

Mabast Akhavanpoor

Dr. med.

Bedeutung der freien Leichtketten im Serum im Rahmen der Diagnostik und Remissionsbeurteilung bei neu diagnostizierten und mit einer Bortezomib-basierter Induktionstherapie behandelten Patienten mit Multiplem Myelom im Rahmen der MM5 Studie

Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Das Multiple Myelom ist eine bösartige Erkrankung aus der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome. Sie macht 1 % aller Krebserkrankungen aus und ist mit 13 % die dritthäufigste hämatologische Krebserkrankung nach den Non-Hodgkin-Lymphomen und den Leukämien. Die Hauptsymptome der Patienten mit Multiplem Myelom werden unter dem Akronym CRAB (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Osteolysen) zusammengefasst. Durch neue Therapieoptionen wurde die Prognose in den vergangenen Jahren deutlich verbessert und das mediane Überleben verlängert. Zur Prognoseabschätzung dienen Faktoren wie das Alter, die Stadieneinteilung laut *International Staging System*, Chromosomenanomalien und die Laktatdehydrogenase-Spiegel.

Auch die freie Leichtketten-Ratio hat sich in der Routine als diagnostischer und prognostischer Faktor etabliert. Zahlreiche Studien belegen den Einfluss der Leichtketten-Ratio vor Therapiebeginn auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Inwieweit die freie Leichtketten-Ratio zum Zeitpunkt der Diagnose die Remission nach Induktionstherapie beeinflusst, ist kaum untersucht. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Rolle der freien Leichtketten-Ratio und weiterer Faktoren (Alter, Geschlecht, *International Staging System*, CRAB-Kriterien, Immunglobulin-Schwerketten-Subtyp, WHO-Status, Laktatdehydrogenase, Vorliegen der Hochrisikoaberrationen Deletion 17p, Translokation 4,14, Amplifikation 1q21 > 3 Kopien) für die Prognose eines frühen Therapieansprechens zu untersuchen. Die retrospektive Analyse basiert auf den prospektiv erhobenen Daten der MM5-Studie der *German-Speaking Myeloma Multicenter Group* (GMMG). Das Patientenkollektiv bestand aus 502 Patienten mit abgeschlossener Induktionstherapie. Zur Beurteilung der Remission wurden die Patienten in eine Gruppe mit einer minimal sehr guten partiellen Remission und in eine Gruppe mit einer maximal

partiellen Remission eingeteilt. Die potenziellen Prognosefaktoren wurden sowohl in univariaten als auch in multivariaten Analysen analysiert.

Patienten mit einer minimal sehr guten partiellen Remission zeigten sowohl in den univariaten als auch in den multivariaten Analysen prätherapeutisch signifikant höhere freie Leichtketten-Ratio-Werte und nach der Induktion signifikant niedrigere freie Leichtketten-Ratio-Werte. Die in der Literatur beschriebenen Grenzwerte ($<0,03$ oder >32) der freien Leichtketten-Ratio, die zwischen Patienten mit einer langfristig guten bzw. schlechten Prognose (progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben) unterscheiden, ließen sich nicht auf den kurzfristigen Therapieerfolg des Erreichens einer minimal sehr guten partiellen Remission in der MM5-Kohorte übertragen. Die so gebildeten Patientenkategorien zeigten in den univariaten und multivariaten Analysen keine signifikanten Unterschiede in der Remission nach Induktion. Die mit der Patientenkohorte festgelegten eigenen Grenzwerte ($<1/1097,5$ oder $>1097,5$) lagen vermutlich aufgrund des hohen Anteils an Leichtketten-Myelomen deutlich höher. Möglicherweise spielte aber auch die Wahl eines anderen Endpunkts (Erreichen einer minimal sehr guten partiellen Remission) eine Rolle.

Von den untersuchten potenziellen Einflussfaktoren zeigten ein Immunglobulin Schwereketten-Subtyp A und erhöhte Laktatdehydrogenase-Werte signifikant positive Effekte auf das Erreichen einer minimal sehr guten partiellen Remission (univariate + multivariate Analyse). Das Gleiche galt für erhöhte Calciumwerte (CRAB 1, univariate Analyse + multivariate Analyse unter Berücksichtigung kategorialer prätherapeutischer freie Leichtketten-Ratio-Werte) und erhöhte Kreatininwerte (CRAB 2, univariate + multivariate Analyse unter Berücksichtigung prätherapeutischer freie Leichtketten-Ratio-Werte). In der multivariaten Analyse mit stetigen freien Leichtketten-Ratio-Werte, erwies sich das Stadium III nach dem *International Staging System* als signifikanter Risikofaktor für eine maximal partielle Remission.

Die Therapiearme der MM5-Studie zeigten vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Remission und hinsichtlich der prätherapeutischen freien Leichtketten-Ratio-Werten.

Die Befunde der vorliegenden Arbeit lassen vermuten, dass Patienten der vorliegenden Kohorte mit prätherapeutisch höheren freien Leichtketten-Ratio-Werten eine größere Tumormasse und einen aggressiveren Tumor aufweisen und zunächst besser auf eine Induktionstherapie ansprechen. In weiteren Analysen sollte überprüft werden, ob das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei diesen Patienten nachteilig verändert ist.