

Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO
Band 4

Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014.
Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven.

Herausgeber:

Prof. Dr. med. Mathias Freund
Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Prof. Dr. med. Martin Wilhelm

Vorstand der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie e. V.

Alexanderplatz 1
10178 Berlin
www.dgho.de
info@dgho.de

Autor:

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Medizinischer Leiter der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie e. V.

Multiples Myelom (Plasmozytom)

Beteiligte Experten: Hermann Einsele, Hartmut Goldschmidt, Ralph Naumann, Hans Salwender

Inhaltsverzeichnis

1. Bedarf
 1. Epidemiologie
 2. Risikofaktoren
2. Grundlagen
 1. Pathogenese
 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose
 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose
 4. Methoden der Früherkennung
 1. Eiweißelektrophorese
 2. Weitere Methoden
3. Status der Früherkennung in Deutschland
4. Ergebnisse der Früherkennung
 1. Nutzen
 2. Umgang mit Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)
 3. Risiken
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen
6. Literatur
7. Adressen der Experten

1. Bedarf

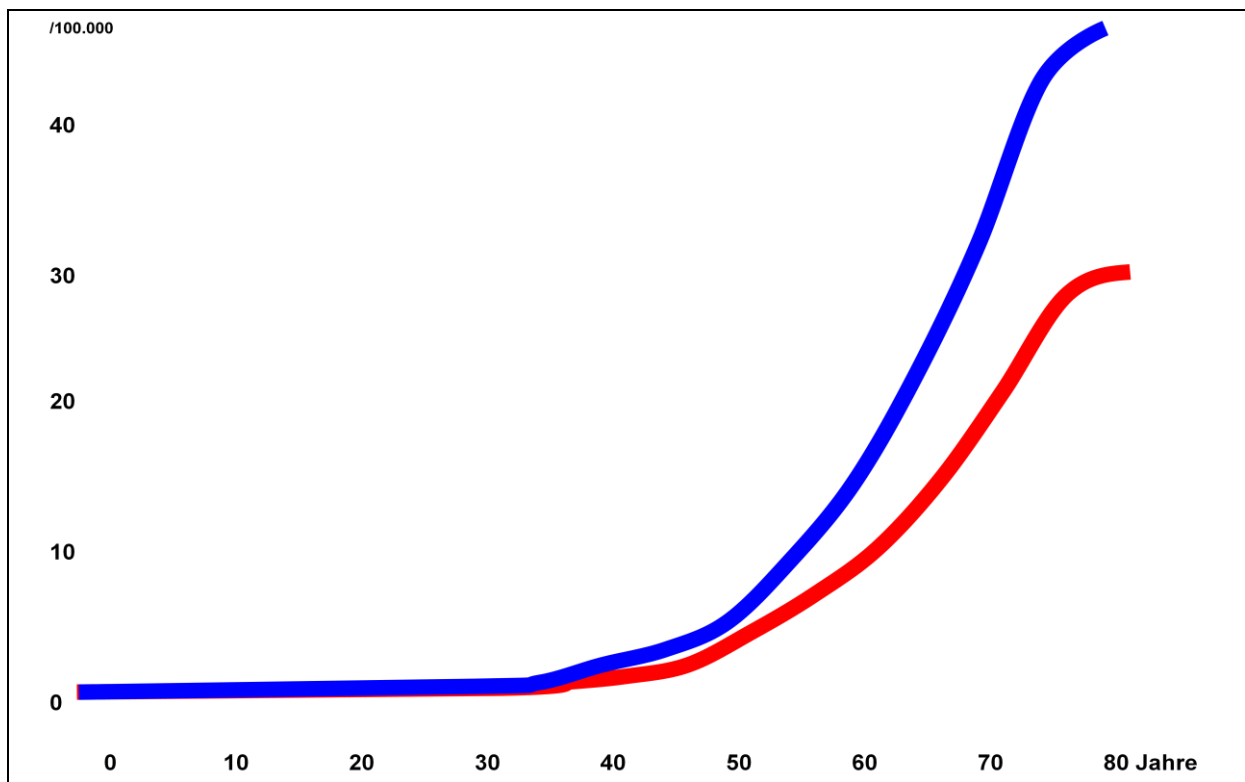
Das Multiple Myelom ist ein Paradebeispiel für maligne Erkrankungen mit hoher krebsspezifischer Mortalität, bei denen eine Früherkennung, mittels Eiweißelektrophorese, durch wenig belastende Laboruntersuchungen möglich ist. Da bisher ungenügende Daten vorliegen, die den Nutzen einer antineoplastischen Therapie in einem frühen Stadium gegenüber einem fortgeschrittenen Stadium belegen, gibt es kein Früherkennungsprogramm bei asymptomatischen Personen. Andererseits führt die routinemäßige Durchführung von Eiweißelektrophoresen sehr häufig zur Verdachtsdiagnose eines Multiplen Myeloms oder verwandter Erkrankungen mit konsekutiver, unterschiedlich intensiver und belastender Diagnostik und ist repräsentativ für die Diskussion über den Umgang mit inzidentellen Malignomverdachtsbefunden.

1.1. Epidemiologie

Das Multiple Myelom ist nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und für ca. 1% aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich. Die Zahl der Neuerkrankungen wird für das Jahr 2014 auf 3.600 Männer und 3.000 Frauen geschätzt [7]. Es besteht eine altersabhängige, geschlechtsspezifische und ethnische Variabilität. Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem Alter von 50 Jahren signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre bei Männern und 74 Jahre bei Frauen. Die altersstandardisierte Inzidenzrate hat sich in den letzten Jahren kaum verändert, während die Fallzahlen – der demographischen Entwicklung folgend – leicht angestiegen sind.

Die relative, krebsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 45%. Die relative, krebsspezifische Mortalität ist den letzten Jahren leicht rückläufig [7]. Graphisch sind die altersspezifischen Erkrankungsrate in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate beim Multiplen Myelom [7]



Altersspezifische Erkrankungsrate in Deutschland 2009-2010 [7]; blaue Kurve für Männer, rote Kurve für Frauen

1. 2. Risikofaktoren

Bei der großen Mehrzahl von Patienten ist die Ätiologie nicht geklärt. Eine familiäre Häufung ist selten, für Verwandte ersten Grades konnte jedoch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nachgewiesen werden. Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Pestiziden und Produkten der Petrochemie/Gummiverarbeitung, sowie Adipositas und chronische Infektionen werden, neben anderen, als mögliche Risikofaktoren diskutiert [10, 16, 22].

2. Grundlagen

2. 1. Pathogenese

Das Multiple Myelom ist eine klinisch und biologisch heterogene Erkrankung. Sie entsteht vermutlich durch maligne Transformation von Vorläuferzellen in Keimzentren und schreitet fort durch Vermehrung transformierter Zellen in Nischen des Knochenmarks. Die Analyse der zahlreichen genetischen Aberrationen hat inzwischen zur Identifikation unterschiedlicher, onkogener Signalübertragungswege und klinisch distinkter Subgruppen geführt [1, 6]. Der Erkrankung geht regelhaft eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) voraus [12, 17, 23].

2. 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose

Die Prognose des Multiplen Myeloms ist stadienabhängig, aber auch im niedrigen Stadium für die große Mehrzahl der Patienten nicht kurativ behandelbar. Mit der 1975 eingeführten Stadieneinteilung nach Salmon und Durie war eine grobe Abschätzung der vorhandenen Tumormasse möglich. Eine neue Einteilung zur Prognoseabschätzung wurde 2005 von der International Myeloma Working Group mit dem International Staging System (ISS) eingeführt [8]. Patienten im Stadium I haben eine mittlere Überlebenszeit von 62 Monaten, im Stadium II von 44 Monaten und im Stadium III von 29 Monaten [8]. Diese Daten stammen aus der Zeit vor Einführung der neuen Substanzen zur Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom. Neuere Daten deuten darauf hin, dass die Prognose einschließlich des Ansprechens auf spezifische Therapie vor allem von den biologischen Subtypen determiniert wird [9].

Die aktuellen Behandlungsalgorithmen orientieren sich nicht an Stadien, sondern an der Behandlungsbedürftigkeit und dem Allgemeinzustand [9].

2. 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose

Standard in der Therapie symptomatischer, behandlungsbedürftiger Patienten seit vielen Jahren ist die Kombination von hochdosierten Steroiden und Zytostatika, bei gutem Allgemeinzustand gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation. Seit der Mitte der 2010er Jahre sind mit den immunmodulatorisch wirkenden Medikamenten und Proteasomen-Inhibitoren neue Substanzen als Arzneimittel zugelassen worden, die die das progressionsfreie und auch die Gesamtüberlebenszeit der Patienten signifikant verbessern. Für Subgruppen von jüngeren Patienten kann eine allogene Stammzelltransplantation die Prognose weiter verbessern, auch mit kurativem Anspruch [9].

2. 4. Methoden der Früherkennung

2. 4. 1. Eiweißelektrophorese

Die Eiweißelektrophorese gehört in vielen Krankenhäusern und auch in hausärztlichen sowie internistischen Praxen zum Routineprogramm der laborchemischen Analytik. Sie wird eingesetzt zur Differenzierung des Gesamteiweißes und kann Hinweise z. B. auf Entzündungsprozesse und Defizite der Eiweißproduktion liefern. Sie erlaubt auch die Identifikation monoklonaler Immunglobuline

innerhalb der Fraktion der Gammaglobuline. Dadurch werden viele Personen mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) diagnostiziert. MGUS ist definiert durch den laborchemischen Nachweis kompletter oder inkompletter, monoklonaler Immunglobuline im Serum von Personen ohne klinische Symptomatik. Die MGUS hat per se keinen Krankheitswert. Bei Erstdiagnose muss sie differenzialdiagnostisch von einem Multiplen Myelom, einem anderen malignen Lymphom oder einer Amyloidose abgegrenzt werden.

Die MGUS-Prävalenz bei asymptomatischen Personen liegt in Deutschland in der Altersgruppe zwischen dem 45. und 75. Lebensjahr bei 3,5% [5]. In den USA liegt die Prävalenz bei Personen >50 Jahre bei 3,2%. Die Inzidenz steigt mit dem Alter auf 5,3% für Personen >70 Jahre und auf 8,9% für Personen >85 Jahre [14, 21].

Die Eiweißelektrophorese ist eine gut validierte Methode der Labordiagnostik.

2. 4. 2. Weitere Methoden

Untersuchungen zur Sicherung der Verdachtsdiagnose eines Multiplen Myeloms beinhalten die Immunfixationselektrophorese zur Differenzierung der Immunglobulinklasse, die validierte Quantifizierung des pathologischen Immunglobulins, die Bestimmung des Quotienten der freien Leichtketten und die bildgebende Diagnostik des Skelettsystems. Diese Untersuchungen werden als weiterführende Diagnostik eingesetzt.

3. Status der Früherkennung in Deutschland

Es gibt in Deutschland kein Programm zur Früherkennung des Multiplen Myeloms. Die Daten zum Nutzen der Behandlung asymptomatischer Patienten sind ungenügend. Ergebnisse größerer randomisierter klinischer Studien stehen aus [4].

4. Ergebnisse der Früherkennung

4. 1. Nutzen

Die Eiweißelektrophorese ist eine geeignete Methode zur Früherkennung von Patienten mit Multiplem Myelom oder verwandten Erkrankungen. Es liegen inzwischen Ergebnisse von prospektiv randomisierten klinischen Studien zur Therapie asymptomatischer Patienten vor. Die Therapie mit immunmodulatorischen und/oder knochenmodifizierenden Substanzen führte z. T. zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und in einer Studie auch zur Verbesserung des Gesamtüberlebens [19], siehe [Tabelle 1](#). Allerdings ist die Zahl der Studienpatienten niedrig, und es fehlt eine differenzierte Analyse von Langzeiteffekten.

Tabelle 1: Therapie asymptomatischer Patienten mit Multiplem Myelom

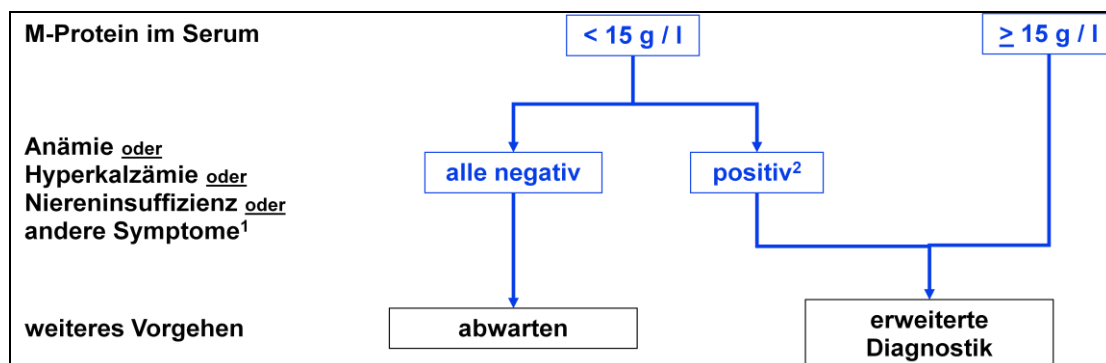
Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
D'Arena, 2011 [2]	Beobachtung	Pamidronat	180	48 vs 46 ⁵ n. s. ⁶	n. s.
Witzig, 2013 [24]	Zoledronat	Zoledronat + Thalidomid	68	14,4 vs 18,8 p = 0,02	n. s.
Mateos, 2013 [19]	Beobachtung	Lenalidomid + Dexamethason	119	21 vs n.e. ⁸ 0,18 ⁶ p < 0,0001	80 vs 94 ⁹ 0,32 p = 0,03

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² PFÜ – progressionsfreies Überleben oder Zeit bis zur Progression in % nach 5 Jahren, außer wenn anders gekennzeichnet; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. s. - nicht signifikant; ⁷ n. e. - nicht erreicht; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁹ % Überlebende nach 3 Jahren;

4. 2. Umgang mit Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Das Risiko für das Vorliegen eines Multiplen Myeloms bei MGUS ist abhängig von der Menge und der Immunglobulin- Klasse des pathologischen Eiweißes. Empfehlungen internationaler und deutscher Leitlinien zum Vorgehen bei IgG-MGUS sind in [Abbildung 2](#) dargestellt [10].

Abbildung 2: Algorithmus zur weiteren Diagnostik bei IgG-MGUS [10]



¹ andere Symptome - Symptome, die auf ein therapiebedürftiges Multiples Myelom hinweisen; ² damit ist ein MGUS bereits ausgeschlossen;

Bei Personen mit einem M-Protein <15g/l ist das Risiko für das Vorliegen eines Multiplen Myeloms sehr niedrig. Das Progressionsrisiko und damit die Überwachung richten sich nach der Menge des M-Proteins. Personen mit einem M-Protein >25g/l haben ein Progressionsrisiko von etwa 50% nach 20 Jahren, verglichen mit einem Risiko von etwa 15% bei einem M Protein <5 g/l [3, 11, 12, 13, 15, 25]. Bei Niedrigrisiko-Personen werden keine regelmäßigen Nachuntersuchungen empfohlen [18, 20].

4. 3. Risiken

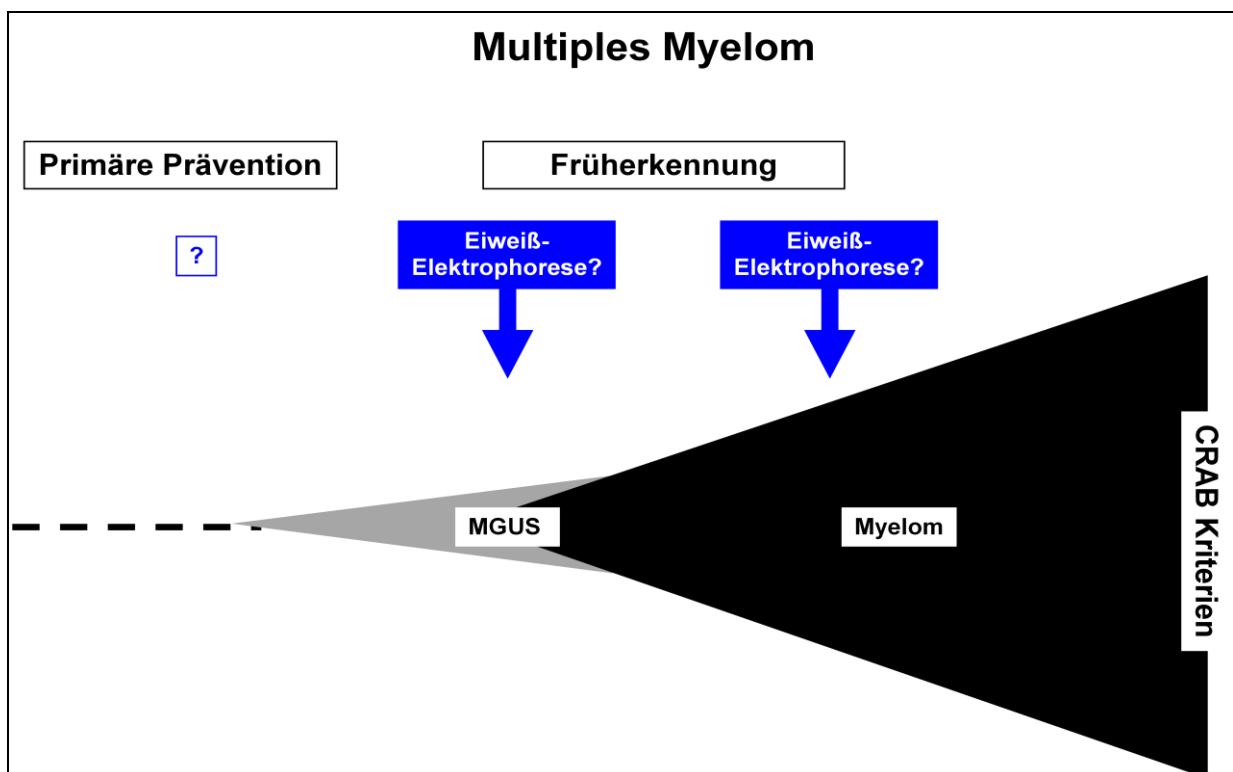
Das Risiko der weiteren Abklärung einer MGUS liegt in der Durchführung einer Knochenmarkbiopsie zum Ausschluss einer Infiltration durch ein Multiples Myelom und/oder bildgebender Diagnostik zum Ausschluss von Osteolysen, Osteopenie oder Osteoporose. Bei Personen mit einem M-Gradienten <15g/l wurde nur bei 7,3% eine Knochenmarkinfiltration >10% Plasmazellen gefunden [18]. Daten zu den Kosten weiterführender, nicht-leitliniengerechter Diagnostik bei Niedrigrisiko-Personen fehlen.

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

- Das Multiple Myelom ist die dritthäufigste maligne hämatologische Erkrankung in Deutschland.
- Die krebsspezifische Mortalität ist hoch. Bei der großen Mehrzahl von Patienten verläuft die Erkrankung chronisch. Da es bisher nur ungenügende Daten gibt, die den Nutzen einer antineoplastischen Therapie in einem frühen Stadium gegenüber einem fortgeschrittenen Stadium belegen, ist ein Früherkennungsprogramm bei asymptomatischen Personen außerhalb von Studien nicht sinnvoll.
- Die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) ist eine Präkanzerose. Sie ist häufig, allerdings beträgt die Rate von Übergängen zum Multiplen Myelom nur etwa 1%/Jahr.
- Das Risiko der weitverbreiteten Durchführung der Eiweißelektrophorese ist die Überdiagnostik bei MGUS. Leitlinien-gerechte Algorithmen erlauben eine Risiko-adaptierte Diagnostik und Nachuntersuchung auf der Basis der Immunglobulinklasse und der Menge des M-Proteins.
- Die Adhärenz an die Empfehlungen der Leitlinien ist unklar.

Der Status der Früherkennung beim Multiplen Myelom ist graphisch in [Abbildung 3](#) dargestellt.

Abbildung 3: Früherkennung beim Multiplen Myelom



6. Literatur

1. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC: Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun* 5:2997, 2014. DOI: [10.1038/ncomms3997](https://doi.org/10.1038/ncomms3997)
2. D'Arena G, Gobbi PG, Broglia C et al.: Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk Lymphoma* 52:771-775, 2011. DOI:[10.3109/10428194.2011.553000](https://doi.org/10.3109/10428194.2011.553000)
3. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA et al.: Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 375:1721-1728, 2010. PMID: [20472173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20472173/)
4. Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A: Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition? *Blood* 122:4172-4181, 2013. DOI:[10.1182/blood-2013-08-520890](https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-520890)
5. Eisele L, Dürig J, Hüttmann A et al.: Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Annals of Hematology* 91:243-248, 2012. DOI: [10.1007/s00277-011-1293-1](https://doi.org/10.1007/s00277-011-1293-1)
6. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J et al.: International myeloma working group molecular classification of multiple myeloma: Spotlight review. *Leukemia* 23:2210-2221, 2009. DOI: [10.1038/leu.2009.174](https://doi.org/10.1038/leu.2009.174)
7. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Auflage:120 – 123, 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
8. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al.: International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23:3412-3420, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.242](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.242)
9. Kortüm M, Einsele H, Driessen C et al.: Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
10. Kortüm M, Einsele H, Naumann R et al.: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status August 2010. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/monoklonale-gammopathie-unklarer-signifikanz-mgus>
11. Kristinsson SY, Björkholm M, Andersson TM et al.: Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Haematologica* 94:1714-1720, 2009. DOI: [10.3324/haematol.2009.010066](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.010066)
12. Kyle RA: Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Med* 1978;64:814-826. PMID: [645746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/645746/)
13. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al.: A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346:564-569. PMID: [11856795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11856795/)
14. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al.: Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354:1362-1369. PMID: [16571879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16571879/)
15. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV et al.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors on progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24:121-1127. DOI: [10.1038/leu.2010.60](https://doi.org/10.1038/leu.2010.60)
16. Landgren O, Linet MS, McMaster ML et al.: Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: A population-based case-control study. *International Journal of Cancer* 118:3095-3098, 2006. DOI: [10.1002/ijc.21745](https://doi.org/10.1002/ijc.21745)

17. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood* 113:5412-5417, 2009. DOI: [10.1182/blood-2008-12-194241](https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-194241)
18. Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L et al.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. *European Journal of Haematology* 91:356–360, 2013. DOI:[10.1111/ejh.12172](https://doi.org/10.1111/ejh.12172)
19. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P et al.: Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 369:438-447, 2013. DOI:[10.1056/NEJMoa1300439](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300439)
20. Rajan AM, Rajkumar SV: Diagnostic evaluation of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *European Journal of Haematology* 91:561–562, 2013. DOI:[10.1111/ejh.12198](https://doi.org/10.1111/ejh.12198)
21. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106:812-817. DOI [10.1182/blood-2005-03-1038](https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1038)
22. Wallin A, Larsson SC: Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* 47:1606-1615, 2011. DOI: [10.1016/j.ejca.2011.01.020](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.01.020)
23. Weiss BM, Abadie J, Verma P et al.: A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 113:5418-5422, 2009. DOI: [10.1182/blood-2008-12-195008](https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-195008)
24. Witzig TE, Laumann KM, Lacy MQ et al.: A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Leukemia* 27:220-225, 2013. DOI: [10.1038/leu.2012.236](https://doi.org/10.1038/leu.2012.236)
25. Zingone A, Kuehl WM: Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma. *Seminars in Hematology* 48:4-12, 2011. DOI: [10.1053/j.seminhematol.2010.11.003](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2010.11.003)

7. Adressen der Experten

Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-40001
E-Mail: einsele_h@klinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Medizinische Klinik V
Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Tel.: 06221 / 56-8003
E-Mail: hartmut.goldschmidt@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Ralph Naumann

Zentrum für Innere Medizin
Stiftungsklinikum Mittelrhein gGmbH, Evangelisches Stift Sankt Martin
Johannes-Müller-Str. 7
56068 Koblenz
Tel.: 0261/137-3403
E-Mail: ralph.naumann@stiftungsklinikum.de

Dr. med. Hans Salwender

Abteilung für Hämatologie, Onkologie, Stammzelltransplantation
Asklepios Klinik Altona
Paul-Ehrlich-Str. 1
22763 Hamburg
Tel.: 040/18 18 81–1211
E-Mail: h.salwender@asklepios.com