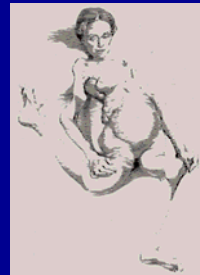


# Das Multiple Myelom und die Knochen

Adalbert Weißmann

NEJM109

## Myelom als Knochenkrankung

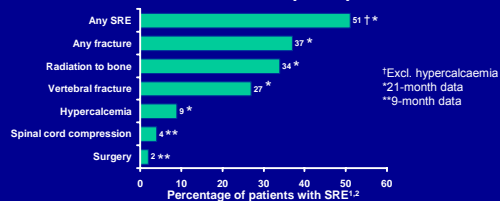


S. N., 1842, London

Knochenmetastasen sind eine schwerwiegende Komplikation für Patienten mit Krebs. Sie verursachen heftige Schmerzen und andere klinische Probleme wie Spontanfrakturen, Rückenmarkskompression und Hypercalcaemie.

NEJM109

## Skeletal-related events (SRE) in MM



[http://www.youtube.com/watch?v=yiISXSDUJ\\_zo&feature=related](http://www.youtube.com/watch?v=yiISXSDUJ_zo&feature=related)

NEJM109

## Die Knochenkrankung beeinflusst die Lebensqualität bei MM

In Zusammenarbeit mit der QLQ der EORTC wurde ein krankheitsspezifisches Instrument (the QLQ-MY20) zur Erfassung der Lebensqualität von Pat. mit MM entwickelt.

Es kann zusammen mit dem 'core questionnaire' QLQ-C30 zur Auswertung der QoL von Pat. In klinischen Studien verwendet werden.

Cocks K et al. Eur J Cancer 2007;43:1670-1678  
Chow E et al. Eur J Cancer 2009;45:1146-1152

NEJM109

## Zunehmende Knochenresorption ist ein unabh. prognost. Marker für das Überleben bei MM

ICTP: carboxy-terminal telopeptide of type-1 collagen

Parameter	Univariate analysis (log-rank)			Multivariate analysis (Cox regression)		
	P-value	Hazard ratio	(95% CI)	P-value	Hazard ratio	(95% CI)
ICTP>reference limit	<0.001	11.75	(2.78-49.50)	<0.001	9.17	(2.14-39.34)
β2M ≥3.5 mg/L	0.005	3.06	(1.35-8.95)	0.012	2.80	(1.22-6.24)
del(13q14) FISH positive	0.043	2.12	(1.00-4.46)	0.015	2.49	(1.07-5.77)
High-dose chemotherapy	<0.001	0.22 <sup>a</sup>	(0.09-0.52)	<0.001	0.18 <sup>a</sup>	(0.07-0.44)
Albumin <3.5 g per 100 mL	0.015	2.50	(1.16-5.40)	NS	-	-
BMPC ≥33%	NS	-	-	-	-	-

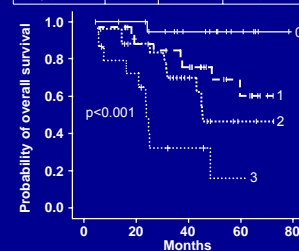
MM, multiple myeloma; β2M, β2-microglobulin; FISH, fluorescence *in situ* hybridisation; BMPC, bone marrow plasma cells; CI, confidence interval

Jakob C et al. Leukemia 2008;22:1767-1772

NEJM109

## Zunehmende Knochenresorption ist ein unabh. prognost. Marker für das Überleben bei MM

Risk factors (risk group)	Combined ISS-ICTP score			Stage	ISS		
	Patients (%)	5-year OS	Hazard ratio (95% CI)		Patients (%)	5-year OS	Hazard ratio (95% CI)
0 (very low)	21	95	1.00 (reference)				
1 (low)	38	64	5.78 (0.72-46.27)	I	38	72	1.00 (reference)
2 (intermediate)	26	46	11.03 (1.40-86.72)	II	35	62	1.56 (0.58-4.21)
3 (high)	15	22	29.02 (4.19-265.43)	III	27	35	3.20 (1.27-8.00)



Carboxy-terminal telopeptide of type-1 collagen (ICTP) in previously untreated patients with 'symptomatic' MM

Jakob C et al. Leukemia 2008;22:1767-1772

NEJM109

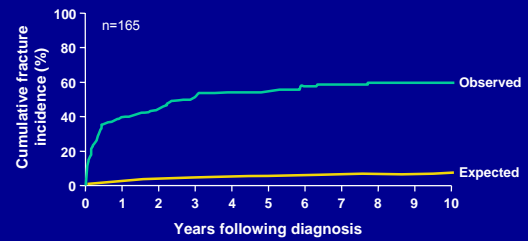
## Knochenbeteiligung bei MM

- Die Prävalenz von Osteolysen bei MM beträgt 85%
- Mehr als 60% aller Patienten präsentieren sich bei Diagnosestellung mit Knochenschmerzen
- Plötzlicher Schmerz kann die Kompressionsfraktur von  $\geq 1$  Wirbelkörper bedeuten
- Bei plötzliche Rückenschmerzen bei Personen  $\geq 40$  sollte ein MM als Ursache ausgeschlossen werden

Sezer O. *Oncologist* 2009;14:276-283

10/10/09

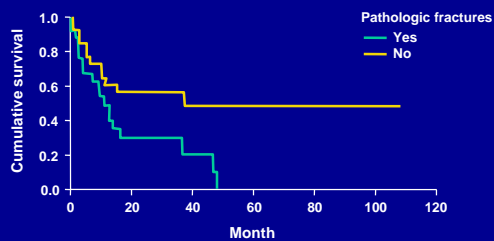
## Frakturhäufigkeit MM



Melton LJ et al. *J Bone Miner Res* 2005;20:487-493

10/10/09

## Pathologische Frakturen und Überleben bei MM



In a recent study, OS was 17.6 months in patients with multiple myeloma and pathologic fractures and 57.3 months in those without pathologic fractures ( $p=0.03$ ,  $n=49$ )

Sonmez M et al. *J Exp Clin Cancer Res* 2008;27:11

10/10/09

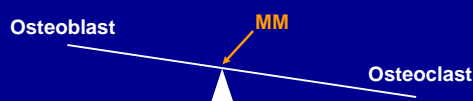
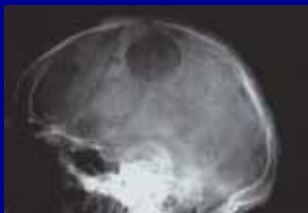
## Ökonomische Konsequenzen von SREs

- EU: med. Kosten, direkt durch SRE verursacht: €6,973 (range: €1,187 to €40,948)<sup>1</sup>
- US: med. Kosten, direkt durch SRE verursacht: US\$9,783 per patient<sup>2</sup>
- SREs treten häufig auf und können die durchschnittl. Gesamtkosten für das Gesundheitssystem auf ~\$52,000 pro Pat. und Jahr erhöhen.<sup>3</sup>

1. Groot MT et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:201b  
 2. McKiernan JM et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:531  
 3. Delea T et al. *Bone* 2004;34:S86

10/10/09

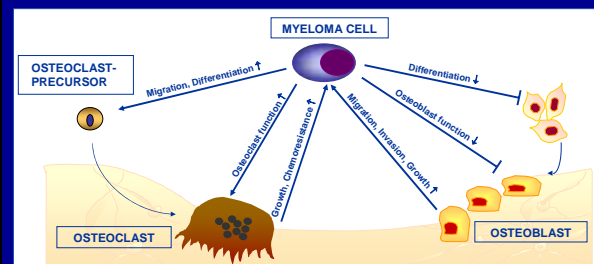
## Biologie der Knochenkrankung bei MM



Heider U et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;338:687-693  
 Heider U et al. *Eur J Cancer* 2006;42:1544-1553

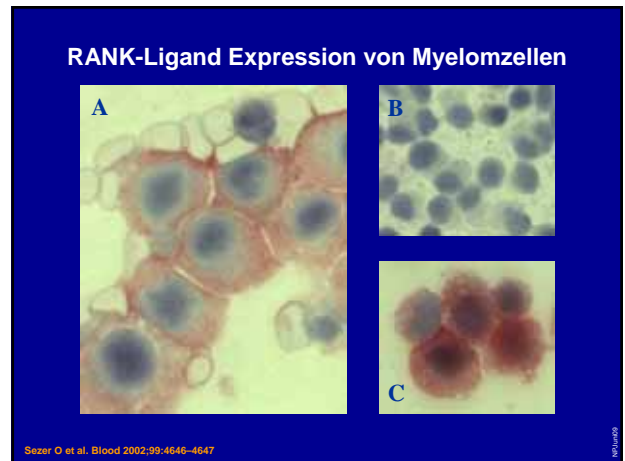
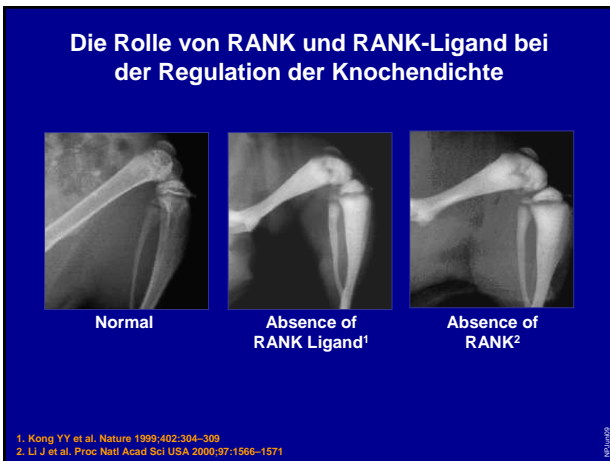
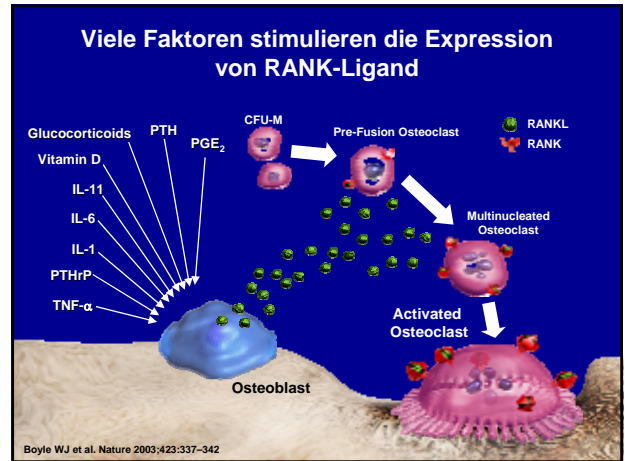
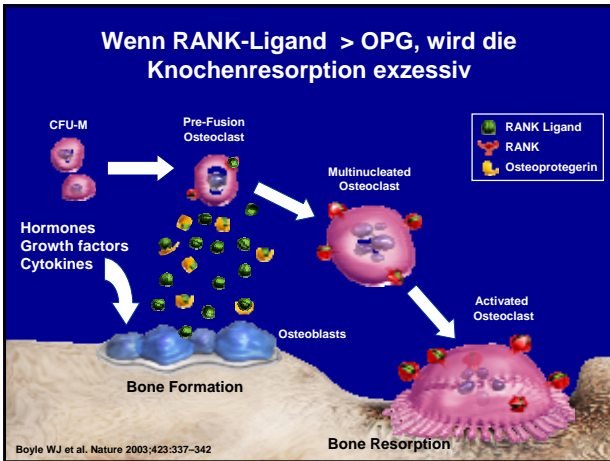
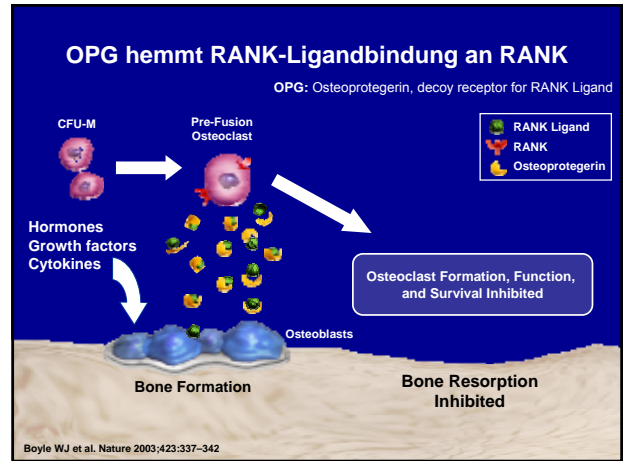
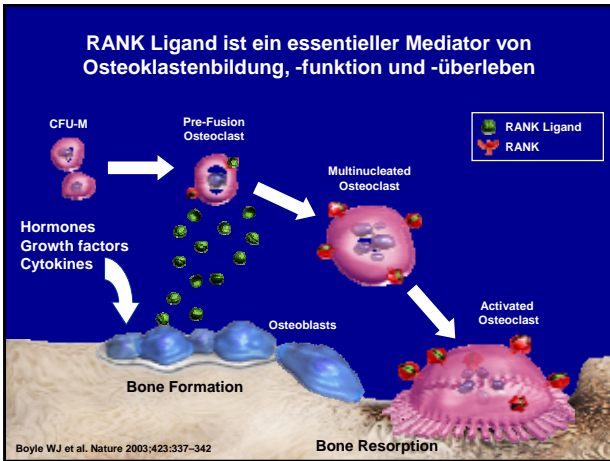
10/10/09

## Osteoklastenaktivierung und Osteoblastenhemmung bei MM: ein Teufelskreis

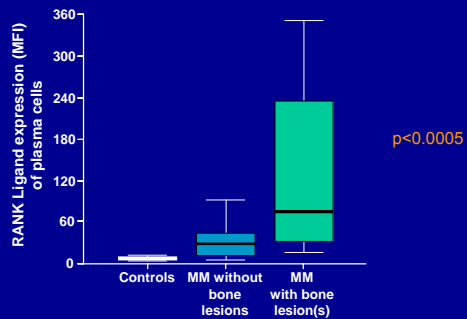


Sezer O. *Oncologist* 2009;14:276-283  
 Roodman GD. *N Engl J Med* 2004;350:1655-1664

10/10/09



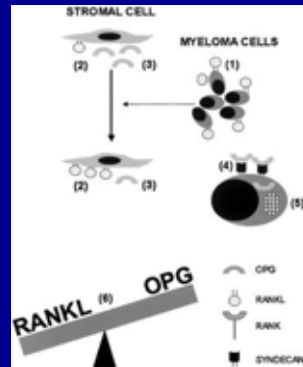
## RANK-Ligand Expression korreliert mit dem Auftreten von Osteolysen bei MM



Heider U et al. Clin Cancer Res 2003;9:1436-1440

10/11/09

## RANK-Ligand/OPG bei MM



Myelomzellen exprimieren RANK-Ligand (1) und regen auch Stromazellen des KM zur Überexpression von RANK-Ligand an (2). Zusätzlich hemmen Myelomzellen die OPG-Produktion durch Stromazellen (3). Syndecan (CD138) wird an der Oberfläche von Myelomzellen exprimiert und blockiert die heparin-binding domain von OPG (4), wodurch die Internalisierung und der lysosomale Abbau von OPG ermöglicht wird (5). Die physiologische Balance von RANK-Ligand and OPG wird durch diese kombinierten Effekte gestört (6), und die dadurch erhöhte RANK-Ligand-to-OPG ratio fördert die Osteoklastenbildung und -aktivierung, was zu Osteolysen, Hypercalcaemie, Frakturen und Schmerzen führt.

Sezer O et al. Blood 2003;101:2094-2098

10/11/09

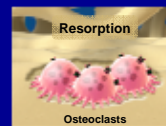
## Bildgebende Diagnostik bei MM

- Jährliche Skelettröntgen zur Verlaufskontrolle von Knochenherden
- Konventionelle Röntgen sind zwar noch der "Goldstandard", zeigen jedoch erst Probleme, wenn bereits >50% der Knochenbälkchen zerstört sind. CT und MR sind deutlich sensitiver.
- GK-MR zum Screening?
- Ein Akut-MR ist bei v. a. Rückenmarkskompression indiziert.
- Skelettszintigraphien werden bei MM nicht empfohlen.

Dimopoulos M et al. International Myeloma Working Group Imaging Guidelines Leukemia 2009; epub ahead of print

10/11/09

## Knochen-Marker bei MM

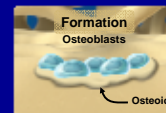


### Kollagenabbau

- Urinary N-telopeptide of type I collagen (uNTx)
- Serum Carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP)
- Serum C-telopeptide of type I collagen (sCTX)

### Osteoklasten

- Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)



### Osteoblasten

- Bone-specific alkaline phosphatase (BALP)
- Osteocalcin (OC)

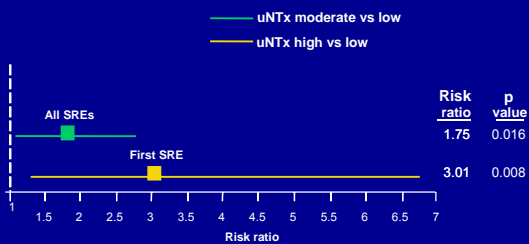
### Kollagenproduktion

- N-terminal propeptide of type I collagen (PINP)

Heider U et al. Eur J Cancer 2006;42:1544-1553

10/11/09

## Das relative Risiko für SREs hängt vom Spiegel des uNTx bei MM ab



Coleman RE et al. J Clin Oncol 2005;23:4925-4935

10/11/09

## Aktuelles Management der Knochenkrankung bei MM

- Bisphosphonate: Start bei Diagnose, evtl. stop nach 2 Jahren Remission oder stabilem Plateau.
- Systemische Therapie des MM (CRAB)
- Orthopaedische Interventionen: Osteosynthese bei (drohenden) Frakturen, Kyphoplastie oder Vertebroplastie
- Radiatio
- Analgesie

European Myeloma Network Recommendations, Ann Oncol 2009; doi:10.1093/annonc/mdh796

10/11/09

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!  
Fragen?



© 2010