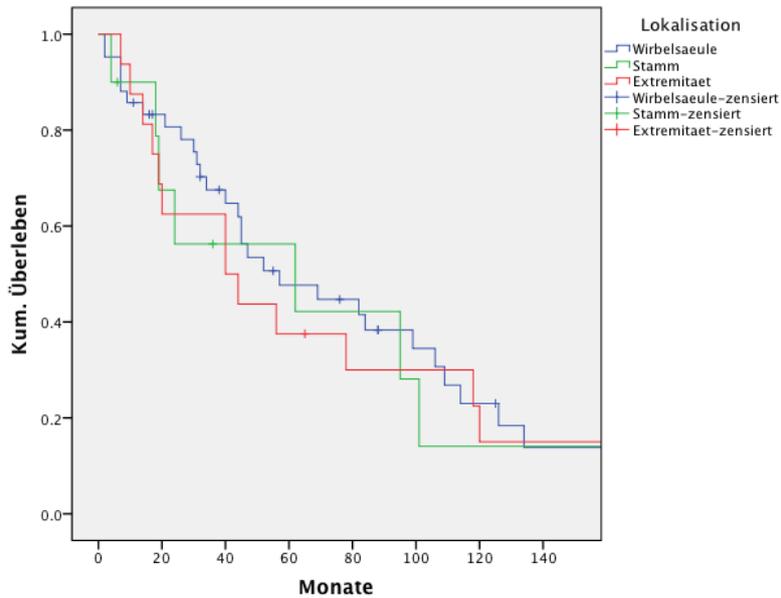


Diagramm 3-16: Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation

### 3.3 Überleben in Abhängigkeit des Stadiums des Multiplen Myeloms

#### 3.3.1 Staging nach Durie und Salmon

Das Diagramm 3-17 zeigt die Aufteilung der Patienten in die einzelnen Stadien, wobei die Subgruppen A und B der jeweiligen Stadien aufgrund der Übersicht nicht aufgeschlüsselt sind. Die medianen Überlebenszeiten für die Stadien II und III sind mit 44 Monate und 45 Monate nahezu identische und für solche Patienten im Stadium I mit 82 Monaten deutlich besser.

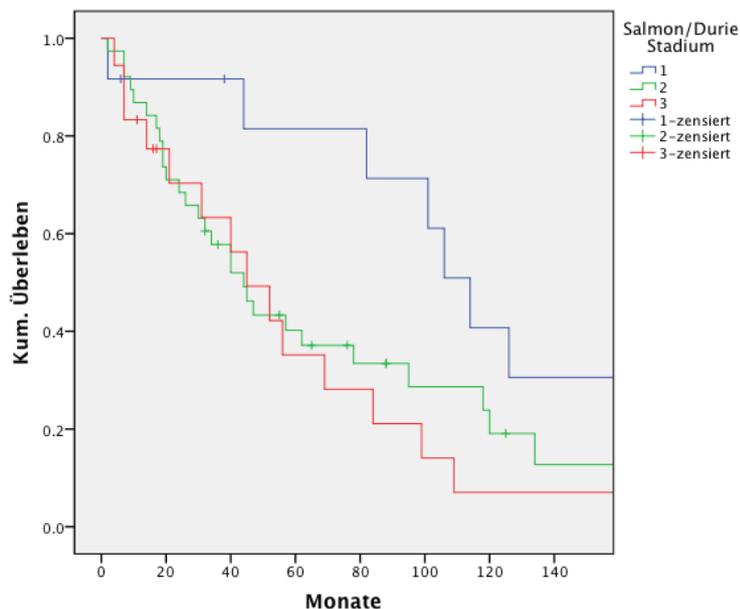


Diagramm 3-17: Überleben in Abhängigkeit des Stadiums nach Salmon und Durie

Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Stadien ( $p=0,0452$ ), so dass die Patienten mit Stadium I eine deutlich bessere Prognose haben also solche mit Stadium II oder III.

### 3.3.2 Knochenmarksbiopsie

Patienten mit einem positiven Knochenmarksbefund hatten eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als solche ohne ( $p=0,0215$ ).

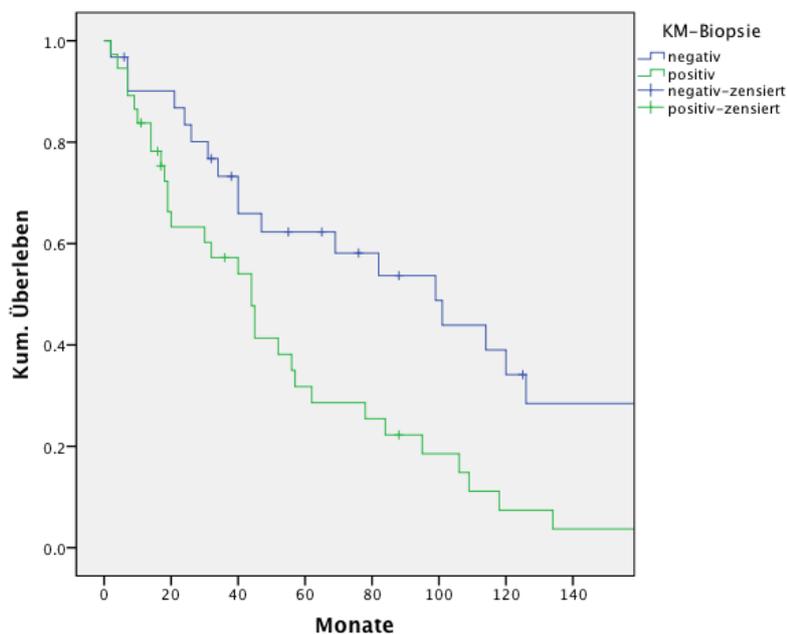


Diagramm 3-18: Überleben in Abhängigkeit des Knochenmarksbefalls

Auch die medianen Überlebenswahrscheinlichkeiten von 44 Monaten mit Dissemination zu 99 Monaten ohne Dissemination sind deutlich unterschiedlich. Für das mittelfristige Überleben ist eine negative Knochenmarksbiopsie prognostisch günstig.

## 3.4 Überleben in Abhängigkeit der Therapie

### 3.4.1 Chemotherapie und Strahlentherapie

Ob perioperativ eine Chemotherapie durchgeführt wurde oder nicht ist für das Gesamtüberleben nicht signifikant ( $p=0,087$ ).

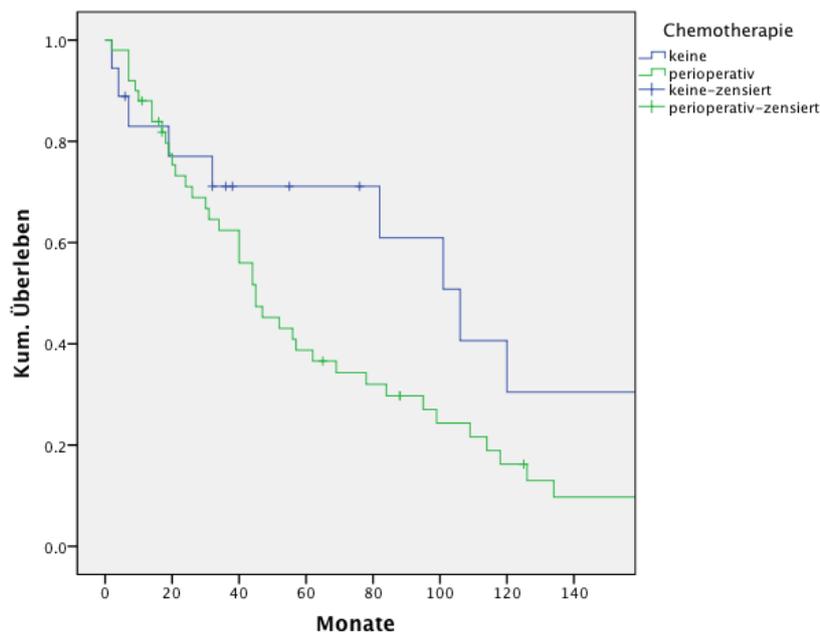


Diagramm 3-19: Überleben in Abhängigkeit einer Chemotherapie

Die medianen Überlebenswahrscheinlichkeiten unterscheiden sich um 61 Monate. Für Patienten, bei denen perioperativ keine Chemotherapie durchgeführt wurde betrug das mediane Überleben 106 Monate. Patienten welche prä- oder/und post-operativ eine Chemotherapie hatten ein medianes Überleben von 45 Monaten.

Da bei 71 der 75 Patienten eine Strahlentherapie perioperativ durchgeführt wurde, wird nur der Zeitpunkt der Strahlentherapie bewertet. Hierbei wird Vor- gegen Nachbestrahlung evaluiert. Eine Strahlentherapie anschließend an einen operativen Eingriff ist prognostisch günstig für das Gesamtüberleben ( $p=0,0240$ ). Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten, die eine Nachbestrahlung bekamen, liegt bei 62 Monaten. Patienten welche schon präoperativ eine Bestrahlung benötigten, betrug das mediane Überleben 40 Monate.

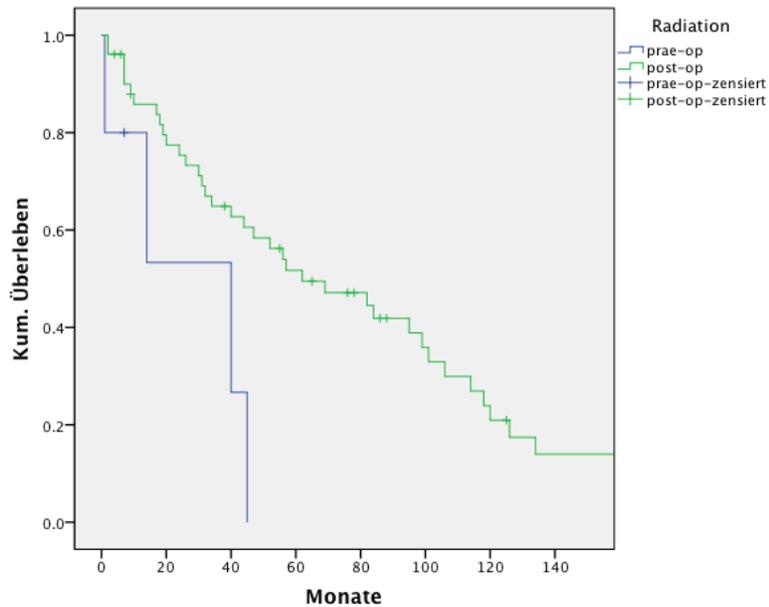


Diagramm 3-20: Überleben in Abhängigkeit einer Strahlentherapie

Auch die Beurteilung der Kombination von Chemo- und Strahlentherapie beruht auf einem geringen Patientenkollektiv, da nur 3 von 75 präoperativ eine Kombination beider Therapieverfahren erhielten. Die Kombination ist nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,1683$ ).

### 3.4.2 Operative Therapie

Vergleicht man alle Operationsarten, so erhält man keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,556$ ).

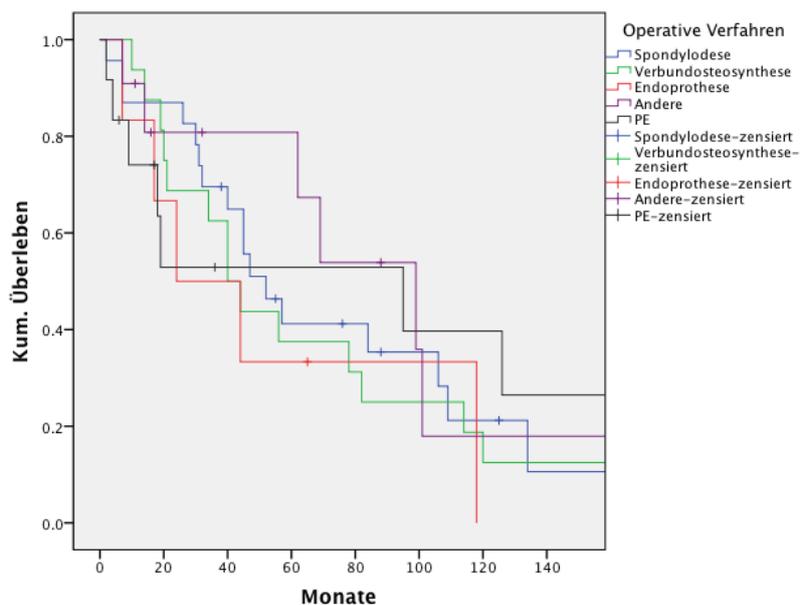
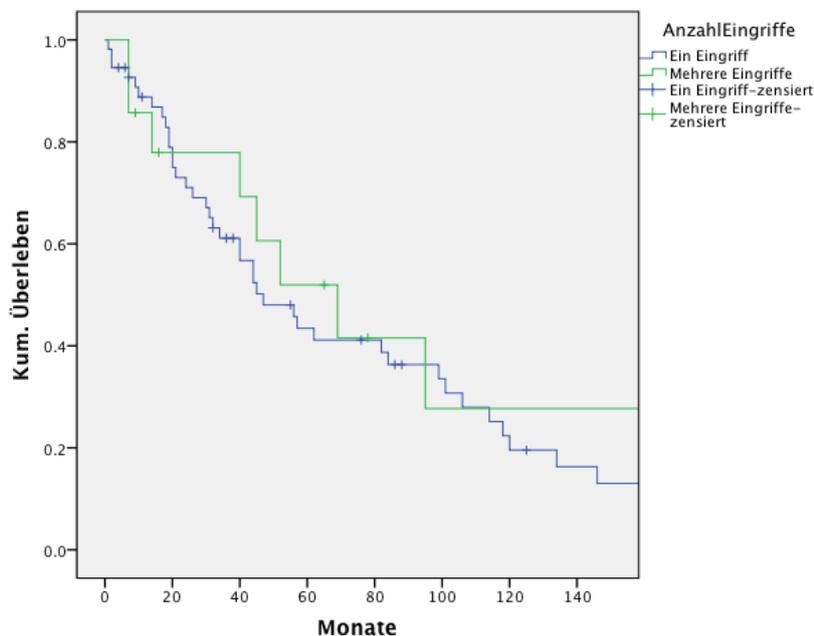


Diagramm 3-21: Überleben abhängig von der Art der Operation; *Andere*: Kyphoplastie, Vertebroplastie, Resektion und Laminektomie.

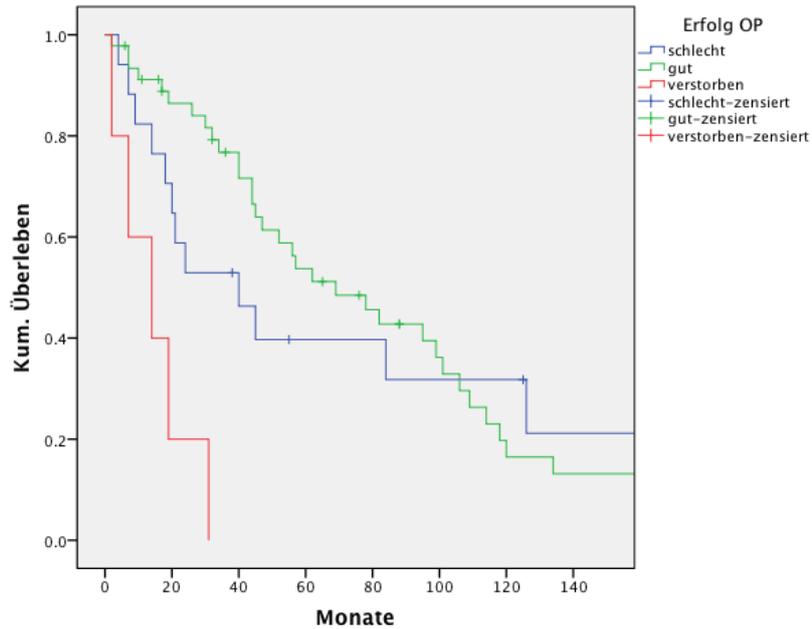
Vergleicht man die beiden häufigsten Arten von Operationen, die Spondylodese/Instrumentation und die Osteosynthesen, zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,0950$ ). Die 1- und 5-Jahres-Überlebensraten ( $p=0,4269$ ;  $p=0,7823$ ) sind nicht signifikant unterschiedlich. Auch die Unterscheidung zwischen dorsaler und ventraler Spondylodese ist nicht signifikant hinsichtlich des Gesamtüberlebens ( $p=0,7264$ ). Das gleiche gilt für die 1- und 5-Jahres-Überlebensraten.

Vergleicht man die Patienten nach der Anzahl der Eingriffe, die an ihnen durchgeführt wurden, zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,399$ ). Dies ist in Diagramm 3-22 dargestellt.



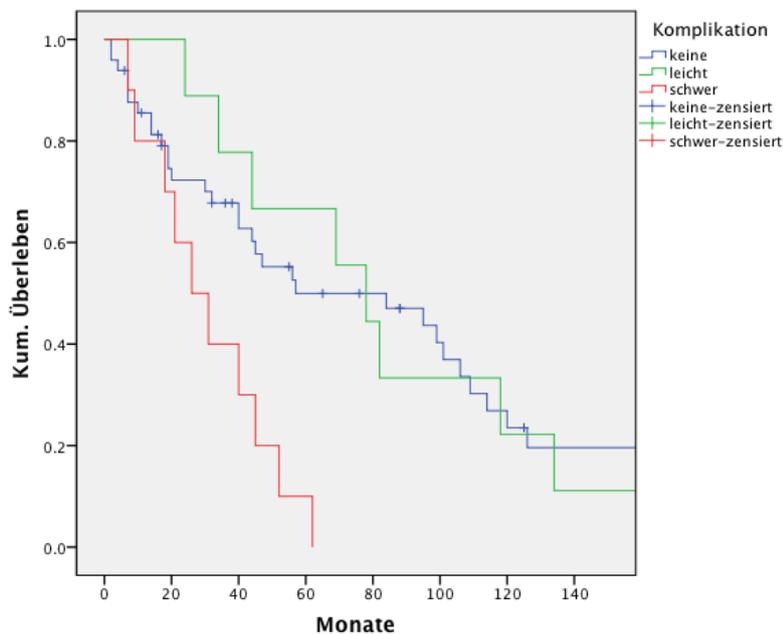
**Diagramm 3-22: Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der Eingriffe**

Das Überleben war jedoch signifikant abhängig von dem Erfolg der Operation ( $p=0,0001$ ). So hatten Patienten mit gutem Operations-Erfolg eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 69 Monaten. Eine Operation wurde als erfolgreich bewertet, wenn sie die Ziele, wie Schmerzlinderung und Mobilisation erreichte und zu einer Verbesserung der Lebensqualität geführt hat. Als nicht erfolgreich wurde eine Operation bewertet durch die keine Verbesserung oder eine Verschlechterung des Patientenzustands eintrat. Für solche Patienten betrug das mediane Überleben noch 40 Monate. Die Patienten die durch die Operation, deren Folgen und eventuelle Folgeeingriffe verstarben sind auch in das Diagramm 3-23 eingegangen und hatten ein medianes Überleben von 14 Monaten.



**Diagramm 3-23: Überleben abhängig vom Erfolg der Operation**

Die Komplikationen durch eine Operation haben signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p=0,007$ ). Patienten mit leichten Komplikationen oder keinen Komplikationen hatten mit 78 und 57 Monaten bessere mediane Überlebenszeiten. Patienten mit schwereren Komplikationen hatten lediglich ein medianes Überleben von 26 Monaten.



**Diagramm 3-24: Überleben abhängig von Komplikationen**

## 3.5 Prognostischer Faktoren des Überlebens

### 3.5.1 Hauptfaktoren

Wie oben dargestellt ergaben die Überlebenszeituntersuchungen in 7 Parametern signifikante Werte, die in Tabelle 3-1 zusammengefasst werden.

Faktor	Definition	p-Wert
Osteolysen	solitär versus multiple	p=0,0481
KM Biopsie	negativ versus positiv	p=0,0215
Radiatio	post-operativ versus prä-operativ	p=0,0240
Stadium nach Salmon&Durie	Stadium I versus Stadien II und III	p=0,0452
Fraktur	ja versus nein	p=0,0484
Phosphat	normwertig versus erhöht	p=0,0283
Komplikation	keine/leicht versus schwer	p=0,0071
Erfolg der Operation	gut versus schlecht	p=0,0001

**Tabelle 3-1: Hauptfaktoren**

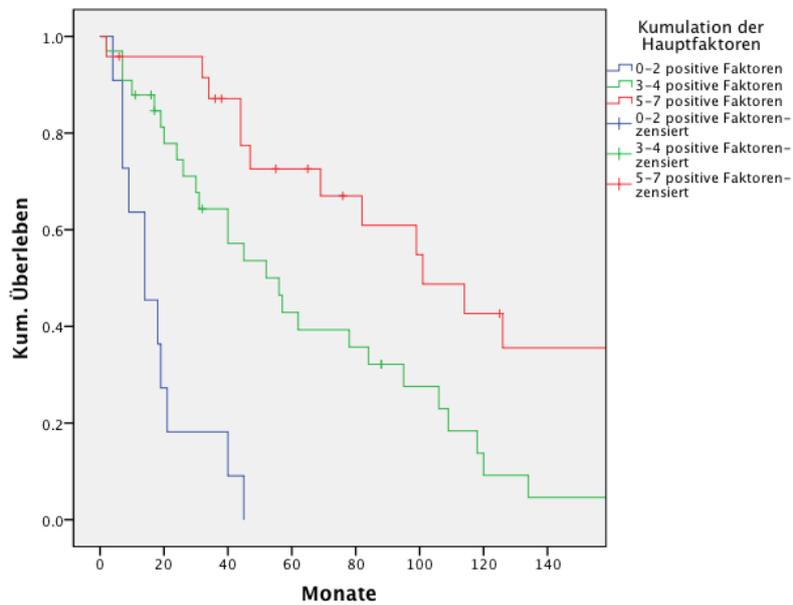
In der multivariaten Analyse ergeben sich die in der Tabelle 3-2 dargestellten Werte. Hier zeigten sich als unabhängige prognostische Faktoren für ein verlängertes Überleben kein Vorliegen einer Fraktur zum Zeitpunkt der Operation, das Stadium I nach Durie und Salmon sowie ein normwertiges Phosphat.

Kovariablen	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
KMBiopsie	.544	.370	2.163	1	.141	1.722
Fraktur	.801	.331	5.849	1	.016	2.228
Radiation	.343	.241	2.025	1	.155	1.409
ErfolgOP	.425	.345	1.516	1	.218	1.530
Herde	-.367	.450	.667	1	.414	.692
StageIvsIIundIII	.719	.446	2.605	1	.107	2.053
Komplikation	.538	.218	6.098	1	.014	1.712
Phosphat	.830	.325	6.547	1	.011	2.294

**Tabelle 3-2: Multivariate Analyse der Hauptfaktoren nach Cox (P=0,013)**

Die signifikanten Werte wurden dann in einem linearen Scoring kumuliert. Für einen positiven Wert wurde ein Punkt vergeben. Es konnte je Patient ein Wert zwischen 0 Punkten und maximal 7 Punkten erreicht werden. Als positiv wurde eine negative Knochenmarksbiopsie, keine bestehende Fraktur zum Zeitpunkt der Operation, eine post-operative Bestrahlung, ein guter Operations-Erfolg, nur eine solitäre Osteolyse, die Zuordnung in das Stadium I nach Durie und Salmon, sowie keine perioperative Komplikation

gewertet. Die Patienten wurden dann in drei Gruppen mit 0-2 positiven Werten, 3-4 positiven Werten und 5-7 positiven Werten aufgeteilt und in Diagramm 3-25 graphisch dargestellt.



**Diagramm 3-25: Überleben in Abhängigkeit der Hauptfaktoren**

Hier zeigt sich für die Kumulation der prognostisch günstigen Werte eine hohe Signifikanz von  $p=0,001$ . Patienten mit 5-7 positiven Merkmalen hatten ein medianes Überleben von 101 Monaten und Patienten mit 3-4 positiven Faktoren von 56 Monaten. Patienten mit 0-2 positiven Faktoren hatten ein medianes Überleben von nur 14 Monaten.

## **4. Diskussion**

Das Multiple Myelom ist aufgrund der Knochenmarksverteilung der häufigste maligne Primärtumor der Wirbelsäule und auch in anderen Knochen häufig auftretend [16],[103]. Aufgrund des Verhaltens und der Tumorausbreitung sind pathologische Frakturen häufig, die zu Schmerzen, Schwellungen und im schwersten Fall zu neurologischen Symptomen führen [16]. Etwa 80% der Patienten mit Multiplem Myelom erleiden während ihres Krankheitsverlaufs eine pathologische Fraktur und 90% entwickeln Knochenläsionen [104]. Diese manifestieren sich als Osteopenie oder Osteolysen. Kommt es zu einer Fraktur erhöht sich die Morbidität um 20% [105]. Aus diesen Gründen wird die Häufigkeit chirurgischer Interventionen in diesem Krankheitsbild noch zunehmen. Die supportive Rolle der Chirurgie besteht dabei aus der Stabilisierung drohender oder vorhandener pathologischer Frakturen, der Behandlung therapierefraktärer Schmerzen, neurologischer Komplikationen und spinaler Instabilität.

Trotz großer Unterschiede in der onkologischen Therapie und vergleichsweise langer Überlebenszeiten, werden Myelom-Patienten jedoch häufig wie Patienten mit Knochenmetastasen anderer Primärtumore behandelt. Obwohl in Studien gezeigt wurde, dass das Vorliegen von Knochenmetastasen das Risiko für skelettale Komplikationen erhöht, gibt es nur wenig Daten zu der Korrelation zwischen der Therapie von Knochenläsionen und dem Gesamtüberleben bei Myelompatienten [4, 106], [107], [108].

### **4.1.1 Alter, Geschlecht, Beschwerden und deren Beginn**

In Bezug auf die Anzahl der eingeschlossenen Patienten zeigt sich eine gute Vergleichbarkeit der eigenen Daten mit den veröffentlichten Publikationen der letzten Jahre. Dies spiegelt sich auch in den demographischen Faktoren wie Alters-, Geschlechtsverteilung und Gesamtüberleben wieder.

Das mittlere Erkrankungsalter in unserem Patientenkollektiv lag mit 60 Jahren etwas unter den gängigen Angaben von 68 Jahren in der Literatur [5]. Eine schwedische Gruppe um Kristinsson et al. stellten in ihrer Myelompopulation fest, dass 37% der Patienten jünger als 65 Jahre bei Diagnosestellung waren, 26% der Patienten zwischen 65 und 74 Jahren alt und 37% älter als 75 Jahre waren [109]. Die Geschlechtsverteilung unseres Patientenkollektivs war mit einer leichten Dominanz von 1,3:1 für das männliche Geschlecht ebenfalls

vergleichbar mit den Angaben in der gängigen Literatur [14]. In unserem Kollektiv lag das mediane Alter der Männer bei 57 Jahren und der Frauen bei 65 Jahren. Das Alter wird in vielen Studien als prognostisch ungünstiger Parameter gewertet. Je jünger die Patienten desto länger ist die Überlebenszeit [24], [104], [20], [110]. Allerdings konnte in dieser Arbeit ein wirklich signifikanter Unterschied nicht gezeigt werden ( $p=0,256$ ). Auch unterscheiden sich die Grenzwerte in den einzelnen Studien. So wird die Grenze je nach Arbeit bei 60, 65 oder 70 Jahren gezogen [24], [35]. Zeifang et al. konnte in einer Studie mit 84 Patienten für unter 65-jährige eine deutliche bessere Prognose zeigen als für ältere Patienten [108]. Begründet ist dies sicherlich durch die in der Einleitung dargelegte Indikationstellung für die Knochenmarkstransplantation, welche generell nur bei jüngeren Patienten durchgeführt wird und zu einem verlängerten Überleben führt.

Das Geschlecht als unwichtiger Parameter für die Prognose konnte auch in dieser Arbeit bestätigt werden. Wie Jesus San Miguel et al. zeigten, kann kein relevanter Unterschied für Frauen und Männer bezüglich des Überlebens gefunden werden [35].

Unser Patientenkollektiv erreichte ein medianes Überlebensintervall von 52 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensrate war mit 81,7% hoch. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 37% und ist mit der Studienpopulation von Zeifang et al [108] vergleichbar. Hier wurden bei 84 Patienten 1- und 5-Jahres-Überlebensraten von 86,6% respektive 50% angegeben. Das mediane Überleben lag bei 47 Monaten. Im Vergleich liegt das mediane Überleben bei Patienten mit Knochenmetastasen anderer Primärtumoren bei 6 – 22 Monaten, und ist damit deutlich schlechter als in unserem Kollektiv [111].

Als führende Symptomatik gaben alle Patienten Knochenschmerzen vor der Operation an. Dies ist insofern erstaunlich, da eine deutliche Verbesserung der Schmerzsymptomatik im Zuge der Therapieentwicklung stattgefunden hat. In den 1960er Jahren hatten bis zu 60% der Myelompatienten Knochenschmerzen. Diese Symptomatik konnte in den 1990er Jahren auf 40% gesenkt werden. Diese Schmerzreduktion ist durch die Einführung von Bisphosphonaten nochmals erheblich verbessert worden. In mehreren Arbeiten konnte durch die prophylaktische Gabe von Bisphosphonaten die Inzidenz für pathologische Frakturen gesenkt werden [27], [112]. Die hohe Anzahl an betroffenen Patienten in unserem Patientengut ist an dem hochselektionierten Kollektiv zu erklären, denn als Einschlusskriterien galten der Knochenbefall und eine damit verbundene Operation. Zudem lässt die bei 16% der Patienten in unserem Kollektiv durchgeführten präoperativen Bestrahlungen auf eine therapierefraktäre Schmerzsymptomatik schließen.

Eine Fraktur war in unserem Kollektiv ein prognostisch schlechter Parameter ( $p=0,048$ ) und mit einer medianen Überlebenszeit von 44 Monaten verbunden. 62% der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine Fraktur. Scherer et al. konnten zeigen das die Frakturrate bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose für Patienten sehr hoch ist. Saad et al. berichten in einer Studie mit 3049 Patienten mit Knochenmetastasen, dass das Multiple Myelom die höchste Rate an pathologischen Frakturen (43%) zeigt, assoziiert mit einer Erhöhung der Morbidität [105]. Neurologische Symptome und Schwellung zeigten sich bei 25% und 12% der Patienten in unserem Kollektiv. Beide Parameter waren prognostisch nicht signifikant ( $p=0,910$  respektive  $p=0,665$ ). Für bestehende neurologische Beschwerden vor einer Operation bei Patienten mit Knochenmetastasen, wurde in Studien eine erhöhte Rate an post-operativen Komplikationen beschrieben.

Die Beschwerdedauer bis zur Operation scheint ein prognostischer Faktor zu sein. Obwohl statistisch nicht signifikant, zeigte sich doch ein klarer Trend hin zu einer schlechteren Prognose je länger die Beschwerden andauerten ( $p=0,053$ ). Dies zeigt sich an einem medianen Überleben von 44 Monaten gegenüber 99 Monaten für Patienten mit akuter Symptomatik. Die Ursachen für die Zeitdauer von der Diagnose bis zur Operation können aber in diesem Kollektiv sehr zahlreich sein. Patienten mit längerer Beschwerdedauer hatten offensichtlich einen langen Krankheitsverlauf. So kann zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beispielsweise keine Osteolyse vorgelegen haben oder eine Operation nicht möglich gewesen sein. Zur Frage der Operabilität spielt die körperliche Verfassung des Patienten eine erhebliche Rolle in der Entscheidung zu welchem Zeitpunkt operiert wird. Ein weiterer Grund kann die Indikation für eine initiale systemische Therapie gewesen sein, wie in den 19 präoperativ durchgeführten Chemotherapien zu vermuten ist.

#### **4.1.2 Laborparameter, Serumelektrophorese und Proteinurie**

Die eingeschlossenen Laborparameter, wie Hämoglobin, anorganisches Phosphat, alkalische Phosphatase und Serumkalzium sind in vielen Studien als Standardwerte angegeben [25]. Im Allgemeinen geben die Laborparameter Auskunft über den Gesundheitszustand des Patienten und beeinflussen somit auch die Prognose des Überlebens. Die oben genannten Parameter geben im speziellen auch Auskunft über den Status der Erkrankung und deren Komplikationen wie Anämie, Hyperkalziämie, Nierenbeteiligung und Knochenabbau. Ein Patient mit pathologischen Laborwerten hatte demnach auch eine schlechtere Chance die

Operation oder die Erkrankung zu überstehen. Das erniedrigte Hämoglobin, die erhöhte alkalische Phosphatase und das erhöhte Kalzium waren in dieser Arbeit prognostisch nicht signifikant ( $p=0,06$ ;  $p=0,223$ ;  $p=0,582$ ). Das anorganische Phosphat war, wenn erhöht, mit einer schlechteren Prognose behaftet ( $p=0,025$ ). Eine Hyperphosphatämie ist typisch bei einer diffusen Knochenmetastasierung und spiegelt damit eine Dissemination der Erkrankung wieder. Umeda et al. konnten bei 110 Myelompatienten ebenfalls eine Hyperphosphatämie als prognostisch ungünstigen Faktor identifizieren. In der Gruppe mit erhöhtem Phosphat lag das mediane Überleben bei 26 Monaten gegenüber 96 Monaten für Patienten mit normwertigen Serumphosphatspiegeln [113]. In unserem Kollektiv lag das mediane Überleben für einen Patienten mit normwertigem Phosphat bei 82 Monaten gegenüber 40 Monaten bei Hyperphosphatämie. Allerdings können Ursachen einer Hyperphosphatämie vielfältig sein und neben Nierendefekten und Hypoparathyreoidismus, auch durch Diäten und bestimmte Medikamente ausgelöst werden. Dies muss bei einer Bewertung der Phosphatspiegel berücksichtigt werden. Umeda et al. sieht in seinem Kollektiv die Ursachen einer Hyperphosphatämie bei Myelompatienten in der renalen Insuffizienz, der Tumorlast und der Tumorprogression [113].

Die Kombination von 3 bis 4 pathologischen Laborparametern war signifikant mit einer schlechteren medianen Überlebenszeit von nur 40 Monaten verbunden ( $p=0,011$ ). Präoperativ kann also mit Standardlaborwerten eine Abschätzung hinsichtlich der prognostischen Wertung einer Operation vorgenommen werden. Als Ausdruck der körperlichen Verfassung lässt sich mit den Laborparametern präoperativ abschätzen, ob ein Patient von der geplanten Operation profitiert oder nicht.

Die Verdachtsdiagnose Multiples Myelom wird hauptsächlich durch die Immunelektrophorese bestätigt. Diese war in unserer Studie bei 57 Patienten (76%) im Serum und bei 36 Patienten (48%) im Urin positiv. Patienten mit einer positiven Elektrophorese im Serum und Urin hatten ein medianes Überleben von 47 Monaten. Für eine negative Elektrophorese ergaben sich für Serum und Urin mediane Überlebenszeiten von 106 respektive 101 Monaten. Die Immunelektrophorese ist als günstiges und gut verfügbares Diagnostikum der Goldstandard, um zur richtigen präoperativen Diagnose zu führen und hat damit Einfluss auf die Prognose [14]. Die Knochenschmerzen sind häufig die ersten Symptome der Erkrankung. Dieser Umstand führt die Patienten oft zuerst zum Orthopäden. Da die Diagnose Multiples Myelom einfach und günstig mittels Immunoelktrophorese

gestellt werden kann, sollte sie hier bei allen Patienten mit prolongierten unspezifischen musko-skelettalen Symptomen eingesetzt werden.

#### **4.1.3 Stadieneinteilung, Knochenherde und Biopsie**

Die Einteilung nach Salmon und Durie erwies sich auch für dieses Kollektiv als signifikant ( $p=0,0452$ ). Allerdings galt das vor allem für die Unterscheidung zwischen dem Stadium I gegenüber den Stadien II und III. Die eingeschränkte Unterscheidung der Stadien II und III mag an der Definition des Stadiums II liegen, in das alle Patienten fallen, die nicht dem Stadium I oder III zugeordnet werden können. Bei Patienten des Stadium I nach Salmon und Durie besteht häufig keine Indikation zu einer systemischen Therapie [24], [53], [20], [38] im Gegensatz zu den Patienten mit Stadium II bis III. Durch die geringere Tumorbelastung für Patienten im Stadium I nach Salmon und Durie ergibt sich eine bessere Überlebensprognose. Die bessere Überlebensprognose im Stadium I wird zudem unterstützt durch das Ausbleiben einer systemischen Therapie mit toxischen Nebenwirkungen.

Generell muss hier die lange Beobachtungsdauer dieser Studie erwähnt werden. Da Patienten ab 1980 eingeschlossen wurden, konnte retrospektiv die neuere Einteilung der International Myeloma Working Group aus dem Jahr 2003 (siehe Abbildung 1-3) nicht angewandt werden. Die Einteilung nach MGUS, nach asymptomatischem und nach symptomatischem Myelom, wird anhand des Knochenmarkbefalls durch Plasmazellen und dem Vorhandensein von Organschäden klassifiziert. Diese Differenzierung konnte in dieser Arbeit nicht vorgenommen werden, da nur die quantitativen Aussagen erhoben wurden, ob eine Biopsie durchgeführt wurde und ob diese positiv war oder nicht. Der Anteil der Plasmazellinfiltration im Knochenmark ging nicht in die Datenerhebung ein. Eine negative Knochenmarksbiopsie war in dieser Studie jedoch ein prognostisch günstiger Faktor ( $p=0,025$ ) für das Überleben. Dies stimmt mit den Angaben der Literatur überein [46]. Allerdings kann bei einer negativen Knochenmarksbiopsie eine unzureichende Materialgewinnung oder eine geringe Tumorlast vorliegen.

Letztlich fehlt dadurch in der Einteilung nach Salmon und Durie auch die Differenzierung zwischen solitärem Plasmozytom und asymptomatischem Myelom. Von den 75 Patienten unseres Kollektivs wurden 18 in das Stadium I nach Durie und Salmon eingeschlossen. Keiner der Patienten dieser Gruppe wurde der Subgruppe B zugeordnet, so dass von einem sehr frühen Stadium der Erkrankung oder einem solitärem Plasmozytom ausgegangen werden muss. Das mediane Überleben für diese Patienten war mit 114 Monaten sehr lang. In allen Fällen kam es im Verlauf jedoch zu einem systemischen Progress der Erkrankung. In vielen

weiteren Studien konnte für das Salmon und Durie System keine prognostische Relevanz abgeleitet werden, weswegen sich die Einteilung der International Myeloma Working Group von 2003 durchgesetzt hat [108], [114]. Hier kann für die Patienten mit symptomatischem Myelom anhand des Internationalen Staging Systems (siehe Tabelle 1-6) eine valide Prognose für das Gesamtüberleben erhoben werden. Die Klassifikation nach Salmon und Durie lässt aber dennoch das Maß der Tumorlast abschätzen und ist somit für die Einschätzung einer Operationsindikation weiterhin sinnvoll [48].

Wie Mirels et al. schon 1989 bei der Erstellung des Prognose-Scores zur Einschätzung der Indikation zur Versorgung einer metastatischen Knochenläsion zeigte, ist der quantitative Befall von entscheidender Bedeutung [115]. Auch in dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit multiplen Osteolysen weniger von einer Operation profitierten als Patienten mit solitären Läsionen ( $p=0,0481$ ). Der Grad der ossären Dissemination ist Ausdruck der Tumorlast des Patienten. Dies spiegelt sich auch in der Klassifikation nach Durie und Salmon wieder.

In dieser Arbeit konnte, im Gegensatz zu anderen Ergebnissen in der Literatur, für die Lokalisation der Osteolyse kein signifikanter Unterschied für das Überleben gezeigt werden ( $p=0,8092$ ). Bei Zeifang et al zeigt sich eine verschlechterte Prognose für Patienten mit Befall der Extremitäten versus Stamm oder Wirbelsäule mit medianen Überlebenszeiten von 21 versus 66 Monaten [108]. Bataille et al. konnte ebenfalls die Lokalisation lytischer Knochenläsionen als prognostisch negativen Faktor identifizieren [116]. Zeifang et al. nehmen an, dass Plasmazellen zwar als erstes das Knochenmark des Achsenskeletts infiltrieren, dadurch aber schon einen Großteil des Knochenmarks verdrängt haben. Mit hoher Plasmazellproliferation kommt es zu einer exzessiven Knochendestruktion mit Osteolysen und subsequenten pathologischen Frakturen in den langen Röhrenknochen, als Ausdruck einer fortgeschrittenen Erkrankung [108]. In diesem Kollektiv wurden Patienten mit unterschiedlichen Operationsindikationen zusammengefasst. Patienten welche an einer bestimmten Lokalisation operiert wurden, können auch Osteolysen an anderer Stelle gehabt haben. Diese müssen aber nicht die Indikation für eine Operation gewesen sein. So wurde in 74,7% der Fälle eine befallene Lokalisation angegangen bei simultanem Vorliegen multipler Osteolysen. Dies verdeutlicht zugleich den supportiven Charakter der chirurgischen Therapie, bei der nur symptomatische Areale versorgt wurden.

#### 4.1.4 Konventionelle Therapie

Die Chemotherapie ist die Haupttherapie des multiplen Myeloms [14], [75], [73], [70] und wurde in unserem Kollektiv bei 59 Patienten perioperativ durchgeführt. Bei 16 Patienten wurde perioperativ keine Chemotherapie durchgeführt. Ob eine Chemotherapie perioperativ durchgeführt wurde oder nicht war prognostisch nicht signifikant ( $p=0,087$ ). In der entsprechenden Kurve aus Diagramm 3-19 kann man einen positiven Trend für Patienten ohne Chemotherapie erkennen. Diese hatten ein medianes Überleben von 106 Monaten gegenüber 45 Monaten, für solche die eine perioperative Chemotherapie erhielten. Da für 59 Patienten eine Indikation zur systemischen Therapie zum Zeitpunkt der Operation gegeben war, kann man hier von Patienten mit einem symptomatischen Myelom ausgehen. Entsprechend größer muss die Tumorlast gewesen sein.

Vergleicht man den Zeitpunkt der Strahlentherapie zur Operation, so war es von entscheidendem Vorteil erst nach der Operation eine Strahlentherapie zu erhalten ( $p=0,024$ ). Coleman et al [28] sieht als möglichen Grund eine schlechtere Frakturheilung bei Bestrahlung, begründet durch die Hemmung der Chondrogenese. Desweiteren wird das Knochenmark geschädigt, was in Kombination mit einer Chemotherapie zu einer verminderten Abwehrlage des Patienten führt und damit zu einem erhöhten Operationsrisiko [117]. Diese Kombination betraf in unserem Kollektiv 36% der Patienten. Patchell et al. verglichen in einer randomisierten prospektiven Studie 101 Patienten mit spinaler Metastasierung, die entweder primär operiert und adjuvant bestrahlt wurden oder nur bestrahlt wurden. Patienten, die zunächst in den Bestrahlungsarm randomisiert wurden und dann in den operativen Arm wechselten, hatten ein signifikant schlechteres Überleben verglichen mit den primär operierten Patienten [118]. Allerdings werden die Ergebnisse dieser Studie kontrovers diskutiert, da das mediane Überleben für den Bestrahlungsarm unter dem vergleichbarer Gruppen anderer Studien lag. Dennoch hat die Strahlentherapie einen hohen Stellenwert in der multimodalen Therapie skelettal metastasierter Patienten und wird häufig eingesetzt [87], [26, 86]. Die Gründe liegen in der Anwendbarkeit und Effektivität, vor allem bei älteren Patienten als Palliativtherapie bei Knochenschmerzen und Frakturen [87], [119]. Man kann annehmen, dass Patienten in unserem Kollektiv, die trotz vorangegangener Strahlentherapie operiert werden mussten, einen langen und ungünstigen Krankheitsverlauf hatten. Hier war trotz Einsatz der Strahlentherapie keine Symptomkontrolle erreicht worden oder es lag eine Progression des Multiplen Myeloms mit skelettalen Komplikationen vor. Das mediane Überleben dieser Patienten war mit 40 Monaten schlechter als das mediane Überleben von 52 Monaten für das Gesamtkollektiv. Verglichen mit den medianen Überlebenszeiten von 6 - 22

Monaten für Kollektive mit skelettaler Metastasierung anderer Primärtumoren, war diese Gruppe besser [91].

#### 4.1.5 Operative Therapie und Komplikationen

Die Entscheidung, welches chirurgische Verfahren angewandt wurde, war abhängig von dem klinischen Status des Patienten und der zu erwartenden Überlebenszeit. Die angewandten chirurgischen Verfahren in diesem Patientenkollektiv variierten dem entsprechend von der einfachen Biopsie bis zu der spinalen Dekompression und Stabilisierung. Vergleicht man alle Operationen nach Art des Eingriffs so stellen sich keine signifikanten Unterschiede dar ( $p=0,3618$ ). Auch die einzelnen Eingriffe sind wie in Tabelle 4-1 dargestellt nicht signifikant.

Operation	Anzahl	p-Wert
Spondylodese	36	$p=0,4613$
Osteosynthesen	23	$p=0,1611$
Probeexzision	20	$p=0,6794$
Tumor-TEP	10	$p=0,1452$
Vertebro-/Kyphoplastie, Laminektomie, Tumorresektion	7	$p=0,9584$

**Tabelle 4-1: Anzahl der Eingriffe gemessen am Gesamtkollektiv**

Insgesamt wurden 103 Eingriffe an unserem Patientenkollektiv durchgeführt. Aufgrund der hämatopoetischen Verteilung des Knochenmarks, wurden die Wirbelsäule mit 53% der Eingriffe und die proximalen Extremitäten mit 21% am häufigsten operiert. Analog war die Wirbelsäule mit 59% die häufigste Lokalisation einer Fraktur. Gefolgt von Frakturen an Femur, Becken und Humerus. Diese Frakturraten korrelieren gut mit den Angaben in der Literatur. Angtuaco et al. berichten von einer Rate von mehr als 40% für Wirbelkörperfrakturen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines multiplen Myeloms [120].

Der Vergleich zwischen den häufigsten Operationen, den Spondylodesen und den Osteosynthesen (zusammen 57% der Eingriffe), ist mit  $p=0,0950$  nicht signifikant für ein unterschiedliches medianes Überleben. Auch die Anzahl der Eingriffe pro Patient ist nicht signifikant ( $p=0,2595$ ).

Der Erfolg der Operation und das Auftreten von Komplikationen sind signifikante Parameter für das Überleben ( $p=0,001$  und  $p=0,007$ ). Patienten mit einem guten Operationserfolg hatten ein medianes Überleben von 69 Monaten. Patienten mit leichten Komplikationen, bei denen keine erneute Operation oder eine intensivmedizinische Behandlung nötig waren, hatten ein medianes Überleben von 78 Monaten. Dies ist mit Patienten, die keine Komplikationen hatten

(57 Monate) vergleichbar. Die mediane Überlebenszeit von 26 Monaten für Patienten mit schweren Komplikationen war schlecht.

Die Rate an peri- und postoperativen Komplikationen war mit 32% sehr hoch. Gründe für diese hohe Rate können zum einen an der fortgeschrittenen Erkrankung und zum anderen an der Art des Eingriffes liegen. Die meisten Komplikationen (66%) traten bei Eingriffen an der Wirbelsäule auf. Dementsprechend kam es bei 12 von 36 der Spondylodesen (33%) zu Komplikationen und 75% der schweren Komplikationen entstanden bei Wirbelsäuleingriffen. 50% der Komplikationen bei Spondylodesen waren schwere Blutungen, in einem Fall entwickelte der Patient einen Hämatothorax. Die Blutungskomplikation ist, vor allem bei einer spinalen Metastasierung, hoch und wird in vielen Arbeiten berichtet [121-123]. Im Einzelnen zeigten Eingriffe an der Wirbelsäule ohne eine spinale Embolisation, wie es bei Patienten dieses Kollektivs vor allem in den früheren Jahren durchgeführt wurde, hohe Komplikationsraten. Insgesamt bestand bei 9 von 24 Patienten die Komplikation aus einer Blutung. Darunter sind drei Blutungskomplikationen durch eine Probexzision entstanden. Dies ist vor allem durch die starke Vaskularisation der Osteolysen zu erklären [124]. Die Indikation zur präoperativen Embolisation sollte daher großzügig gestellt werden, da dies bei Eingriffen an der Wirbelsäule die Blutungsrate signifikant verringert [125]. Eine Operation sollte sich innerhalb der nächsten 48 Stunden anschließen. Zu erwähnen ist, dass aufgrund anatomischer Gegebenheiten nicht immer eine Embolisation erfolgreich ist. Auch sollte dem Operateur bewußt sein, dass trotz Embolisation eine starke Blutung auftreten kann [122]. Demgegenüber steht die Komplikation der Thrombembolie, die in diesem Kollektiv bei einem Fall aufgetreten ist. Patienten mit Malignom haben ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse [126, 127]. Durch die Verabreichung einer Chemotherapie kann dieses Risiko bis auf das siebenfache ansteigen [124]. Vor allem für Thalidomid sind venöse Thrombosen beschrieben [128]. Viele der Patienten erhalten aus diesen Gründen eine prophylaktisch Antikoagulation. Dies kann auch ein Grund für ein hohes Blutungsrisiko bei der Therapie skelettaler Komplikationen von Myelom-Patienten sein.

Zu den schweren Komplikationen zählten Querschnittssyndrome, schwere Blutungen und das septische Multiorganversagen. Das Risiko an solchen Komplikationen zu versterben, ist für Myelompatienten, aufgrund der immunologischen Abwehrschwäche, erhöht [129]. Von den zehn Patienten mit solch schweren Komplikationen sind in unserem Kollektiv fünf Patienten (50%) nach spätestens 14 Monaten verstorben.

40% der Komplikationen bei Spondylodesen waren neurologische Schäden bis hin zu einer Querschnittssymptomatik. Diese Komplikationen sind grundsätzlich mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden und steigen bei Patienten mit maligner Grunderkrankung nochmals an [130, 131]. Dem perioperativen Management kommt hier große Bedeutung zu. Die medikamentöse Optimierung von Begleiterkrankungen und ein guter Ernährungsstatus des Patienten, helfen die Komplikationsraten zu verringern [132]. Desweiteren beeinflussen systemische Therapien und Steroide die Wundheilung. Wise et al. konnten zeigen, dass präoperativ durchgeführte Bestrahlungen oder das präoperative Vorhandensein neurologischer Defizite, das Risiko einer chirurgischen Komplikation erhöhen [129]. Dieses konnte in dieser Arbeit für eine präoperative Bestrahlung ebenfalls bestätigt werden.

Huang et al. konnte zeigen, dass Patienten mit einem solitären Plasmozytom von einem radikalen Eingriff profitieren [133]. En bloc Resektionen sind generell technisch anspruchsvolle und für den Patienten mit einer erhöhten Morbidität assoziierte Verfahren [132]. Diese Radikalität ist jedoch nicht immer möglich oder indiziert. Gerade bei Patienten mit einer zu erwartenden kurzen Überlebenszeit sollte eine Übertherapie, mit einem assoziierten erhöhten Komplikationsrisiko, vermieden werden [111].

Die Vertebroplastien und Kyphoplastien sind aufgrund der Neuartigkeit, gemessen an dem Erhebungszeitraum von 1980 bis 2005, in diesem Patientenkollektiv mit nur 5 und 2 Fällen deutlich unterrepräsentiert, obwohl diese in der aktuellen Literatur viel besprochen werden [134-137]. Diese minimal-invasiven Verfahren können ambulant durchgeführt werden und sind für Patienten wenig belastend. Für beide Verfahren konnten ein deutlicher Rückgang der Schmerzsymptomatik, bei gleichzeitig geringen Komplikationsraten gezeigt werden [138, 139].

Das Auftreten von Rezidiven traf für 8 Patienten zu (10,5%) und war nicht signifikant mit einem schlechteren Überleben verbunden ( $p=0,116$ ). Die erklärt sich durch den primär nicht kurativen Ansatz der chirurgischen Therapie. Die Rezidive traten in 75% der Fälle in der Wirbelsäule auf. In 62,5% waren hier primär Spondylodesen durchgeführt worden und in einem Fall eine Hemilaminektomie. Es zeigt sich das, analog zu den Komplikationen, die Rezidivrate für die Wirbelsäule am häufigsten ist. Die Therapie des Rezidivs bestand bei 5 Patienten aus einer erneuten chirurgischen Intervention und bei 3 Patienten aus einer Bestrahlung.

#### 4.1.6 Bewertung der Prognostischen Faktoren

In dieser Arbeit waren sieben Faktoren, wie in Tabelle 3-1 dargestellt, prognostisch signifikant für das Überleben. In der multivariaten Analyse ( $p=0.013$ ) waren das Vorhandensein einer Fraktur ( $p=0,016$ ) eine Hyperphosphatämie ( $p=0,011$ ) und schwere Komplikationen ( $p=0,014$ ) unabhängige, prognostisch signifikante Faktoren bezüglich des Überlebens bei einer skelettalen Komplikation bei Patienten mit Multiplem Myelom.

Die Parameter Fraktur und Hyperphosphatämie sind klinische Parameter, welche präoperativ eine differenzierte Indikationsstellung für das zu wählende Verfahren zulassen. Da es bei einer Fraktur neben der chirurgischen Therapie nur wenig alternative Behandlungen gibt, ist dieser Faktor hinsichtlich einer Operation nur schwer zu beeinflussen. Die Hyperphosphatämie bei Patienten mit multiplem Myelom ist meist eine Pseudohyperphosphatämie. Oren et al. gehen davon aus, dass die von den entarteten Plasmazellen produzierten monoklonalen Antikörper Phosphat bis zu 10-fach stärker binden als normal [140]. In den meisten Fallberichten kommt es unter einer Chemotherapie parallel zum Abfall der Antikörperexkretion zur Normalisierung der Phosphatspiegel. Generell lässt sich eine Hyperphosphatämie durch eine phosphatarme Diät, Infusion von physiologischer Kochsalzlösung, Phosphatbindern oder mittels Dialyse behandeln. Dies ist aber in den meisten Fällen nicht nötig oder ohne klinischen Effekt. Wenn die oben genannte Hypothese von Oren et al. zutrifft, ist die Hyperphosphatämie Ausdruck einer höheren Krankheitsaktivität und somit ein Maß für die Tumorlast des Patienten.

Die Komplikation ist der Faktor, welcher durch den Operateur und die post-operativ beteiligten Fachdisziplinen durch verschiedene Maßnahmen stark beeinflusst werden kann. Wie oben dargelegt können Komplikationen durch eine präoperative Therapieoptimierung der vorhandenen Begleiterkrankungen, gegebenenfalls die Einleitung vorbereitender Maßnahmen, durch die adäquate Indikationsstellung und Vermeidung von Übertherapien verringert werden.

Die Faktoren mehrere Knochenherde, eine positive Knochenmarksbiopsie sowie ein Salmon/Durie-Stadium II oder III sind alle Ausdruck einer erhöhten Tumorlast und damit einer fortgeschrittenen Erkrankung. Dies erklärt, dass diese Faktoren in der multivariaten Analyse nicht unabhängig sind. Ein Korrelation der Stadieneinteilung nach Salmon und Durie mit der neuen Klassifikation der International Myeloma Working Group wäre sinnvoll, ist aber für diese Kollektiv retrospektiv nicht möglich gewesen, da bei mehreren Patienten keine Knochenmarksbiopsien vorlagen. Die Differenzierung zu einem solitären Plasmozytom wäre

von Vorteil aber hinsichtlich der Fragestellung in dieser Arbeit nicht zwingend notwendig, da alle eingeschlossenen Patienten operiert wurden. Zur Abschätzung der Tumorlast ist das Durie/Salmon-System ausreichend, wenn auch nicht mit einer prognostischen Wertung verbunden. Eine Korrelation der Patienten nach dem International Staging System (ISS) wäre hier sinnvoll gewesen, da einfache klinische Parameter mit klarer Stratifizierung in verschiedene Prognosegruppen ausgewertet werden könnten. In unserem Kollektiv wurden allerdings Patienten ab 1980 eingeschlossen, so dass eine Erhebung dieser Werte für alle Patienten nicht möglich ist. Der Erfolg der Operation hängt natürlich mit dem Auftreten von Komplikationen zusammen und ist deshalb nicht unabhängig signifikant. Die Kumulation der signifikanten Parameter der univariaten Analyse zeigt aber, dass diese im Rahmen einer präoperativen Abschätzung zur differenzierten Indikationsstellung von Nutzen sein können.

## **5. Zusammenfassung**

Patienten mit Multiplem Myelom werden oft chirurgisch wie Patienten mit Knochenmetastasen behandelt. Aufgrund großer Unterschiede in der onkologischen Therapie und vergleichsweise langen Überlebenszeiten, wurde in dieser Arbeit dieses Kollektiv separat betrachtet. Zudem hat sich das orthopädische Management von Knochenmetastasen aufgrund des Wandels in den Therapiemöglichkeiten radikal verändert. Waren solche Knochenläsionen früher der Marker für die finale Phase der Erkrankung, so sind heute durch neue Ansätze die Überlebenszeiten stark gestiegen. Daraus folgt, dass mit dem Altern der Bevölkerung auch die Zahl der Myelompatienten mit diesen Knochenläsionen steigen wird. In dieser Arbeit wurden 75 Patienten mit Multiplem Myelom, die aufgrund skelettaler Komplikationen mit 83 Interventionen chirurgisch behandelt wurden, analysiert. Lokalisation und Dissemination, Symptome, chirurgisches Verfahren, Komplikationen, Rezidivraten und die Überlebenszeiten wurden retrospektiv ausgewertet.

Bei vielen Myelompatienten ist die Zeit von Beginn der Beschwerden bis zur Diagnosestellung lang, was zu einer schlechteren Prognose führen kann. Die Knochenmarksbiopsie und die Elektrophorese sind wichtige Werkzeuge, um eine falsche oder verzögerte Diagnose zu verhindern. In 76% der Fälle wurde so die Verdachtsdiagnose bestätigt. Es sollte daher bei allen Patienten mit prolongierten Knochenschmerzen eine Immunelektrophorese zum Ausschluss eines multiplen Myeloms durchgeführt werden. Eine Knochenmarksbiopsie muss beim Vorliegen eines Multiplen Myeloms nicht immer positiv sein und ist somit als Screeningverfahren ungeeignet. Eine negative Biopsie war in dieser

Arbeit jedoch ein prognostisch günstiger Parameter ( $p=0,025$ ). Eine Hyperphosphatämie ist Ausdruck einer hohen Tumorlast und als prognostisch unabhängiger Parameter in der präoperativen Indikationsstellung zu berücksichtigen.

Ein signifikanter Rückgang des Schmerzes und die Erhaltung der Stabilität, sowie eine schnelle Mobilisation und Überführung in die weiterführende ambulante Betreuung sind die wesentlichen Gründe für die operative Therapie. Zu den anerkannten Indikationen zählen Rückenmarkskompression mit Myelopathie, spinale Instabilität oder eine Fraktur sowie der therapierefraktäre Schmerz, eine Radikulopathie sowie Tumorwachstum trotz Radiotherapie und Chemotherapie. Der quantitative Befall ist ein wichtiger Parameter für das Überleben. Patienten mit solitären Läsionen profitieren mehr von der operativen Therapie ( $p=0,0481$ ). Das gewählte operative Verfahren hat dagegen keinen Einfluss auf das Überleben ( $p=0,3618$ ). Ein gutes operatives Ergebnis sowie die Vermeidung von Komplikationen wirkt sich auf das Gesamtüberleben aus und war mit  $p=0,0001$  und  $p=0,007$  höchst signifikant.

Durch verschiedenste perioperative Maßnahmen und durch eine gründliche präoperative Evaluation des Gesundheitszustands des Patienten, lassen sich die Komplikationsraten verringern. Vor allem das Blutungsrisiko ist für Patienten mit Multiplen Myelom hoch. Als wesentliche Faktoren müssen hier die starke Vaskularisation der Osteolysen und die perioperative Thrombembolieprophylaxe angeführt werden.

In jedem Einzelfall muss die Entscheidung für eine chirurgische Therapie immer mit den beteiligten Onkologen und Strahlentherapeuten diskutiert werden. Dabei ist neben dem Allgemeinzustand des Patienten, die zu verbleibende Lebenserwartung zu berücksichtigen.

Im Allgemeinen wird bei einer pathologischen Fraktur neben der primären Stabilisation, im Sinne einer Osteosynthese, eine Bestrahlung des Operationsgebietes postoperativ durchgeführt. In dieser Arbeit erhielten 95% der Patienten eine postoperative Radiatio. Eine präoperative Bestrahlung hingegen ist mit einer schlechteren Prognose verbunden ( $p=0,0240$ ). Hierbei sollte beachtet werden, dass die Bestrahlung die Chondrogenese hemmt und somit zu einer verlängerten Heilungsphase führt [28]. Eine Knochenmarksdepression ist zudem ungünstig, falls eine aggressive Chemotherapie geplant ist.

Die Auflistung der in dieser Arbeit genannten Faktoren kann zu einer differenzierten Selektion bei der Indikation hinsichtlich eines intraläsionalen oder weiten radikalen Vorgehens beitragen. Ein guter Allgemeinzustand verbunden mit einer geringen Krankheitsaktivität verspricht ein besseres operatives Ergebnis. Multiple Läsionen ( $p=0,048$ ), eine positive Knochenmarksbiopsie ( $p=0,021$ ), eine Hyperphosphatämie ( $p=0,028$ ), eine präoperative Bestrahlung ( $p=0,024$ ), Salmon-Durie-Stadium II oder III ( $p=0,045$ ) und eine

bestehende Fraktur ( $p=0,048$ ) zeigen eine prognostisch schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit.

Letztendlich ist es vor einer Operation dringend erforderlich, die zu erwartende Lebenswahrscheinlichkeit für jeden einzelnen Patienten abzuschätzen. Die Risiken einer Operation müssen gegen die wahrscheinliche Lebenserwartung und verbleibende Lebensqualität abgewägt werden. Bei langen Überlebenszeiten einzelner Patienten muss eine dauerhafte Versorgung mit lang haltenden Instrumentation/Prothesen gewählt werden. Daher muss ein bedachter, gut organisierter und multidisziplinärer Ansatz gewählt werden, um den Patienten die besten Chancen auf eine bessere Prognose und ein maximales Ergebnis zu bereiten. Eine Übertherapie mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko muss dringend vermieden werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Lentzsch, S., L.A. Ehrlich, and G.D. Roodman, *Pathophysiology of multiple myeloma bone disease*. Hematol Oncol Clin North Am, 2007. **21**(6): p. 1035-49, viii.
2. Dudeney, S., et al., *Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(9): p. 2382-7.
3. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, *Epidemiology of the plasma-cell disorders*. Best Pract Res Clin Haematol, 2007. **20**(4): p. 637-64.
4. Durr, H.R., et al., *Multiple myeloma: surgery of the spine: retrospective analysis of 27 patients*. Spine, 2002. **27**(3): p. 320-4; discussion 325-6.
5. Sirohi, B. and R. Powles, *Multiple myeloma*. Lancet, 2004. **363**(9412): p. 875-87.
6. Sirohi, B. and R. Powles, *Epidemiology and outcomes research for MGUS, myeloma and amyloidosis*. Eur J Cancer, 2006. **42**(11): p. 1671-83.
7. Shimizu, Y., H. Kato, and W.J. Schull, *Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86)*. Radiat Res, 1990. **121**(2): p. 120-41.
8. Pearce, N.E., et al., *Case-control study of multiple myeloma and farming*. Br J Cancer, 1986. **54**(3): p. 493-500.
9. Morris, P.D., et al., *Toxic substance exposure and multiple myeloma: a case-control study*. J Natl Cancer Inst, 1986. **76**(6): p. 987-94.
10. Shoenfeld, Y., et al., *Familial multiple myeloma. A review of thirty-seven families*. Postgrad Med J, 1982. **58**(675): p. 12-6.
11. Rajkumar, S.V., *MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005: p. 340-5.
12. Herrinton, L.J., *The epidemiology of monoclonal gammopathy of unknown significance: a review*. Curr Top Microbiol Immunol, 1996. **210**: p. 389-95.
13. Landgren, O., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study*. Blood, 2009. **113**(22): p. 5412-7.
14. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, *Multiple myeloma*. N Engl J Med, 2004. **351**(18): p. 1860-73.
15. Rettig, M.B., et al., *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients*. Science, 1997. **276**(5320): p. 1851-4.
16. Roodman, G.D., *Myeloma bone disease: pathogenesis and treatment*. Oncology (Williston Park), 2005. **19**(8): p. 983-4, 986.
17. Roodman, G.D., *Pathogenesis of myeloma bone disease*. Blood Cells Mol Dis, 2004. **32**(2): p. 290-2.
18. Pearce, R.N., et al., *Multiple myeloma disrupts the TRANCE/ osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(20): p. 11581-6.
19. Tian, E., et al., *The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma*. N Engl J Med, 2003. **349**(26): p. 2483-94.
20. Kyle, R.A., et al., *Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma*. N Engl J Med, 2007. **356**(25): p. 2582-90.
21. Kyle, R.A., et al., *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc, 2003. **78**(1): p. 21-33.

22. Giuliani, N., et al., *Proangiogenic properties of human myeloma cells: production of angiopoietin-1 and its potential relationship to myeloma-induced angiogenesis*. Blood, 2003. **102**(2): p. 638-45.
23. Talamo, G., et al., *Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010. **10**(6): p. 464-8.
24. Dispenzieri, A. and R.A. Kyle, *Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy*. Best Pract Res Clin Haematol, 2005. **18**(4): p. 553-68.
25. Samson, D. and C. Singer, *Multiple myeloma*. Clin Med, 2001. **1**(5): p. 365-70.
26. Bosch, A. and Z. Frias, *Radiotherapy in the treatment of multiple myeloma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988. **15**(6): p. 1363-9.
27. Lipton, A., *Efficacy and safety of intravenous bisphosphonates in patients with bone metastases caused by metastatic breast cancer*. Clin Breast Cancer, 2007. **7** **Suppl 1**: p. S14-20.
28. Coleman, R.E., *Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies*. Cancer Treat Rev, 2001. **27**(3): p. 165-76.
29. Kapadia, S.B., *Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases*. Medicine (Baltimore), 1980. **59**(5): p. 380-92.
30. Savage, D.G., et al., *Leptomeningeal relapse of multiple myeloma following allogeneic stem cell transplantation*. Leuk Res, 2002. **26**(7): p. 689-92.
31. Perri, R.T., R.P. Hebbel, and M.M. Oken, *Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma*. Am J Med, 1981. **71**(6): p. 935-40.
32. Zangari, M., et al., *The blood coagulation mechanism in multiple myeloma*. Semin Thromb Hemost, 2003. **29**(3): p. 275-82.
33. Katzmann, J.A., et al., *Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice*. Clin Chem, 2005. **51**(5): p. 878-81.
34. Ortega, F., et al., *[Prognostic effect of beta 2-microglobulin in multiple myeloma]*. Med Clin (Barc), 1992. **99**(17): p. 645-8.
35. San Miguel, J.F. and R. Garcia-Sanz, *Prognostic features of multiple myeloma*. Best Pract Res Clin Haematol, 2005. **18**(4): p. 569-83.
36. San Miguel, J.F., et al., *Conventional diagnostics in multiple myeloma*. Eur J Cancer, 2006. **42**(11): p. 1510-9.
37. Baur-Melnyk, A., et al., *Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma*. Eur J Radiol, 2005. **55**(1): p. 56-63.
38. Riccardi, A., et al., *Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study*. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma. Br J Cancer, 2000. **82**(7): p. 1254-60.
39. Ludwig, H., et al., *Magnetic resonance imaging of the spine in multiple myeloma*. Lancet, 1987. **2**(8555): p. 364-6.
40. Lecouvet, F.E., et al., *Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey*. Br J Haematol, 1999. **106**(1): p. 35-9.
41. Pertuiset, E., et al., *Magnetic resonance imaging of the spine in plasma cell dyscrasias. A review*. Rev Rhum Engl Ed, 1996. **63**(11): p. 837-45.
42. Mahnken, A.H., et al., *Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **178**(6): p. 1429-36.
43. Grimer, R.J. and R.S. Sneath, *Diagnosing malignant bone tumours*. J Bone Joint Surg Br, 1990. **72**(5): p. 754-6.
44. Vogler, J.B., 3rd and W.A. Murphy, *Bone marrow imaging*. Radiology, 1988. **168**(3): p. 679-93.

45. Durie, B.G., et al., *Whole-body (18)F-FDG PET identifies high-risk myeloma*. J Nucl Med, 2002. **43**(11): p. 1457-63.
46. Bartl, R. and B. Frisch, *Clinical significance of bone marrow biopsy and plasma cell morphology in MM and MGUS*. Pathol Biol (Paris), 1999. **47**(2): p. 158-68.
47. Durie, B.G., *New approaches to treatment for multiple myeloma: durable remission and quality of life as primary goals*. Clin Lymphoma Myeloma, 2005. **6**(3): p. 181-90.
48. Santoro, A., et al., *Clinical staging and therapeutic results in multiple myeloma*. Eur J Cancer Clin Oncol, 1983. **19**(10): p. 1353-9.
49. Durie, B.G., *The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system*. Eur J Cancer, 2006. **42**(11): p. 1539-43.
50. Kim, H., et al., *New staging systems can predict prognosis of multiple myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation as first-line therapy*. Biol Blood Marrow Transplant, 2006. **12**(8): p. 837-44.
51. Ludwig, H., *Advances in biology and treatment of multiple myeloma*. Ann Oncol, 2005. **16 Suppl 2**: p. ii106-12.
52. Fonseca, R., et al., *Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report*. Cancer Res, 2004. **64**(4): p. 1546-58.
53. Hjorth, M., et al., *Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I--a randomized study*. Myeloma Group of Western Sweden. Eur J Haematol, 1993. **50**(2): p. 95-102.
54. Barlogie, B., *Toward a cure for multiple myeloma?* N Engl J Med, 1991. **325**(18): p. 1304-6.
55. Barlogie, B. and G. Gahrton, *Bone marrow transplantation in multiple myeloma*. Bone Marrow Transplant, 1991. **7**(2): p. 71-9.
56. Kumar, A., et al., *Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies*. Lancet Oncol, 2003. **4**(5): p. 293-304.
57. Gratwohl, A., et al., *Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe*. Blood, 2002. **100**(7): p. 2374-86.
58. Wiesneth, M., et al., *Mobilization and collection of allogeneic peripheral blood progenitor cells for transplantation*. Bone Marrow Transplant, 1998. **21 Suppl 3**: p. S21-4.
59. Cavallo, F., et al., *Stem cell mobilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma after lenalidomide induction therapy*. Leukemia, 2011. **25**(10): p. 1627-31.
60. Lenz, W. and K. Knapp, *Thalidomide embryopathy*. Arch Environ Health, 1962. **5**: p. 100-5.
61. Rajkumar, S.V. and T.E. Witzig, *A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma*. Cancer Treat Rev, 2000. **26**(5): p. 351-62.
62. Mitsiades, N., et al., *Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications*. Blood, 2002. **99**(12): p. 4525-30.
63. Orłowski, R.Z., et al., *Phase I trial of the proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies*. Blood, 2005. **105**(8): p. 3058-65.
64. Blade, J., et al., *Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation*. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. Br J Haematol, 1998. **102**(5): p. 1115-23.
65. Richardson, P., S. Jagannath, and K. Colson, *Optimizing the efficacy and safety of bortezomib in relapsed multiple myeloma*. Clin Adv Hematol Oncol, 2006. **4**(5): p. 1; discussion 8; suppl 13.

66. Hideshima, T. and K.C. Anderson, *Molecular mechanisms of novel therapeutic approaches for multiple myeloma*. Nat Rev Cancer, 2002. **2**(12): p. 927-37.
67. Munshi, N.C., *Arsenic trioxide: an emerging therapy for multiple myeloma*. Oncologist, 2001. **6 Suppl 2**: p. 17-21.
68. Streetly, M., et al., *Markers of endothelial and haemostatic function in the treatment of relapsed myeloma with the immunomodulatory agent Actimid (CC-4047) and their relationship with venous thrombosis*. Eur J Haematol, 2005. **74**(4): p. 293-6.
69. Terpos, E. and M.A. Dimopoulos, *Myeloma bone disease: pathophysiology and management*. Ann Oncol, 2005. **16**(8): p. 1223-31.
70. Rajkumar, S.V. and R.A. Kyle, *Multiple myeloma: diagnosis and treatment*. Mayo Clin Proc, 2005. **80**(10): p. 1371-82.
71. Ludwig, H., et al., *Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective*. Oncologist, 2010. **15**(1): p. 6-25.
72. Palumbo, A. and K. Anderson, *Multiple myeloma*. N Engl J Med, 2011. **364**(11): p. 1046-60.
73. Rajkumar, S.V., et al., *Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group*. J Clin Oncol, 2006. **24**(3): p. 431-6.
74. Rajkumar, S.V., et al., *Current therapy for multiple myeloma*. Mayo Clin Proc, 2002. **77**(8): p. 813-22.
75. Palumbo, A., et al., *Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial*. Lancet, 2006. **367**(9513): p. 825-31.
76. Denz, U., et al., *State of the art therapy in multiple myeloma and future perspectives*. Eur J Cancer, 2006. **42**(11): p. 1591-600.
77. Cunningham, D., et al., *A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results*. Br J Haematol, 1998. **102**(2): p. 495-502.
78. Berenson, J.R., et al., *Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients*. Blood, 2002. **99**(9): p. 3163-8.
79. Attal, M., et al., *Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma*. Blood, 2006. **108**(10): p. 3289-94.
80. Palumbo, A., et al., *Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial*. J Clin Oncol, 2010. **28**(34): p. 5101-9.
81. Gertz, M.A., et al., *Early harvest and late transplantation as an effective therapeutic strategy in multiple myeloma*. Bone Marrow Transplant, 1999. **23**(3): p. 221-6.
82. Berenson, J.R., *Advances in the biology and treatment of myeloma bone disease*. Semin Oncol, 2002. **29**(6 Suppl 17): p. 11-6.
83. Alakangas, A., et al., *Alendronate disturbs vesicular trafficking in osteoclasts*. Calcif Tissue Int, 2002. **70**(1): p. 40-7.
84. Silvestris, F., et al., *Myeloma bone disease: pathogenetic mechanisms and clinical assessment*. Leuk Res, 2007. **31**(2): p. 129-38.
85. Berenson, J.R., et al., *American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(17): p. 3719-36.
86. Rowell, N.P. and J.S. Tobias, *The role of radiotherapy in the management of multiple myeloma*. Blood Rev, 1991. **5**(2): p. 84-9.

87. Adamietz, I.A., et al., *Palliative radiotherapy in plasma cell myeloma*. Radiother Oncol, 1991. **20**(2): p. 111-6.
88. Lecouvet, F., et al., *Long-term effects of localized spinal radiation therapy on vertebral fractures and focal lesions appearance in patients with multiple myeloma*. Br J Haematol, 1997. **96**(4): p. 743-5.
89. Giralt, S., et al., *166Ho-DOTMP plus melphalan followed by peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: results of two phase 1/2 trials*. Blood, 2003. **102**(7): p. 2684-91.
90. Dispenzieri, A., et al., *A phase I study of 153Sm-EDTMP with fixed high-dose melphalan as a peripheral blood stem cell conditioning regimen in patients with multiple myeloma*. Leukemia, 2005. **19**(1): p. 118-25.
91. Durr, H.R. and H.J. Refior, [*Prognosis of skeletal metastases*]. Orthopade, 1998. **27**(5): p. 294-300.
92. Ecker, R.D., et al., *Diagnosis and treatment of vertebral column metastases*. Mayo Clin Proc, 2005. **80**(9): p. 1177-86.
93. Constans, J.P., et al., *Spinal metastases with neurological manifestations. Review of 600 cases*. J Neurosurg, 1983. **59**(1): p. 111-8.
94. Haas, N.P., I. Melcher, and R. Peine, [*Metastases compromising physical stability*]. Chirurg, 1999. **70**(12): p. 1415-21.
95. Barr, J.D., et al., *Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization*. Spine, 2000. **25**(8): p. 923-8.
96. Heini, P.F., B. Walchli, and U. Berlemann, *Percutaneous transpedicular vertebroplasty with PMMA: operative technique and early results. A prospective study for the treatment of osteoporotic compression fractures*. Eur Spine J, 2000. **9**(5): p. 445-50.
97. Deramond, H., et al., *Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate. Technique, indications, and results*. Radiol Clin North Am, 1998. **36**(3): p. 533-46.
98. Cotten, A., et al., *Percutaneous vertebroplasty: state of the art*. Radiographics, 1998. **18**(2): p. 311-20; discussion 320-3.
99. Lieberman, I. and M.K. Reinhardt, *Vertebroplasty and kyphoplasty for osteolytic vertebral collapse*. Clin Orthop Relat Res, 2003(415 Suppl): p. S176-86.
100. Breslow, N., *Statistical methods for censored survival data*. Environ Health Perspect, 1979. **32**: p. 181-92.
101. Altman, D.G. and J.M. Bland, *Time to event (survival) data*. Bmj, 1998. **317**(7156): p. 468-9.
102. Ziegler, A., S. Lange, and R. Bender, [*Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method*]. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132 Suppl 1**: p. e36-8.
103. Alexander, D.D., et al., *Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature*. Int J Cancer, 2007. **120 Suppl 12**: p. 40-61.
104. Melton, L.J., 3rd, et al., *Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study*. J Bone Miner Res, 2005. **20**(3): p. 487-93.
105. Saad, F., et al., *Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease*. Cancer, 2007. **110**(8): p. 1860-7.
106. Kivioja, A.H., et al., *Surgical treatment of myeloma of bone*. Eur J Cancer, 1992. **28A**(11): p. 1865-9.
107. Papagelopoulos, P.J., et al., *Prosthetic hip replacement for pathologic or impending pathologic fractures in myeloma*. Clin Orthop Relat Res, 1997(341): p. 192-205.
108. Zeifang, F., et al., *Long-term survival after surgical intervention for bone disease in multiple myeloma*. Ann Oncol, 2005. **16**(2): p. 222-7.

109. Kristinsson, S.Y., et al., *Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003*. J Clin Oncol, 2007. **25**(15): p. 1993-9.
110. Kyle, R.A., et al., *A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 564-9.
111. Wedin, R., *Surgical treatment for pathologic fracture*. Acta Orthop Scand Suppl, 2001. **72**(302): p. 2p, 1-29.
112. Kristinsson, S.Y., et al., *Bone disease in multiple myeloma and precursor disease: novel diagnostic approaches and implications on clinical management*. Expert Rev Mol Diagn, 2011. **11**(6): p. 593-603.
113. Umeda, M., et al., *Prognostic significance of the serum phosphorus level and its relationship with other prognostic factors in multiple myeloma*. Ann Hematol, 2006. **85**(7): p. 469-73.
114. Greipp, P.R., et al., *International staging system for multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(15): p. 3412-20.
115. Mirels, H., *Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures*. Clin Orthop Relat Res, 1989(249): p. 256-64.
116. Bataille, R., D. Chappard, and B. Klein, *Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma*. Hematol Oncol Clin North Am, 1992. **6**(2): p. 285-95.
117. Yeh, H.S. and J.R. Berenson, *Myeloma bone disease and treatment options*. Eur J Cancer, 2006. **42**(11): p. 1554-63.
118. Patchell, R.A., et al., *Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial*. Lancet, 2005. **366**(9486): p. 643-8.
119. Rao, G., et al., *Multiple myeloma of the cervical spine: treatment strategies for pain and spinal instability*. J Neurosurg Spine, 2006. **5**(2): p. 140-5.
120. Angtuaco, E.J., et al., *Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging*. Radiology, 2004. **231**(1): p. 11-23.
121. Coppola, A., et al., *Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders*. Semin Thromb Hemost, 2011. **37**(8): p. 929-45.
122. Schmidt, R., et al., *Surgical therapy of vertebral metastases. Are there predictive parameters for intraoperative excessive blood loss despite preoperative embolization?* Tumori, 2011. **97**(1): p. 66-73.
123. Truumees, E., S.N. Dodwad, and C.D. Kazmierczak, *Preoperative embolization in the treatment of spinal metastasis*. J Am Acad Orthop Surg, 2010. **18**(8): p. 449-53.
124. Scharschmidt, T.J., et al., *Multiple myeloma: diagnosis and orthopaedic implications*. J Am Acad Orthop Surg, 2011. **19**(7): p. 410-9.
125. Weinstein, J.N., *Differential diagnosis and surgical treatment of pathologic spine fractures*. Instr Course Lect, 1992. **41**: p. 301-15.
126. Stanley, A. and A. Young, *Primary prevention of venous thromboembolism in medical and surgical oncology patients*. Br J Cancer, 2010. **102 Suppl 1**: p. S10-6.
127. Castelli, R., et al., *Thromboembolic complications in malignant haematological disorders*. Curr Vasc Pharmacol, 2010. **8**(4): p. 482-94.
128. Bruno, B., et al., *Management of myeloma: an Italian perspective*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011. **11 Suppl 1**: p. S82-6.
129. Wise, J.J., et al., *Complication, survival rates, and risk factors of surgery for metastatic disease of the spine*. Spine (Phila Pa 1976), 1999. **24**(18): p. 1943-51.
130. Schaser, K.D., et al., *[Surgical management of vertebral column metastatic disease]*. Unfallchirurg, 2007. **110**(2): p. 137-59; quiz 160-1.

131. Tokuhashi, Y., et al., *A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis*. Spine (Phila Pa 1976), 2005. **30**(19): p. 2186-91.
132. Rose, P.S. and J.M. Buchowski, *Metastatic disease in the thoracic and lumbar spine: evaluation and management*. J Am Acad Orthop Surg, 2011. **19**(1): p. 37-48.
133. Huang, W.D., et al., *[Surgical intervention and radiotherapy outcome of solitary plasmacytoma of cervical spine]*. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2010. **48**(9): p. 697-701.
134. Verlaan, J.J., F.C. Oner, and W.J. Dhert, *Anterior spinal column augmentation with injectable bone cements*. Biomaterials, 2006. **27**(3): p. 290-301.
135. Khanna, A.J., et al., *Functional outcomes of kyphoplasty for the treatment of osteoporotic and osteolytic vertebral compression fractures*. Osteoporos Int, 2006. **17**(6): p. 817-26.
136. Hentschel, S.J., et al., *Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty performed at a cancer center: refuting proposed contraindications*. J Neurosurg Spine, 2005. **2**(4): p. 436-40.
137. Trumm, C.G., et al., *[Vertebroplasty in the treatment of back pain.]*. Radiologe, 2006. **46**(6): p. 495-505.
138. Zou, J., et al., *Kyphoplasty for spinal fractures from multiple myeloma*. J Surg Oncol, 2010. **102**(1): p. 43-7.
139. Basile, A., et al., *Vertebroplasty in multiple myeloma with osteolysis or fracture of the posterior vertebral wall. Usefulness of a delayed cement injection*. Skeletal Radiol, 2011. **40**(7): p. 913-9.
140. Oren, S., et al., *Hyperphosphatemia in multiple myeloma*. Ann Hematol, 1994. **69**(1): p. 41-3.

## 7. Anhang

### 7.1 Patientenbogen

Name, Vorname: Geb.:	Lfd-Nr.:
Str.:	Multiples Myelom
PLZ, Ort:	ED:
Tel.:	

Knochenherde:			
ED:	Jamshidi-Punktion	neg./pos.	
	Immunelektrophorese	neg./pos.	Serum/Urin

Beschwerden vor Operation:	Beschwerdebeginn:
Schmerzen: ja nein	
Fraktur: ja nein	
Neurologie: ja nein	
Schwellung: ja nein	

Operation:	Datum:
Lokalisation der operierter Metastase:	
R-Status: R0 R1 R2	
Komplikation:	
Weitere Knochenherde:	
Salmon-Durie:	

Chemotherapie:	nein	prä-	post-op
Strahlentherapie:	nein	prä-	post-op

Lokalrezidiv: ja nein	Post-op weitere Herde: ja nein
Wie versorgt:	wo: wann:
Komplikationen aus Lokalrezidiv:	

OP-Erfolg:

Probleme:

Weitere Karzinomerkrankungen:

Letzter Patientenkontakt:

Todesdatum:

Tod am Tumor: ja nein

## 7.2 Danksagung

Ich danke herzlich allen Personen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Zuerst möchte ich meinen Dank an Herrn Prof. Dürr aussprechen, für die Überlassung des Themas, seine fachliche Anleitung und Hilfe in vielen Fragen.

Besonderer Dank gilt meiner Freundin Alice Hölscher und meinem Freund Georg Dieplinger.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, meiner Mutter Gundel, meinem Vater Hansjörg und meinem Bruder Tim. Vielen Dank.

## 7.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Diese Dissertation wurde selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt.

Köln, April 2012

Henner Schmidt