

Korbinian Hoffmann
Dr. med. dent.

Die Bedeutung subklonaler chromosomaler Aberrationen für das Progressionsrisiko von Plasmazellerkrankungen

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt

CA sind ein wichtiger prognostischer Faktor beim Multiplen Myelom. Es konnte gezeigt werden, dass zytogenetische Veränderungen bereits im Stadium der Monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) und des Smoldering Multiple Myelomas (SMM) auftreten. Insbesondere die Translokation t(4;14), die Deletion 17p sowie der Zugewinn von Chromosom 1q21, wirken sich negativ auf das Progressionsrisiko und das Gesamtüberleben aus. Inwieweit sich einzelne Aberrationen im Zuge der Krankheitsprogression aus Subklonen longitudinal entwickeln können oder Klone de novo entstehen wurde noch nicht untersucht und sollte in dieser Arbeit analysiert werden.

Die Patientenselektion fand retrospektiv mit Hilfe der FISH-Datenbank des Institutes für Humangenetik (Universitätsklinikum Heidelberg) und der klinischen Verwaltungssoftware i.s.h.med (Cerner Deutschland GmbH, Idstein) statt. Selektiert wurden Patienten im Zeitraum von 2002 bis 2017 mit zwei vollständigen FISH-Analysen, eine zum Zeitpunkt der Punktion im Stadium MGUS/SMM und eine nach Progression zum symptomatischen MM.

Die Analyse zeigte, dass es nur wenig Veränderung bei den CA gibt, falls es zwischen den Entnahmezeitpunkten der beiden Knochenmarksproben zu keiner Progression des Erkrankungsstadiums gekommen war. Von 191 Patienten mit SMM entwickelten 114 einen Subklon. Es konnte kein signifikanter Unterschied in den hämatologischen Parametern zwischen Patienten mit und ohne Subklon bei Primärdiagnose festgestellt werden. Die Progressionsrate nach zwei Jahren betrug 29.5% für die gesamte Kohorte. Patienten mit erhöhten Knochenmarksplasmazellen und erhöhtem monoklonalem Protein im Serum hatten eine signifikant höhere 2-Jahres-Progressionsrate von 65.1%.

Bei Patienten mit t(4;14), del(17p), gain(1q21), del(8p) und del(13q) im Hauptklon zeigte sich ebenfalls ein erhöhtes Progressionsrisiko. Die Betrachtung einzelner CA zeigte, dass sich vor allem Subklone mit hyperdiploiden Veränderungen nach der Progression zu einem Hauptklon entwickelten. Vergleichbare Muster ließen sich bei hypodiploiden Karyotypen und chromosomalen Aberrationen beobachten, die mit einer schlechten Prognose verbunden sind. Für die bekannten IgH-Translokationen zeigten sich im Krankheitsverlauf überwiegend stabile klonale Verhältnisse. Patienten mit progressiver Erkrankung wiesen sowohl Veränderungen von Sub- zu Hauptklonen als auch neue subklonale Läsionen für del(17p) und Zugewinn von Chromosom 1q21 auf.

Patienten mit keinen Veränderungen oder sich entwickelnden Subklonen zeigten insgesamt die kürzeste mediane Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP = 11.2 Monate), Patienten mit neuen subklonalen Läsionen oder sich entwickelnden Subklonen zeigten hingegen ein längere mediane TTP (39.8 Monate und 43.5 Monate). Progrediente Patienten ohne neue subklonale CA hatten einen signifikant höheren Anteil von Plasmazellen im Knochenmark als Patienten die subklonale CA neu entwickelten (21.0% versus 11.5%).

Zusammenfassend lässt sich ein prognostischer Einfluss subklonaler CA auf das Progressionsrisiko von Hoch Risiko-SMM nachweisen. Die longitudinale Analyse der zytogenetischen Evolution unterstützt die Theorie, dass stabile klonale Verhältnisse eine Progression von SMM zu MM begünstigen und dass es zur Progression kommt, wenn eine gewisse Schwelle der Tumorlast überschritten wird. Die TTP wird signifikant von den initialen CA, der initialen Tumorlast und der longitudinalen klonalen Evolution beeinflusst. Die Progression von MGUS zu SMM und die Wechselwirkung zwischen Sub- und Hauptklonen müssen besonders in Bezug auf die Mikroumgebung und die räumliche Heterogenität in weiteren Studien untersucht werden.