

Universität Ulm

Klinik für Innere Medizin III

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Hartmut Döhner

Leptomeningeale Myelomatose

eine retrospektive Analyse

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen

Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von Lea Sophie Keim

Geboren in Göppingen

Ulm, 2020

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: apl. Prof. Dr. M. Bommer

2. Berichterstatter: apl. Prof. Dr. W. Kratzer

Tag der Promotion: 16.04.2021

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis.....	II
II.	Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1	Einleitung.....	1
1.1	Multiples Myelom	1
1.2	Sonderformen des Multiplen Myeloms	8
1.2.1	Plasmazell-Leukämie (PCL).....	8
1.2.2	Extramedulläre Plasmozytome / extramedulläres und extraossäres Myelom.....	9
1.3	Leptomeningeale Myelomatose (LMM).....	11
1.3.1	Definition der Leptomeningealen Myelomatose	11
1.3.2	Epidemiologie der Leptomeningealen Myelomatose	12
1.3.3	Pathophysiologie der Leptomeningealen Myelomatose	12
1.3.4	Genetische Grundlagen der Leptomeningealen Myelomatose	14
1.3.5	Risikofaktoren für das Auftreten einer Leptomeningealen Myelomatose	15
1.3.6	Symptomatik bei Patienten mit Leptomeningealer Myelomatose.....	17
1.3.7	Diagnostik der Leptomeningealen Myelomatose	19
1.3.8	Verlauf und Prognose der Leptomeningealen Myelomatose	21
1.3.9	Therapieoptionen bei der Leptomeningealen Myelomatose	23
1.4	Fragestellung der Arbeit.....	26
2	Material und Methoden.....	28
2.1	Patientendaten.....	28
2.2	Angewandte diagnostische Verfahren und Prinzipien.....	29
2.2.1	Liquoranalyse	29
2.2.2	Zytologie und Zellmorphologie	29
2.2.3	Durchflusszytometrie (Flow Cytometrie, FCM).....	30
2.2.4	Zytogenetische Analyse.....	31
2.3	Definition der Einschlusskriterien	32
2.4	Definition der Zielkriterien	33
2.5	Statistische Analysen:.....	35
3	Ergebnisse	36
4	Diskussion.....	48
5	Zusammenfassung und Ausblick	59

6	Literaturverzeichnis.....	61
III.	Anhang	LXVIII

II. Abkürzungsverzeichnis

ARA-C	Cytarabin
ATG	Antithrombozytenglobulin
BWS	Brustwirbelsäule
CR	Complete Response
CRAB	Hypercalciämie (C), Niereninsuffizienz (R), Anämie (A), Knochenläsionen (B)
CD	Cluster of Differentiation
DT-PACE	Dexamethason, Thalidomid, Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid
ED	Erstdiagnose
EDAP	Etoposid, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin
EMD	Extramedullary Disease
FAK	Focal Adhesion Kinase
FCM	Flow Cytometrie / Durchflusszytometrie
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FS	Folinsäure
HB	Hämoglobin
HD	Hochdosis
HDT	Hochdosis-Therapie
HWS	Halswirbelsäule
ID	Idarubicin
IEV	Ifosfamid, Epirubicin, Etoposid (Vepesid)
IFN	Interferon
IG	Immunglobulin
IMID	Immunmodulator
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LMM	Leptomeningeale Myelomatose
MDE	Myeloma Defining Events
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

MPR	Melphalan, Prednison, Lenalidomid
MPT	Melphalan, Prednison, Thalidomid
MRD	Minimal Residual Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NA	Novel agents
n.d.	Not determined = nicht ermittelt
OS	Overall Survival
PBS	Phosphate Buffer Solution
PCL	Plasmazell-Leukämie
PNS	Peripheres Nervensystem
RF	Raumforderung
SCT	Stammzelltransplantation
SFLC	Serum Free Light Chains = Freie, ungebundene Leichtketten
SLT	Spenderlymphozytentransfusion
SMM	Smoldering Multiples Myelom
SWK	Sakralwirbelkörper
VCD	Bortezomib (Velcade [®]), Cyclophosphamid, Dexamethason
VDT-PACE	Bortezomib (Velcade [®]), Dexamethason, Thalidomid, Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid
VMP	Bortezomib (Velcade [®]), Melphalan, Prednison
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Multiples Myelom

Unter dem Multiplen Myelom versteht man eine Neoplasie, die durch die Proliferation klonaler Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert ist und dabei typischerweise von einer Sekretion monoklonaler Immunglobuline begleitet wird (Rollig et al. 2015).

Das Multiple Myelom macht etwa ein Prozent aller Krebsarten aus und dreizehn Prozent der hämatologischen Malignitäten. Damit ist es die zweithäufigste hämatologische Krebsart (Rollig et al. 2015). Jährlich gibt es fast 86.000 neue Diagnosen des Multiplen Myeloms weltweit (Moreau et al. 2015). Der Anteil der Sterbefälle am Myelom macht 1,8 % aller krebsbedingten Todesfälle aus (Gertz, Morie A. u. Dingli 2014). Männer sind mit einem Anteil von $\frac{2}{3}$ häufiger betroffen als Frauen und Menschen afrikanischer Herkunft bekommen ebenfalls öfter die Diagnose des Multiplen Myeloms gestellt. Die altersabhängige Inzidenz in Europa und den USA beträgt dabei 6 pro 100.000 pro Jahr (Rollig et al. 2015) und steigt mit zunehmenden Patientenalter weiter an.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung des Multiplen Myeloms liegt bei 69 Jahren, das mediane Überleben hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten von ungefähr 3 auf 6 Jahre verbessert (Rollig et al. 2015; Kuehl u. Bergsagel 2012). Die fünf-Jahres-Überlebensrate ist damit von 25,6% (1989) auf 44,9% (2005) angestiegen. Allerdings hat die Zahl der neu diagnostizierten Patienten mit der Diagnose eines Myeloms während dem letzten Jahrzehnt ebenfalls um 0,7% pro Jahr zugenommen.

Der Pathogenese des Multiplen Myeloms liegt zum einen die enge und komplexe Interaktion mit dem Mikromilieu des Knochenmarks, zum anderen das Verständnis verschiedenster Mutationen und Aberrationen in unterschiedlichen Subklonen des Myeloms zu Grunde. Es wird davon ausgegangen, dass sich das erste onkogene Ereignis auf dem Weg zur Neoplasie wahrscheinlich im Keimzentrum ereignet (Bianchi u. Munshi 2015). Laut Bianchi und Munshi 2015 finden diese ersten Mutationen dabei während den Prozessen des Klassenwechsels der Immunglobuline und der somatischen Hypermutation statt. Die hierbei entstehenden Mutationen sind allerdings aufgrund der Generierung

verschiedenster variabler Regionen im Rahmen der Antigenvariabilität durchaus in gewissem Maße physiologisch und gewollt. Diese Mutationen sind ebenfalls bei Patienten mit prämaligen Erscheinungen, wie der „Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz“ (MGUS) oder dem „Smoldering Multiplen Myelom“ (SMM) zu finden, was zeigt, dass diese Mutationen als „Meilenstein“ in der Pathogenese des Myeloms notwendig, aber allein nicht ausreichend für die Entstehung einer vollständigen Neoplasie wie dem Multiplen Myelom sind. Spätere genetische Mutationen treten während der Transformation der Vorläuferläsionen zum Myelom auf. Die dabei gesammelten genetischen Aberrationen sind in den verschiedenen Subklonen heterogen präsent (Bianchi u. Munshi 2015). Die Tatsache, dass es sich beim Multiplen Myelom um einen sehr heterogenen Tumor mit mehreren Subklonen handelt, ist ebenfalls für das Verständnis des Krankheitsverlaufes und der oft entstehenden Medikamentenresistenz von entscheidender Bedeutung. Die unterschiedlichen Subklone eines Myeloms unterscheiden sich bezüglich ihres Dominanzverhaltens voneinander. Nicht dominante Subklone, die womöglich bei Diagnosestellung nicht oder nur sehr schwer zu detektieren waren, können während des Krankheitsverlaufes und während der Therapie weitere, entscheidende Mutationen erwerben und somit die klonale und genetische Zusammensetzung beim Rezidiv dominieren (Rollig et al. 2015). Diese genetische Instabilität ist pathogenetisch für das progressive Myelom, das auf seiner Evolution zunehmende klonale Heterogenität erfährt (Bianchi u. Munshi 2015).

Der andere wichtige pathogenetische Aspekt besteht in den engen und komplexen Interaktionen des Multiplen Myeloms mit dem Mikromilieu des Knochenmarks. Diese Interaktionen bestehen allerdings in einer bidirektionalen Kommunikationsschleife, in der das Knochenmark entscheidend zur Evolution und Entstehung eines Myeloms beiträgt. So führen Bianchi u. Munshi 2015 in ihrem Artikel an, dass das Knochenmark unter anderem die Tumorpherifation induzieren und die Resistenz gegenüber der Apoptose herbeiführen soll. Das Verständnis dieser bidirektionalen Signalschleife ist hoch komplex und in ihrer Gesamtheit noch nicht vollständig untersucht und verstanden. Wichtig ist jedoch, dass sowohl die ortsansässigen Knochenmarks-Stammzellen, die Osteoblasten, die Osteoklasten und natürlich die Myelomzellen selbst an der Pathogenese im Knochenmark beteiligt sind (Bianchi u. Munshi 2015). Mit fortschreitender Erkrankung

gewinnt das Myelom eine zunehmende Unabhängigkeit vom Mikromilieu des Knochenmarkes (Lorsbach et al. 2011).

Das SMM und das MGUS sind, wie bereits erwähnt, die typischen prämaligen Vorläuferläsionen des Multiplen Myeloms. Der Unterschied zwischen dem SMM und der MGUS besteht vor allem in der Progressionsrate zum Myelom selbst, wobei diese anfangs bei 10% pro Jahr beim SMM- mit abnehmender Zahl bei zunehmender Dauer nach Diagnosestellung (Bianchi u. Munshi 2015)- und lebenslang bei 1% pro Jahr bei der MGUS liegt. Außerdem unterscheiden sie sich in der Höhe des sezernierten, monoklonalen (M)-Proteins und der Plasmazellausbreitung im Knochenmark. Beide Stadien sind asymptomatisch und werden regelmäßig überwacht, um eine eventuelle Progression zum Multiplen Myelom nicht zu übersehen. (Rajkumar 2015; Moreau et al. 2015)

Das Multiple Myelom wird genetisch in hyperdiploide und nicht-hyperdiploide Myelome unterteilt. Das hyperdiploide Myelom ist vor allem durch Trisomien und Tetrasomien charakterisiert, das nicht-hyperdiploide weist meist Translokationen auf, die oft den Schwerekettenlocus der Immunglobuline auf Chromosom 14q32 betreffen. Überlappungen sind allerdings möglich und auch oft vorzufinden. Translokationen des Locus 14q32 sind bei etwa 50 % der MGUS- und Multiplen Myelom-Fälle vorzufinden, was wiederum zeigt, dass es sich hierbei um primäre genetische Ereignisse handelt. Wichtig ist auch, dass das Myelom durch eine Spannweite an verschiedensten Translokationen gekennzeichnet ist, welche wiederum mit spezifischen klinischen und prognostischen Charakteristika behaftet sind. (Lorsbach et al. 2011)

Die Symptomatik der Patienten ist oft unspezifisch. Am häufigsten sind Anämie, Infektionen, Osteolysen und/oder Osteopenien, Niereninsuffizienzen-bis hin zum terminalen Nierenversagen- oder auch zunächst harmlos erscheinende Rückenschmerzen bei älteren Patienten. (Rollig et al. 2015)

Die bei Verdacht auf ein Multiples Myelom einzuleitenden diagnostischen Maßnahmen bestehen aus einer ausführlichen Blutuntersuchung, die eine Proteinelektrophorese, eine Immunfixation, eine quantitative Untersuchung der Leichtketten, und die Bestimmung des totalen Proteins und des Albumins aus dem Serum einschließen. Hinzu kommt die Quantifizierung verschiedener Blutwerte, wie z.B. Kreatinin, Calcium, der Elektrolyte, der

Laktat-Dehydrogenase-Wert (LDH), β_2 -Mikroglobulin, der Hämoglobin-Wert (HB), die Gesamtzahl der Leukozyten, das Differenzialblutbild und die Thrombozyten-Werte. Ein weiterer wichtiger Bestandteil des standardmäßigen Screenings auf ein Multiples Myelom beinhaltet die Analyse des Urins. Mit dem gewonnenen Patientenurin wird ebenfalls eine Proteinelektrophorese und eine Immunfixation durchgeführt, außerdem dient der 24-Stunden-Urin zur Detektion des Gesamtproteins und- nicht zu vergessen- der freien Leichtketten. Besteht nun nach Auswertung der oben genannten Untersuchungen weiterhin der V.a. ein Multiples Myelom, so wird mithilfe einer Biopsie und eines Aspirates entsprechendes Material aus dem Knochenmark entnommen und dieses auf die Plasmazellzahl, die Morphologie und das zytogenetische Profil der Myelomzellen hin untersucht. Die Detektion bestimmter Mutationen ist entscheidend für den Krankheits- und Therapieverlauf und vor allem für die Prognose des Patienten. Nicht zu vergessen ist die Bildgebung, die beispielsweise in Form einer konventionellen Röntgenaufnahme und/oder alternativ oder ergänzend als CT oder MRT- Aufnahme, wichtige Informationen bezüglich Osteolysen, Osteopenien und auch solitärer extramedullärer oder ossärer Plasmozytome liefert. (Rollig et al. 2015)

Die Diagnose des Multiplen Myeloms darf letztendlich gestellt werden, wenn zum Vorliegen von 10% -oder mehr- klonalen Plasmazellen im Knochenmarks-Material oder eines durch Biopsie bestätigten Plasmozytoms zusätzlich eines oder mehrere MDEs (Myeloma Defining Events) vorgefunden werden können. Zu diesen MDEs gehören z.B. das Vorhandensein der CRAB-Kriterien oder das Vorliegen von 60% oder mehr klonalen Plasmazellen im Knochenmark (Rajkumar 2015).

Tabelle 1: Diagnostischen Kriterien des Multiplen Myeloms (nach (Rajkumar S V et al 2015)). CRAB = Calcium (C), Renale Insuffizienz (R), Anämie (A), Bone lesions (B) = Knochenläsionen; SFLC = Serum Free Light Chains = freie Leichtketten im Serum; MDE = Myeloma Defining Events = Myelom-definierende Eigenschaften; MRT= Magnetresonanztomographie.

Diagnosestellung Multiples Myelom: Sowohl 1) als auch 2) müssen zutreffen:
1) Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder ein durch Biopsie bestätigtes extramedulläres oder im Knochen ansässiges Plasmozytom
2) Eines oder mehr der folgenden, „Myeloma Defining Events“ (MDE) <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen eines Endorganschadens, nach CRAB: <ul style="list-style-type: none"> Hypercalcämie Niereninsuffizienz Anämie Knochenläsionen • Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$ • Involved : uninvolved SFLC Ratio ≥ 100 • Mindestens eine fokale Läsion im MRT

Die Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms kann zum einen nach Salmon und Durie (1975), mit Angabe der Tumorzellmasse, erfolgen. Zum anderen wird heute zunehmend die aktuellere Einteilung nach ISS (2005) verwendet, die sich vor allem an der Höhe der β_2 -Mikroglobulin-Werte orientiert.

Der Krankheitsverlauf ist beim Multiplen Myelom meist durch sich wiederholende Zyklen und Perioden aus Remission und Rezidiv geprägt, bei denen die Patienten zwischen den verschiedenen Behandlungsoptionen rotieren (Facon 2015).

Dank des Einsatzes sogenannter „novel agents“ (NA) konnten sich in den letzten Jahren, sowohl bei Stammzell-transplantierten als auch bei Nicht-Stammzell-transplantierten, immer größere Erfolge in der Therapie des Multiplen Myeloms einstellen (Fulciniti et al. 2015; Rajkumar 2015; Moreau et al. 2015; Gertz, Morie A. u. Dingli 2014; Wang et al. 2016; Zou et al. 2013).

Zu diesen „novel agents“ (NA) genanntem, neuem Medikamentenspektrum zählen unter anderem Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib. Sie führten zu einer steigenden Rate an der „Complete Response“ (CR), einer wachsenden Zeitdauer bis zur Progression, einem

zunehmenden progressionsfreien Überleben und einem größeren „Overall Survival“ (OS) (Moreau et al. 2015). Das Myelom ist trotz aller medikamentöser und therapeutischer Fortschritte jedoch noch immer nicht heilbar (Kuehl u. Bergsagel 2012; Rollig et al. 2015; Wang et al. 2016), die bereits aufgezählten Medikamente führen aber zu einer langen und guten Krankheitskontrolle (Wang et al. 2016).

Die genauen Therapiemaßnahmen sind abhängig vom Allgemeinzustand und von der vorliegenden Fitness der einzelnen Patienten. Somit ist die initiale Therapieentscheidung vor allem vom chronologischen und biologischen Alter, dem Allgemeinzustand, eventuell vorhandenen Komorbiditäten verschiedener Organsysteme, aber auch der Patientenpräferenz selbst abhängig (Moreau et al. 2015; Rollig et al. 2015). Anhand dieser Kriterien wird schließlich geklärt, ob der Patient einer Hochdosis-Therapie (HDT) und einer anschließenden autologen Stammzelltransplantation (SCT)- dem derzeitigen Therapiestandard für entsprechende Patienten- zugeführt werden kann (Gertz, Morie A. u. Dingli 2014).

Meistens handelt es sich bei den Patienten, die für eine autologe SCT in Frage kommen, um junge und fitte Patienten, bei denen vor der Transplantation eine myeloablative und nebenwirkungsreiche HDT durchgeführt wird. Das Standardtherapieregime besteht hierbei aus einer Konditionierung mit Melphalan (Dosierung: 200 mg/m² (Gertz, Morie A. u. Dingli 2014)), Prednison und den „neuen“ Immunmodulatoren bzw.

Proteasomeninhibitoren Thalidomid, Lenalidomid oder Bortezomib (Rollig et al. 2015).

Die autologe SCT kann sowohl früh als auch spät im Krankheitsverlauf- und damit als „salvage“-Strategie bei Auftreten eines Rezidives- durchgeführt werden (Gertz, Morie A. u. Dingli 2014). Eine sich daran anschließende Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie führt zu verbesserten Ansprechraten und einer verbesserten Krankheitskontrolle (Moreau et al. 2015). Der Einsatz dieser „neuen“ Medikamentengeneration, auch in der Konsolidierungs- und Erhaltungsphase, hat zu einer 5-Jahresüberlebensrate von 80% geführt (Moreau et al. 2015) und damit die Prognose der meisten Patienten mit einem Multiplen Myelom drastisch verbessert.

Die allogene SCT gilt bisher nicht als Therapiestandard, da in den meisten Studien kein Überlebensvorteil zu verzeichnen war. Bei jüngeren Patienten im Alter von 30 bis 40 Jahren kann die allogene SCT jedoch eine weitere Therapieoption sein, da die generelle,

heutige Lebenserwartung von Myelom-Patienten mit 5-10 Jahren hier eindeutig ungenügend erscheint und daher auf jeden Fall eine zu nutzende Chance darstellt. (Rollig et al. 2015)

Viele der älteren Patienten mit der Diagnose eines Multiplen Myeloms weisen den für eine autologe SCT notwendigen, stabilen klinischen Allgemeinzustand nicht auf, haben weitere beeinträchtigende Diagnosen oder Komorbiditäten und können einer HDT, und somit auch einer autologen SCT nicht mehr zugeführt werden. Bei dieser Patientengruppe steht vor allem die Verträglichkeit der Therapie und die damit stark verbundene Morbidität und Mortalität im Vordergrund. Die hochdosierte Gabe von Chemotherapeutika im Rahmen einer myeloablativen HDT würde somit im Gegenteil die Sterblichkeit sogar erhöhen und zu keinem verlängerten OS führen. Daher sind hierbei altersabhängige Dosis-Reduktionen und entsprechend modifizierte Einnahme-Strategien besonders wichtig. (Rollig et al. 2015)

Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib sind auch bei dieser Patientengruppe heutzutage Therapiestandard, da in allen Subgruppen ein deutlicher Überlebensvorteil beobachtet werden konnte (Wang et al. 2016).

Als Standardtherapie bei einem neu diagnostizierten Multiplen Myelom ohne Möglichkeit einer autologen SCT gilt das MPT-Regime (Melphalan, Prednison, Thalidomid). Laut Zweegman et al 2016 konnten bei einem Vergleich zwischen MPT und MPR (R= Lenalidomid) keine Unterschiede in der Effektivität festgestellt werden. Bzgl. der Toxizität existieren allerdings – oft aufgrund der Langzeiteinnahme – große Differenzen, die genau bedacht und auf die einzelnen, meist komorbiden Patienten sorgfältig abgestimmt werden müssen. (Zweegman et al. 2016)

Bisphosphonate, zusammen mit Vitamin D3 und Calcium, sind ein wichtiger Bestandteil der supportiven Therapie beim Multiplen Myelom, um die Anzahl an skelettalen Ereignissen, wie vertebrealen Frakturen, Osteolysen, Osteopenien oder osteogenen Schmerzen, zu reduzieren (Rollig et al. 2015).

1.2 Sonderformen des Multiplen Myeloms

Die folgenden, aufgeführten Sonderformen des Multiplen Myeloms verdienen aufgrund der extramedullären Ausbreitung der Plasmazellen eine gesonderte Betrachtung.

1.2.1 Plasmazell-Leukämie (PCL)

Bei der PCL handelt es sich um eine seltene Sonderform des Multiplen Myeloms, die sich entweder primär oder- häufiger- sekundär im Rahmen eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums des Multiplen Myeloms manifestieren kann (Lorsbach et al. 2011; Albarracin u. Fonseca 2011; Jelinek et al. 2015). Sie kann bei 2-5% der Myelom-Patienten bei initialer Diagnosestellung detektiert werden und wird durch das Vorhandensein von mehr als 2×10^9 /L zirkulierenden Plasmazellen im peripheren Blut und durch einen Anteil von mehr als 20% Plasmazellen an den kernhaltigen, peripheren Blutzellen- den Leukozyten- definiert (Lorsbach et al. 2011). Die Prognose ist in den meisten Fällen schlecht, das mediane Überleben beträgt zwischen sieben und 11 Monaten. Bei sekundären PCL, die im Rahmen eines refraktären Multiplen Myeloms oder eines Rezidives auftreten, ist das Gesamtüberleben allerdings noch geringer und wird mit zwei bis sieben Monaten angegeben (Albarracin u. Fonseca 2011).

Die eher selten vorkommenden Immunglobuline und die nicht-sekretorischen Myelome sind bei der PCL überrepräsentiert. Das zytologische Spektrum ist hierbei breit gestreut und komplexe, zytogenetische Aberrationen, wie z.B. t(11; 14), t(14; 16) oder del13q lassen sich bei der PCL mit einer deutlich höheren Inzidenz als beim typischen Multiplen Myelom finden. Die häufig vorhandenen MYC-Aberrationen sind mit einem aggressiven, klinischen Verhalten assoziiert. (Lorsbach et al. 2011)

Bei der PCL konnte außerdem eine häufige Expression von CD20 als konventionellen Plasmazell-Marker und eine geringere Expression von CD56 auf den Myelomzellen- im Vergleich zum typischen Multiplen Myelom- nachgewiesen werden (Lorsbach et al. 2011; Albarracin u. Fonseca 2011). Laut Albarracin u. Fonseca 2011 wird auch CD28 häufiger auf malignen Plasmazellen bei der PCL exprimiert, was mit einer erhöhten Proliferationsrate und letztendlich einer Krankheitsprogression assoziiert ist.

Nach Diagnosestellung wird ein möglichst rascher Therapiebeginn, bestehend aus einem intensiven Chemotherapie-Regime in Kombination mit einem Bortezomib-basierten Regime, empfohlen. Im Anschluss folgen HDT und eine autologe SCT. Der einzige potentiell kurative Ansatz ist bei jungen Patienten eine allogene Stammzelltransplantation. (Jelinek et al. 2015)

1.2.2 Extramedulläre Plasmozytome / extramedulläres und extraossäres Myelom

Extramedulläre Myelome sind seltene Manifestationen des Multiplen Myeloms mit einer kumulativen Inzidenz von 4,6% der Myelom- Patienten (Damaj et al. 2004). Die Prävalenz der EMD wird mit 4,8% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Myeloms und mit 3,4% während des Krankheitsverlaufes angegeben, wobei es in den letzten Jahren zu einer signifikanten Zunahme der Zahl an extramedullären Beteiligungen gekommen ist (Deng et al. 2015). Die genauen Angaben sind in der Literatur jedoch nicht eindeutig. Weinstock u. Ghobrial 2013 führen an, dass bei 15-20% der Patienten mit einem Multiplen Myelom zum Diagnosezeitpunkt ebenfalls ein Extramedulläres Myelom detektiert werden kann und weitere 15% der Patienten während ihres Krankheitsverlaufes eine extramedulläre Beteiligung entwickeln. Neue Studien bestätigten eine niedrigere Prävalenz von etwa 6% (Weinstock u. Ghobrial 2013). Die immer besser werdenden, hochauflösenden Bildgebungstechniken tragen, zusammen mit dem verlängerten Überleben der Myelom-Patienten, zu einer Zunahme der Inzidenz der EMD während des Krankheitsverlaufes bei (Qu et al. 2015).

Oft sind multiple Manifestations-Orte zu beobachten und mehrere Organe von den Plasmazellen infiltriert. Prädilektionsstellen für das extramedulläre Plasmozytom sind der Nasopharynx, Larynx und der obere Respirationstrakt. Die Pleura, das Lymphknoten- und Weichteil-Gewebe werden ebenfalls als die mit am häufigsten betroffenen Orte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung angegeben. Während des Krankheitsverlaufes selbst wird allerdings häufig eine Beteiligung des Zentralen Nervensystems (ZNS) beobachtet. Die

extramedulläre Beteiligung des Myeloms ist relativ häufig bei der PCL und bei Patienten mit dem Schwerekettyp IgD zu finden. (Damaj et al. 2004)

Ein wichtiger Teil in der Pathogenese der EMD stellt die TP53 Mutation auf Chromosom 17 (del17p13) dar (Weinstock u. Ghobrial 2013). Qu et al. 2015 konnte bei 31% der Patienten mit einem Extramedullären Myelom eine Deletion auf Chromosom 17 (del17p13) nachweisen. Außerdem weisen diese Patienten eine höhere Inzidenz an amp1q21 und del13q14 auf und damit in höherer Zahl zytogenetische Aberrationen, die mit einem schlechten Outcome assoziiert sind (Qu et al. 2015). Weiterhin spielen der Verlust der Oberflächenexpression von CD56 und das Phänomen des Leichtketten-Escapes eine wichtige Rolle in der Entstehung des Extramedullären Myeloms (Sher et al. 2010).

Während bei Extramedullären Myelomen das Adhäsionsmolekül CD56 herunter reguliert wird, erfährt die Expression von CD44- welche bei Zellproliferation und Migration beteiligt ist- eine zunehmende Häufigkeit. Die beobachtete hohe Frequenz an RAS-Mutationen und das Aufregulieren an FAK (focal adhesion kinase) demonstrieren das bei Patienten mit einem Extramedullären Myelom vorliegende und mit schlechtem Outcome assoziierte, zytogenetische, Hoch-Risiko Genexpressionsprofil. Hohe LDH-Level, Anämie, Thrombopenie, das nichtsekretorische Myelom und die mit schlechter Prognose behafteten, oben beschriebenen zytogenetischen Eigenschaften sind ebenfalls Charakteristika von neu diagnostizierten Extramedullären Myelomen. (Touzeau u. Moreau 2016; Weinstock u. Ghobrial 2013)

Das ist unter anderem auch durch seine schlechte Prognose und seinen aggressiven Krankheitsverlauf gekennzeichnet (Oriol 2011; Damaj et al. 2004; Sher et al. 2010). Hinzu kommen die beschriebene Therapieresistenz und das „frühe“ Rezidiv, verglichen mit Patienten mit einem Multiplen Myelom ohne extramedulläre Beteiligung (Sher et al. 2010). Die Extramedullären Myelome sprechen grundsätzlich schlecht auf konventionelle Chemotherapie-Regime, Thalidomid und/oder HDT an. Thalidomid wird in der Literatur kontrovers diskutiert, wobei diesem Medikament bei der extramedullären Beteiligung aufgrund des hierbei fehlenden Mikromilieus im Knochenmark oder Thalidomid-resistenten, klonalen Plasmazellen kein Effekt beigemessen wird (Damaj et al. 2004). Lenalidomid, Bortezomib und Pomalidomid-basierten Regimen wird hingegen beim

rezidierten Multiplen Myelom und bei Extramedullären Myelomen eine aufgrund der Studienergebnisse weitaus größere Rolle beigemessen (Weinstock u. Ghobrial 2013). Konsolidierend ist – wie bei allen Myelomen – eine Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) nach wie vor Standard. (Touzeau u. Moreau 2016).

1.3 Leptomeningeale Myelomatose (LMM)

1.3.1 Definition der Leptomeningealen Myelomatose

Bei der Leptomeningealen Myelomatose handelt es sich um eine spezielle Form der Extramedullären Myelom-Manifestation, die im vorherigen Abschnitt thematisiert worden ist und somit eine Brücke zum eigentlichen Kernthema der Arbeit, der Leptomeningealen Myelomatose, darstellen soll. Bei der ZNS-Beteiligung durch maligne Plasmazellen werden, je nach Autor, zwei bis drei verschiedene Unterformen unterschieden, die nun zum genaueren Verständnis kurz aufgeführt werden sollen (Katodritou E. et al. 2015; Gozzetti et al. 2012; Gertz, M. A. 2013).

- **Osteodurale Tumore/Plasmozytome**, welche primär aus Knochenläsionen abstammen und kontinuierlich ins Hirnparenchym vorwachsen. Diese Unterform des ZNS-Befalls kann durch externe Radiatio vergleichsweise gut therapiert werden und ist daher nicht mit der typischerweise schlechten Prognose der Leptomeningealen Myelomatose behaftet.
- **primäre intraparenchymale Tumore/Plasmozytome**, die durch einen fehlenden ossären oder duralen Kontakt gekennzeichnet sind und keine leptomeningeale Beteiligung haben. Sie sind seltener als die leptomeningeale Infiltration durch Plasmazellen.
- **Leptomeningeale Myelomatose**, welche primär durch eine Ansiedlung und Infiltration von Plasmazellen in den Leptomeningen des Gehirnes charakterisiert ist und in der folgenden Arbeit näher beleuchtet werden soll.

Die Leptomeningeale Myelomatose wird letztendlich definiert durch das Vorhandensein und den Nachweis von monoklonalen Plasmazellen und/oder monoklonalen Immunglobulinen im Liquor des Patienten. Die Definition schließt auch mit der Leptomeningealen Myelomatose zu vereinbarende radiologische Befunde im MRT und/oder CT mit ein, sowie eventuell vorliegende, entsprechende Biopsie-Befunde, die auf eine LMM hindeuten. Hinzu kommt schließlich noch das Vorhandensein einer neurologischen Symptomatik. (Yellu et al. 2016; Katodritou E. et al. 2015; Gozzetti et al. 2012)

1.3.2 Epidemiologie der Leptomeningealen Myelomatose

Die LMM, als seltene Manifestation eines Extramedullären Myeloms und damit seltene Komplikation des Multiplen Myeloms, tritt mit einer Häufigkeit von etwa 1% aller Myelom-Patienten auf (Yellu et al. 2016; Katodritou E. et al. 2015; Majd N. et al. 2016; Gertz, M. A. 2013). In mehreren Artikeln in der Literatur wurde allerdings eine Zunahme der Inzidenz der LMM in den letzten Jahrzehnten beobachtet (Gangatharan et al. 2012; Yellu et al. 2016). Die vornehmlich bei älteren Patienten mit einem fortgeschrittenen Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms auftretende LMM ist durch eine äußerst schlechte Prognose und einen aggressiven Krankheitsverlauf mit einem Überleben von nur wenigen Monaten charakterisiert. Dadurch ergibt sich bei der LMM eine Letalität, die annähernd bei 100% liegt. Langzeitüberlebende sind Einzelfälle.

1.3.3 Pathophysiologie der Leptomeningealen Myelomatose

Der genaue Pathomechanismus, der zur Entstehung einer LMM führt, ist bis heute nicht ausreichend geklärt und belegt. Allerdings existieren viele Hypothesen und Hinweise, die sich in der Literatur meist wiederholen. Auf die Pathophysiologie wird vor allem in der Diskussion noch einmal genauer eingegangen.

Das „Phänomen“ der LMM wird als Folge des verlängerten Überlebens der Myelom-Patienten durch die sogenannten „novel agents“ interpretiert. Durch den medizinischen und therapeutischen Fortschritt in der Therapie des Multiplen Myeloms kann eine verbesserte und verlängerte Krankheitskontrolle erreicht werden, die dadurch erst die entsprechende Grundlage für das Auftreten von extramedullären Myelom-Manifestationen, und letztendlich auch der LMM, schafft (Gangatharan et al. 2012). Durch die zunehmende Zeitdauer seit der Diagnosestellung des Multiplen Myeloms kommt es kumulativ zu einer Zunahme der Mutationsfrequenz der genomischen DNA, einer Aktivierung von Onkogenen, Deletion von Tumorsuppressorgenen und auch zu einer Veränderung von Adhäsionsrezeptoren (Gertz, M. A. 2013). Laut Gangatharan et al. 2012 und Lee D. et al. 2013 bedingen die „novel agents“ wie Thalidomid, Lenalidomid oder Bortezomib, eine Selektion genetisch instabiler Klone, die dadurch die Fähigkeit zum Überleben auch außerhalb des Knochenmarks erwerben können. Die meist schlechte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für die eben erwähnten Pharmaka macht das ZNS zusätzlich zu einer „Schwachstelle“ für die Ansiedlung klonal instabiler Plasmazellen (Gangatharan et al. 2012; Lee et al. 2013). Außerdem stellt die Blut-Hirn-Schranke auch für konventionelle Chemotherapeutika oftmals ein kaum zu überwindendes Hindernis dar und ermöglicht so, trotz vorliegender Therapie, die Entstehung einer LMM während des Krankheitsverlaufes (Gertz, M. A. 2013).

Der eigentliche Pathomechanismus, der zur Entstehung der LMM führt, wird als hämatogene Ausbreitung der Plasmazellen verstanden, welche sich in den Leptomeningen ansiedeln und dadurch das Bild einer leukämischen Meningitis hervorrufen (Gozzetti et al. 2012; Yellu et al. 2016). Gozzetti et al. 2012 berichtet in seinem Artikel über Autopsien von Patienten mit einer LMM. Laut den hierbei gewonnenen Erkenntnissen werden die arachnoidalen Trabekel des Gehirnes durch die zirkulierenden Myelomzellen diffus infiltriert und letztlich zerstört, wodurch die Plasmazellen in den Liquor gespült werden können.

Das Herunterregulieren des Oberflächenexpressionsmarkers CD56 spielt ebenfalls eine wichtige Rolle im „Escape“-Mechanismus von Myelomzellen aus dem Knochenmark in die Peripherie (Chang H et al. 2005; Gozzetti et al. 2011). Während bei über 70% der Patienten mit einem konventionellen Multiplen Myelom auf der Plasmazelloberfläche das

Adhäsionsmolekül CD56 nachgewiesen werden kann (Yellu et al. 2016), ist CD56 bei Patienten mit einer LMM nur noch relativ selten aufzufinden. Somit ist laut diversen Autoren, wie Chang H. et al. 2005 und Yellu et al. 2016 das neurale Adhäsionsmolekül CD56 an der Migration von Plasmazellen aus dem Knochenmark beteiligt. Das Fehlen von CD56 wird daher generell mit einer schlechten Prognose in Verbindung gebracht (Chang H et al. 2005; Fassas et al. 2004) und ebenfalls als häufiges Phänomen bei der PCL beschrieben (Mussetti et al. 2013).

Die osteoduralen und primär intraparenchymalen Plasmazytome sind, wie oben erwähnt, eine eigene Unterform des ZNS-Befalles durch maligne Plasmazellen (vergleiche (Katodritou E. et al. 2015; Gozzetti et al. 2012; Gertz, M. A. 2013)). Deswegen wird die Möglichkeit einer Entstehung der LMM durch kontinuierlich vorwachsende ossäre Läsionen (Abdallah et al. 2014) und solitäre, intrazerebrale Plasmazytome in dieser Arbeit nicht als eine Möglichkeit der Pathogenese betrachtet.

1.3.4 Genetische Grundlagen der Leptomeningealen Myelomatose

Die grundsätzlichen genetischen Grundlagen des Multiplen Myeloms selbst sind in Abschnitt „1.1 Multiples Myelom“ bereits zusammengefasst und erläutert. Für detailliertere Informationen wird auf die entsprechende Literatur verwiesen.

Die „speziellen“ genetischen Veränderungen, die bei Patienten mit einer LMM zu finden sind, sind vor allem durch Translokationen und Deletionen gekennzeichnet (Yellu et al. 2016). Insbesondere konnten bei 68% der Patienten, die eine genaue zytogenetische Analyse der malignen Plasmazellen erhielten, genetische Veränderungen festgestellt werden (Gozzetti et al. 2014). Eine Deletion von Chromosom 13 (del13q) und die Translokation t(11;14) gelten als die mit am häufigsten identifizierten chromosomalen Aberrationen bei LMM-Patienten (Gozzetti et al. 2014; Gozzetti et al. 2012; Yellu et al. 2016; Bang et al. 2010; Chang, H. et al. 2004; Fassas et al. 2004). Während vor allem die Deletion del13q generell laut allen hierbei zitierten Autoren häufig vorgefunden wurde, sind Deletionen auf Chromosom 17 (del17p13) zum Teil unterschiedlich und kontrovers aufgeführt. Gozzetti et al. 2012 berichtet in seiner Studie von lediglich einem Patienten

mit einer Deletion del17p (Gozzetti et al. 2012; Gozzetti et al. 2014), während in anderen Artikeln in der Literatur die Deletion von Chromosoms 17 im Sinne einer Veränderung des Tumorsuppressors p53 als häufiges und wichtiges Ereignis der LMM als Progression des Myeloms angesehen und vorgefunden wird (Yellu et al. 2016; Bang et al. 2010; Chang, H. et al. 2004). Die Deletion des Tumorsuppressorgenes p53 (delp53) steht für eine zunehmende chromosomale Instabilität der entsprechenden Myelomzellen und wird zum Teil als Prädiktor einer eventuell auftretenden LMM angesehen (Yellu et al. 2016). Während die Deletion del13q und die Translokationen der Schwerketten-Genregionen der Immunglobuline mit verschiedenen „Partner“-Chromosomen als primäre chromosomale Ereignisse angesehen werden, stellen Aberrationen im p53-Gen oder in C-MYC sekundäre Veränderungen dar, die mit einer Tumorprogression assoziiert sind (Chang, H. et al. 2004). So werden bei Chang et al. 2004 hemizygote Deletionen in Chromosom 17 (del17p13/p53) mit 89% als häufigste genetische Veränderung bei Patienten mit einer LMM beobachtet, während diese bei Patienten mit einem Multiplen Myelom ohne ZNS-Beteiligung lediglich bei 10-15% zu detektieren waren. Die auch bei der PCL hohe p53-Mutationsfrequenz spiegelt die sich daraus ergebenden Eigenschaften der Myelomzellen zur Ausbreitung und Ausschwemmung der Plasmazellen aus dem Knochenmark in die Peripherie wider (Chang, H. et al. 2004).

1.3.5 Risikofaktoren für das Auftreten einer Leptomeningealen Myelomatose

Zu den Risikofaktoren, die mit dem Auftreten einer LMM assoziiert sind, zählen unter anderem die Hochrisikomerkmale des Multiplen Myeloms. Eine Plasmablastische Morphologie der Myelomzellen, eine hohe Tumorlast des Myeloms, die Überrepräsentation seltener Arten von Immunglobulinen, ein Stadium III nach Salmon & Durie, eine parallel dazu existierende PCL bzw. generell zirkulierende Plasmazellen im peripheren Blut, weitere extramedulläre Manifestationen des Multiplen Myeloms, ein hoher LDH-Wert, Hypodiploidie und bestimmte zytogenetische Aberrationen wie Deletion del13q, del17p13 (delp53) und Translokation t(4;14) werden als Hochrisikocharakteristika des Myeloms eingestuft (Yellu et al. 2016; Velasco et al. 2010; Fassas et al. 2004; Majd N. et al. 2016; Katodritou E. et al. 2015; Mourad et al. 2010). Das Vorhandensein eines CD56

negativen Phänotyps steht ebenfalls für das Vorliegen eines hohen Risikos für das Auftreten einer ZNS-Manifestation des Myeloms (Velasco et al. 2010; Katodritou E. et al. 2015). Der Leichtkettensubtyp Lambda hat möglicherweise ein höheres Risiko für eine LMM (Velasco et al. 2010). Die Translokation t(11; 14) wird als zytogenetische Veränderung mit einem Standardrisiko angesehen, während sie bei gleichzeitig vorliegender PCL als Hochrisikoaberration eingestuft wird (Gozzetti et al. 2011). Insbesondere die im vorherigen Abschnitt aufgeführten chromosomalen Aberrationen sind als Hochrisikoveränderungen mit dem Auftreten einer LMM assoziiert (Fassas et al. 2004; Mussetti et al. 2013; Mourad et al. 2010; Majd N. et al. 2016). Ein mit einem durch „novel agents“ vorbehandeltes Multiples Myelom wird laut Katodritou E. et al. 2015 als unabhängiger prognostischer Faktor bewertet und gilt zusätzlich als negativer Prädiktor für das Überleben der Patienten. Das mediane Überleben nach der Diagnosestellung der LMM ist außerdem abhängig vom gemessenen LDH-Level. Ein Serum-LDH von über 300 U/L geht mit einer nochmals deutlich verringerten Überlebenszeit der Patienten mit einer LMM einher (Katodritou E. et al. 2015). Ähnliches gilt für die Höhe des β_2 -Mikroglobulin-Wertes als prädiktiven Faktor. Ein β_2 -Mikroglobulin-Wert von über 5 mmol/L stellt einen schlechten prognostischen Faktor in der Überlebensdauer von LMM-Patienten dar (Gozzetti et al. 2012; Veinstein et al. 1997). Veinstein et al. 1997 führt außerdem eine bestehende, schlechte Nierenfunktion als weiteren Faktor an, der mit einem verkürzten Überleben nach Diagnosestellung einer ZNS Beteiligung des Multiplen Myeloms assoziiert ist. Alle Risikofaktoren sind nochmals in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Risikofaktoren für das Auftreten einer Leptomeningealen Myelomatose (LMM). Diese gelten gleichzeitig als Hochrisiko-Merkmale des Multiplen Myeloms (MM). Nach (Yellu et al. 2016; Velasco et al. 2010; Fassas et al. 2004; Gozzetti et al. 2012; Majd N. et al. 2016; Katodritou E. et al. 2015; Veinstein et al. 1997). CD = Cluster of Differentiation; IgD = Immunglobulin der Klasse D; LDH = Laktat-Dehydrogenase; PCL = Plasmazellleukämie.

• Plasmablastische Morphologie	• Überrepräsentation seltener Immunglobuline, wie z.B. IgD
• Hohe Tumorlast des Multiplen Myeloms	• Salmon & Durie Stadium III
• Deletion del13q	• PCL bzw. zirkulierende Plasmazellen im peripheren Blut
• Deletion del17p13 (delp53)	• zusätzliche extramedulläre Beteiligung
• Translokation t(4;14)	• CD56 negativer Phänotyp
• 1q-Amplifikation (1q-amp)	• Vorbehandlung mit "novel agents"
• Hypodiploidie	• Lambda-Subtyp
• Hohes LDH	• Schlechte Nierenfunktion
• Hohes β_2 -Mikroglobulin	

1.3.6 Symptomatik bei Patienten mit Leptomeningealer Myelomatose

Die Symptomatik bei Patienten, die an einer LMM leiden, umfasst eine große Bandbreite an verschiedenen, möglichen klinischen Ausprägungen bei den einzelnen Patienten (Yellu et al. 2016; Schluterman et al. 2004). Diese relativ unspezifischen, neurologischen Symptome können dadurch die Diagnosestellung auch erschweren und verzögern (Mourad et al. 2010; Yellu et al. 2016; Schluterman et al. 2004). Grundsätzlich können bei der LMM auch gleichzeitig Beschwerden des systemischen Myelomleidens oder eines systemischen Rezidives vorliegen. Die Symptomatik, die dann möglicherweise dominiert, entspricht dann in der Regel denen bei Abschnitt 1.1 „Multiples Myelom“ aufgeführten körperlichen Erscheinungen. Ebenso können neurologische Symptome auftreten, die als generelle, neurologische Komplikationen beim systemischen Multiplen Myelom vorliegen können, welche beispielsweise durch Urämie, Hypercalciämie, Kompressionen

verschiedener Strukturen, Neuropathien oder ein Hyperviskositätsyndrom bedingt sind (Fassas et al. 2004; Chang, H. et al. 2004).

Die neurologische Symptomatik, die der LMM selbst zugeschrieben wird, ist, wie oben erwähnt, unspezifisch und kann sich in verschiedenen Bereichen des zentralen und peripheren Nervensystems manifestieren (Schluteran et al. 2004). Diese Bereiche umfassen zerebrale Auffälligkeiten, kraniale Neuropathien-welche die Hirnnerven betreffen- und/oder auch das Rückenmark beziehungsweise die Spinalnerven und Spinalnervenwurzeln (Radices spinales). Der rein zerebralen Symptomatik werden Beschwerden wie Kopfschmerzen, Persönlichkeitsveränderungen oder Abweichungen des Bewusstseinszustandes zugeordnet. Sie treten, so Schluteran et al. 2004, bei 65% der LMM-Patienten auf, Ausfälle und Pathologien der Hirnnerven bei 52%. Bei 78% konnten Beschwerden verzeichnet werden, die das Rückenmark und/oder die Spinalnerven oder deren Wurzeln betreffen. Bei den meisten Patienten traten neurologische Symptome von mehr als einem der drei beschriebenen Bereiche des ZNS und PNS auf und auch während des Krankheitsverlaufes selbst kamen oftmals neue neurologische Ausfallserscheinungen und Pathologien hinzu. (nach (Schluteran et al. 2004))

Zu den beobachteten neurologischen Symptomen zählen unter anderem Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sehstörungen, Hirnnervenlähmungen und –ausfälle, Parästhesien, Paresen einzelner Extremitäten, Schwindel und Krampfanfälle (Gozzetti et al. 2012; Richards T.A. et al. 2015.; Morita S. et al. 2015.; Riley et al. 2011; Katodritou E. et al. 2015). Je nach Studie variieren dabei die Häufigkeitsangaben der einzelnen neurologischen Pathologien und Beschwerden. Kopfschmerzen, Bewusstseinsveränderungen und Sehstörungen –wie die Diplopie- gehören jedoch mit zu den am häufigsten auftretenden Symptomen bei der LMM (Riley et al. 2011; Richards T.A. et al. 2015.; Morita S. et al. 2015.). Ein obstruktiver Hydrozephalus, ein Hypopituitarismus, ein plötzlicher Visusverlust oder der Diabetes insipidus können aber ebenfalls in seltenen Fällen auftreten (Kaiafa et al. 2012; Riley et al. 2011). Letztendlich können auch das Vorliegen von Rückenschmerzen, Dysphagie, Übelkeit oder Erbrechen auf eine LMM hindeuten (Morita S. et al. 2015.). Allerdings kann eine neurologische Symptomatik trotz nachgewiesener LMM auch komplett fehlen (Abdallah et al. 2014). In Tabelle 3 sind die bisher beobachteten und dokumentierten Symptome noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 3: Neurologische Symptomatik bei Patienten mit einer Leptomeningealen Myelomatose (LMM) (nach (Gozzetti et al. 2012; Katodritou E. et al. 2015; Richards T.A. et al. 2015.; Morita S. et al. 2015.; Riley et al. 2011; Kaiafa et al. 2012).

• Kopfschmerzen	• Schwindel
• Verwirrtheit	• Krämpfe
• Bewusstseinsveränderungen	• Obstruktiver Hydrozephalus
• Sehstörungen und Diplopie, plötzlicher Visusverlust	• Hypopituitarismus
• Paresen der Extremitäten	• Diabetes insipidus
• Hirnnervenausfälle und – lähmungen	• Dysphagie
• Parästhesien	• Rückenschmerzen
• Übelkeit und Erbrechen	

1.3.7 Diagnostik der Leptomeningealen Myelomatose

Zur Diagnostik und Abklärung einer leptomeningealen Infiltration durch Plasmazellen gehören Indices, wie die bereits beschriebene neurologische Symptomatik -die dadurch möglicherweise erst auf eine ZNS-Beteiligung des Multiplen Myeloms aufmerksam macht- Gewinn und Analyse des Liquors und eine entsprechende Bildgebung von Gehirn und Rückenmark (Schluterma et al. 2004; Gozzetti et al. 2012; Gertz, M. A. 2013; Veinstein et al. 1997). Biomarker der LMM, wie LDH, β_2 -Mikroglobulin und CD56, sollten parallel dazu im Blut bestimmt werden, um Aussagen sowohl über Diagnostik als auch über die Prognose der Patienten treffen zu können (Yellu et al. 2016).

Die Diagnosestellung einer LMM ist jedoch aufgrund der vielen verschiedenen, möglichen Ursachen der relativ unspezifischen neurologischen Symptomatik bei Patienten mit einem Multiplen Myelom-wie beispielsweise aufgrund von metabolischen Veränderungen, dem Hyperviskositätssyndrom oder durch solitäre Plasmazytombedingte Kompressionen- als schwierig einzustufen (Veinstein et al. 1997). Sobald eine vorliegende, neurologische

Symptomatik bei Patienten mit einem Multiplen Myelom nicht auf die schon differenzialdiagnostisch oben aufgeführten Gründe, wie z.B. auf eine Hypercalcämie oder auf eine vorherrschende Hyperviskosität des Blutes zurückgeführt werden kann, sollte eine sofortige diagnostische Lumbalpunktion erfolgen (Yellu et al. 2016). Der Liquor bei einer LMM zeigt typischerweise das Vorliegen von monoklonalen, oft pleomorphen Plasmazellen, eine Pleozytose, ein erhöhtes Gesamtprotein und einen erniedrigten Glucose-Wert (Gertz, M. A. 2013; Schluterman et al. 2004; Fassas et al. 2004). Neben dem Nachweis von Plasmazellen im Liquor, beispielsweise mittels einer Färbung nach Wright (Yellu et al. 2016), und einer rein quantitativen Auswertung der eben aufgezählten Parameter, erfolgt zudem eine genaue zytologische Untersuchung der vorgefundenen Myelomzellen im Liquor (Schluterman et al. 2004). Das Ergebnis dieser zytologischen Untersuchung des Liquors sind meist pleomorphe, oft mehrkernige und verklumpte Plasmazellen, die auch teilweise in Mitose vorliegen (Schluterman et al. 2004). Weitere mögliche diagnostische Tests und Untersuchungen des Liquors beinhalten die Immunelektrophorese, die Immunfixation, eine Durchflusszytometrie (FCM) oder die Zytogenetik (Yellu et al. 2016). Der SFLC-assay (Serum free light chain assay) und das Verhältnis der Leichtkettentypen Kappa zu Lambda im Liquor erlangen vor allem dann an Bedeutung, wenn die Routine-Diagnostik versagt und können auch möglicherweise dazu genutzt werden, eine LMM früher und somit frühzeitig zu diagnostizieren (Yellu et al. 2016).

Das MRT stellt bei der LMM die bildgebende Diagnostik der Wahl dar und zeigt bei ungefähr 70% der betroffenen Patienten pathologische, mit der LMM vereinbare Befunde (Yellu et al. 2016; Schluterman et al. 2004; Gozzetti et al. 2012; Gertz, M. A. 2013; Richards T.A. et al. 2015.). Das „Leptomeningeale Enhancement“ gilt dabei als spezifisch für die LMM (Schluterman et al. 2004) und stellt damit das Korrelat des pathologischen Befundes der Leptomeningitis in der Bildgebung dar (Gertz, M. A. 2013). Wichtig hierbei ist jedoch, dass die MRT-Untersuchung stets vor der Lumbalpunktion durchgeführt wird, weil eine Lumbalpunktion bereits ein „leptomeningeales Enhancement“ verursachen kann. Darüber hinaus können im MRT auch intraparenchymale Raumforderungen (RF) von Gehirn und/oder Rückenmark detektiert werden (Katodritou E. et al. 2015). In seltenen Fällen ist das MRT aber auch völlig unauffällig (Mussetti et al. 2013).

Das CT hat dagegen in der Diagnostik der LMM einen deutlich geringeren Stellenwert und weist nur einen begrenzten Nutzen in Diagnosestellung und Verlaufskontrolle der Patienten auf. Studien, die sich Radioisotope zu Nutze machten, um Unterbrechungen der Liquorzirkulation oder eine homogene Verteilung intrathekal applizierter Chemotherapeutika zu beurteilen, gehören allerdings noch nicht der Standard-Diagnostik in der Bildgebung der LMM an. (Yellu et al. 2016)

Ein weiteres diagnostisches Verfahren, das in der Diagnostik der LMM immer mehr an Bedeutung erlangt, ist die Durchflusszytometrie (FCM). Die FCM ist eine wichtige, sehr sensitive und einfache Technik, um die Präsenz von tumorösen Plasmazellen in Liquorproben eindeutig nachzuweisen, vor allem dann, wenn die zytomorphologische Auswertung nicht eindeutig und/oder die Tumorlast in diesem Fall die Plasmazellzahl im Liquor- als zu gering einzustufen ist. Außerdem ist sie von herausragender Wichtigkeit bei der Fragestellung, ob es sich bei den vorliegenden Plasmazellen um neoplastische oder reaktiv veränderte Zellen handelt. Die FCM kann ebenfalls über die Anwendung in der Diagnosestellung der LMM hinaus genutzt werden, um eine „Minimal Residual Disease“ (MRD) bei Myelompatienten zu detektieren. (Marchesi et al. 2016; Bommer et al. 2011)

Zytogenetische Auswertungen stellen bei der Diagnostik der LMM ein zusätzliches und hilfreiches, aber nicht obligates diagnostisches Tool dar. Mit Hilfe von Karyogrammen und der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) können chromosomale Aberrationen identifiziert werden (Richards T.A. et al. 2015.) und ermöglichen auf diese Weise eine Einschätzung bezüglich Verlauf und Prognose der Patienten. Auf die Zytogenetik wird an späterer Stelle noch einmal genauer eingegangen.

1.3.8 Verlauf und Prognose der Leptomeningealen Myelomatose

Die Prognose von Patienten mit einer LMM ist schlecht (Majd N. et al. 2016; Schluterman et al. 2004). Die LMM ist Teil einer extensiven, systemischen Grunderkrankung und als ZNS-Manifestation dieses vorhandenen, aggressiven Myeloms ist sie zugleich Zeichen der Progression der vorliegenden, weit fortgeschrittenen Myelomerkrankung. Dies ist bedingt durch eine genetisch vermittelte Medikamentenresistenz und ein hohes

Wachstumspotential-unabhängig vom Mikromilieu des Knochenmarkes (Schluterman et al. 2004). Gozzetti et al. 2012 berichtet in seinem Artikel von einer medianen Überlebenszeit von Patienten mit einem ZNS Befall des Multiplen Myeloms, die bei sechs Monaten liegt, und vergleicht diese Lebenserwartung mit der Überlebensdauer von Patienten einer reinen Kontrollgruppe. Der Kontrollgruppe gehören Patienten mit einem Multiplen Myelom ohne zerebrale Beteiligung an. Die Überlebenszeit dieser Kontrollgruppe war mit 46 Monaten ungleich länger (Gozzetti et al. 2012). Die LMM bzw. das intrazerebrale Myelom ist meist mit einer intensiven, vorangegangenen Therapie assoziiert und fast immer durch einen komplizierten, schwer zu kontrollierenden Krankheitsverlauf gekennzeichnet (Pika et al. 2009). Gertz 2013 gibt dabei ein sechs monatiges, progressionsfreies Überleben an, das bei ungefähr sieben Prozent liegt (Gertz, M. A. 2013). Trotzdem zeigten Patienten mit myelomatöser Meningitis seltener systemische Zeichen eines aktiven Myeloms, da die heutzutage vornehmlich eingesetzten neuen Medikamente – z.B. Bortezomib, Lenalidomid, Carfilzomib - das systemische Myelomleiden zwar immer besser kontrollieren, die Blut-Hirn-Schranke aber nur sehr begrenzt passieren können und dadurch die Penetration von Plasmazellen ins ZNS nicht verhindern können (Katodritou E. et al. 2015).

Das mediane Überleben liegt bei LMM-Patienten zwischen zwei und sechs Monaten (Mussetti et al. 2013). Je nach Autor variieren die Überlebensangaben innerhalb dieses Zeitrahmens. Schluterman et al. 2004 gibt beispielsweise ein medianes Überleben von drei Monaten seit der Diagnosestellung der LMM an, Chen et al. 2013 verzeichnete dagegen ein medianes Überleben von 4,6 Monaten. Langzeitüberlebende werden zwar immer wieder genannt, sind aber selten. Die mediane Überlebensdauer der neun Langzeitüberlebenden, die unter einer LMM litten, betrug bei Chen et al. 2013 17,1 Monate (Chen et al. 2013). Allerdings konnte in letzter Zeit eine geringe Zunahme im medianen Überleben von LMM-Patienten vermerkt werden (Yellu et al. 2016).

Bei den prognostischen Indices, die den Verlauf der LMM vage voraussagen können, handelt es sich um den LDH-Wert, β_2 -Mikroglobulin, CD56 Expression auf Plasmazellen und die SFLC-Ratio (Yellu et al. 2016; Katodritou E. et al. 2015). Ein hohes β_2 -Mikroglobulin, ein hohes LDH und eine sekundäre Plasmazell-Leukämie sind mit einer schlechten Prognose assoziiert (Abdallah et al. 2014). Ebenso ungünstig sind eine

Thrombopenie ($<100 \times 10^9/l$) und ein hohes Serum-Kreatinin bei Diagnosestellung einer intrazerebralen Myelommanifestation. Eine intrathekale Chemotherapie von mehr als 3 Applikationen ist jedoch mit einem verlängerten Überleben assoziiert (Chen et al. 2013).

Die Todesursache der meisten Patienten mit einer LMM liegt meist in einer Progression der LMM selbst oder in einer Komplikation der angewendeten Chemotherapie oder der Immunsuppression begründet. Nur selten führt ein Progress des systemischen Myelomleidens zum Tod. (Yellu et al. 2016)

1.3.9 Therapieoptionen bei der Leptomeningealen Myelomatose

Ein Standardtherapieregime für die LMM existiert bisher nicht. Mögliche Therapieoptionen basieren auf Analogien zur Behandlung der Meningeosis neoplastica, solider Tumoren und Leukämien. Prospektive Studien wurden bisher nicht durchgeführt und sind aufgrund der sehr geringen Prävalenz der Erkrankung grundsätzlich schwierig. (Mussetti et al. 2013)

Neben der intrathekalen Applikation von Zytostatika sind die oftmals parallel dazu durchgeführte Bestrahlung von Schädel und Neuroachse sowie die Systemtherapie die am häufigsten eingesetzten Verfahren (Gertz, M. A. 2013; Gozzetti et al. 2012; Schluterman et al. 2004; Yellu et al. 2016; Chang, W. J. et al. 2014; Fassas et al. 2004; Gangatharan et al. 2012; Mussetti et al. 2013; Richards T.A. et al. 2015.; Katodritou E. et al. 2015; Annibali et al. 2009).

Die intrathekale Therapie gilt mit als wichtigster Therapiebestandteil überhaupt bei Patienten mit einer LMM (Schluterman et al. 2004) und führt in Kombination mit den bereits aufgezählten, weiteren Behandlungsoptionen zu einer Verbesserung des Überlebens (Yellu et al. 2016). Sie wird in der Regel ein bis zweimal pro Woche angewandt. Die Zahl der Applikationen ist dabei abhängig vom Zustand des Patienten, der klinisch-neurologischen Antwort auf die Therapie, dem Krankheitsverlauf und der Plasmazell-Clearance im Liquor (Schluterman et al. 2004). Zum Einsatz kommen

Methotrexat, Cytarabin (Ara-C) und Dexamethason (Gertz, M. A. 2013; Yellu et al. 2016; Chang, W. J. et al. 2014; Richards T.A. et al. 2015.). Selten wird Thiotepa eingesetzt. Am häufigsten wird derzeit eine intrathekale Therapie angewandt, die aus kombinierter Applikationen von MTX mit ARA-C besteht (Richards T.A. et al. 2015.).

Ein zügiger Beginn der intrathekalen Therapie führt meist zu einer schneller Liquor-Clearance von Plasmazellen innerhalb der ersten beiden Wochen nach der Applikation und damit oft zu einer Verbesserung des Allgemeinzustands der Patienten. Sie sollte deswegen an oberster Stelle in der Therapie der LMM stehen. (Fassas et al. 2004; Yellu et al. 2016; Annibali et al. 2009).

Die kraniospinale Strahlentherapie gehört aktuell ebenfalls zur Standardtherapie einer LMM (Chen et al. 2013) und ist auch mit einem verbesserten Überleben assoziiert (Gangatharan et al. 2012; Yellu et al. 2016). Insbesondere bei der kombinierten Anwendung der Radiotherapie mit den weiteren Behandlungsoptionen werden zahlreiche additive und synergistische Effekte beobachtet (Gangatharan et al. 2012; Yellu et al. 2016). Die mediane Dosis der Radiatio beträgt hierbei ungefähr 24Gy (Richards T.A. et al. 2015.). Sie kann als Ganzhirnbestrahlung oder als Fokussierte Bestrahlung erfolgen. Die Ganzhirnbestrahlung ist vor allem bei diffusen Geschehen von Vorteil, zieht aber oft gravierende und viele Nebenwirkungen nach sich und sollte deshalb nur wenn unbedingt notwendig angewandt werden. Die Fokussierte Schädelbestrahlung kann dagegen bei lokalisierten Prozessen im ZNS eingesetzt werden. (Yellu et al. 2016)

Zur dritten Säule in der Behandlung der LMM gehört die medikamentöse bzw. die chemotherapeutische Systemtherapie. Dieses relativ breite Spektrum an Systemtherapeutika in der Therapie der LMM kann erneut in herkömmliche, etablierte Chemotherapiergimes und die neueren Immunmodulanzen (IMiDs) bzw. Proteasominhibitoren unterteilt werden. Zu den bisher angewandten Chemotherapeutika, die in hoher Dosis die Blut-Hirn Schranke überwinden können, gehören beispielsweise Melphalan, Vincristin, Doxorubicin, Bendamustin, Topotecan, Temozolomid und auch Cyclophosphamid (Gozzetti et al. 2012; Nahi et al. 2014; Annibali et al. 2009). Ihr Stellenwert in der Therapie der LMM ist allerdings von geringer Bedeutung (Yellu et al. 2016). Das in der Therapie refraktärer und aggressiver Myelome und bei der Plasmazell-Leukämie verwendete Chemotherapie-Regime „D(T)PACE“

(Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid +/- Thalidomid) stellt dabei ebenfalls eine weitere Therapiemöglichkeit dar (Gerrie et al. 2013; Chen et al. 2013).

D(T)PACE ist eventuell dazu im Stande, eine hämatogene Ausbreitung und Ausschwemmung von Plasmazellen aus dem Knochenmark zu verhindern. Die Effektivität gegen Tumore im ZNS selbst ist allerdings eher als sehr gering einzuschätzen. (Chen et al. 2013)

Zu den „neueren“, aktuell immer häufiger eingesetzten Systemtherapeutika in der Therapie der LMM gehören die Immunmodulatoren Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid und die Proteasominhibitoren Bortezomib und Marizomib. Die Fähigkeit von Thalidomid, die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren und der damit verbundene Effekt in der Therapie der LMM wird in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert (Gozzetti et al. 2014; Chang, W. J. et al. 2014). Auf der einen Seite wird eine Konzentration von Thalidomid im Liquor angegeben, die bei 30-60% der Plasmakonzentration von Thalidomid liegt und die damit auch eine „Aktivität“ gegen die LMM vorweist (Yutaka et al. 2006), auf der anderen Seite wird für Thalidomid lediglich eine minimale bzw. geringe Konzentration beschrieben, die letztendlich die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann (Gangatharan et al. 2012; Mussetti et al. 2013). Dem Proteasominhibitor Bortezomib fehlt hingegen gänzlich die Fähigkeit zum Passieren der Blut-Hirn-Schranke (Gozzetti et al. 2014; Chang, W. J. et al. 2014; Chen et al. 2013; Mussetti et al. 2013). Bei Marizomib sind die Daten begrenzt. Ihm wird aber eine Fähigkeit zum Überqueren der Blut-Hirn-Schranke zugesprochen (Chang, W. J. et al. 2014; Gozzetti et al. 2014). Lenalidomid, ein weiterer Immunmodulator (IMiD), kann die Blut-Hirn-Schranke wiederum nicht oder nur in geringer Menge überqueren (Chang, W. J. et al. 2014). Einzig Pomalidomid, ein Immunmodulator der dritten Generation, kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und besitzt eine Wirkung gegen eine Myelommanifestation im ZNS (Gertz, M. A. 2013; Mussetti et al. 2013). Pomalidomid, aber auch Marizomib, werden somit als vielversprechende, zukünftige Therapie des ZNS-Befalles beim Multiplen Myelom betrachtet (Chang, W. J. et al. 2014).

Ein weiterer, wichtiger Teil in der Therapie der LMM stellt die Stammzelltransplantation dar, die entweder als autologe (Gangatharan et al. 2012) oder allogene SCT (Gozzetti et al. 2012; Fassas et al. 2004) durchgeführt werden kann. Sie ist, in Kombination mit einer

hochdosierten Chemotherapie und/oder den „novel agents“, von außerordentlicher Bedeutung bei Patienten mit einem gutem Allgemeinzustand und ebenfalls bei jungen Patienten (Gozzetti et al. 2012) und kann dadurch das Überleben nach Diagnosestellung der LMM verlängern (Yellu et al. 2016). Die SCT ist jedoch aufgrund des meist vorliegenden, schlechten Allgemeinzustands in den meisten Fällen bei einer LMM nicht mehr durchführbar (Yellu et al. 2016).

Die Bedeutung einer neurochirurgischen Intervention (Gozzetti et al. 2012; Yellu et al. 2016) in der Behandlung der LMM ist zu vernachlässigen. Eine entsprechende chirurgische Therapie ist bei fokalen Tumoren wichtig (Pika et al. 2009), bei der LMM wird sie aufgrund des meist dominierenden diffusen Befalls nur sehr selten angewandt.

1.4 Fragestellung der Arbeit

Bei der LMM handelt es sich um eine äußerst seltene Komplikation des Multiplen Myeloms, das bei ca. 1% aller Myelompatienten (vgl. z.B. (Gertz, M. A. 2013; Yellu et al. 2016)) als Sonderform einer extramedullären Beteiligung auftritt. Allerdings ist die LMM als spezielle Komplikation von Patienten mit einem Multiplen Myelom von besonderer Bedeutung, da die Überlebensdauer nach Diagnosestellung der LMM nur noch wenige Monate beträgt (z.B. (Abdallah et al. 2014; Chen et al. 2013)). Aufgrund der geringen Prävalenz der LMM existieren zu dieser Erkrankung keine prospektiven Studien, die die verschiedenen Therapieoptionen miteinander vergleichen, sondern lediglich einzelne Therapieempfehlungen auf Basis von Fallberichten und kleinen, retrospektiven Studien (Mussetti et al. 2013).

Durch eine gezielte Darstellung und Auswertung von Patientendaten aus den Jahren 2002 bis einschließlich 2016 aus der Klinik für Innere Medizin III der Universitätsklinik in Ulm und der Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Infektiologie der Alb-Fils-Klinik in Göppingen sollen die Charakteristika dieser Erkrankung und die verschiedenen, hierbei angewandten therapeutischen Regimes aufgezeigt und demonstriert werden.

Ziel dieser Arbeit soll dabei das Untersuchen der folgenden Fragestellungen sein:

- 1) Lassen sich bestimmte Charakteristika aus dem Krankheitsverlauf ableiten?
Existieren Parallelen und Unterschiede, verglichen mit ähnlichen, retrospektiven Studien aus der Literatur?
- 2) Lässt sich aus unseren Patientendaten eine überlegene und effektive Therapie der LMM ableiten? Wie gestaltet sich die Überlebensdauer nach Diagnosestellung der LMM bezogen auf die unterschiedlichen Therapieregime?
- 3) Lassen sich anhand unserer Patientendaten neue Aussagen bezüglich Prognose und Krankheitsverlauf ableiten oder können wir bisher etablierte Aussagen und Meinungen bestätigen?

2 Material und Methoden

2.1 Patientendaten

Die retrospektive Datenauswertung von Patienten mit einer LMM erfolgte im Rahmen einer gemeinsamen, klinikübergreifenden Zusammenarbeit zwischen der Klinik für Innere Medizin III der Universität Ulm und der Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Infektiologie der Alb-Fils-Klinik in Göppingen. Aufgrund des gemeinsam geführten Patienten-Pools an LMM-Patienten erfolgt im Folgenden keine Unterteilung der Auswertungsergebnisse nach Klinikstandort. Der Vollständigkeit wegen sollen unseren Patienten an dieser Stelle aber den beiden Kliniken zugeordnet werden:

Die vorliegenden Patientendaten stammen zu einem größeren Teil (15 Patienten) von elektronischen Erfassungssystemen und Patientenkarteien der Klinik für Innere Medizin III der Universitätsklinik Ulm und zu einem kleineren Teil (1 Patient) aus der Alb-Fils-Klinik in Göppingen aus den Jahren 2002 bis einschließlich 2016. Bei dem aus Göppingen stammenden Patienten handelt es sich um Patient 16 (siehe Tabelle 6 im Anhang).

Die Aufarbeitung entsprechender Patientenfälle ergab demnach insgesamt 16 Patienten, die die entsprechenden, unten aufgelisteten Zielkriterien erfüllen. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 42 bis einschließlich 76 Jahren. Es waren acht Patienten Männer und acht Patienten Frauen.

Alle aufgeführten Patienten leiden an einem Multiplen Myelom und hatten neurologische Symptome. Die weitere Diagnostik ergab in allen Fällen den Nachweis einer leptomeningealen Beteiligung durch das Myelom. Diese Komplikation wird als Leptomeningeale Myelomatose (LMM) bezeichnet. Eine LMM liegt dann vor, wenn Myelomzellen im Liquor nachweisbar sind oder bildgebende Verfahren einen Befall der Hirnhäute (Meningen) zeigen.

Die retrospektive Erfassung und Auswertung der Patientendaten wurde durch die Ethikkommission genehmigt und gilt sowohl für die Patienten aus der Uniklinik Ulm als auch der Alb-Fils-Klinik in Göppingen (Ethikvotum; Antrag-Nummer 59/10).

2.2 Angewandte diagnostische Verfahren und Prinzipien

2.2.1 Liquoranalyse

Aufgrund der neurologischen Symptomatik wurden alle unsere Patienten einer Liquorpunktion unterzogen. Diese wurde den klinischen Anforderungen entsprechend durchgeführt und erfüllt die geltenden Hygiene-Standards. Alle Patienten wurden über den Eingriff aufgeklärt und willigten per Unterschrift in die Liquorpunktion ein.

Je nach Punktion betrug die entnommene Menge des Liquors zwischen 1,5 und 6 ml. Die frischen Liquorproben wurden anschließend zentrifugiert, mit PBS erneut in Suspension gebracht und dann je nach Zellzahl wiederum verdünnt.

Danach wurde der Liquor zytologisch, pathologisch und laborchemisch untersucht. Eine Grundlage über die Physiologie und biochemische Analyse des Liquors bei verschiedenen intrakraniellen Erkrankungen kann verschiedenen Artikeln in der Literatur entnommen werden (Srivastava et al. 2008).

2.2.2 Zytologie und Zellmorphologie

Die Zytologie gilt als Goldstandard zur Diagnose eines leptomeningealen Befalls durch ein Malignom (Glantz M.J. et al. 1998; Subira et al. 2015). Die zytologische Auswertung und Begutachtung der Proben sollte von einem erfahrenen Zytologen durchgeführt werden.

Für die Zellzählungen wurden 20 µl des jeweiligen Patientenliquors mit einer Trypanblau-Lösung verdünnt. Diese Suspension wurde anschließend in eine Neubauer-Zählkammer übertragen. Die vier Randquadrate wurden schließlich ausgewertet und die sichtbaren Zellen gezählt. Für die entsprechend notwendigen zytologischen Analysen wurde der Liquor auf eine Zellzahl von 50 bis 100 Zellen pro µl verdünnt. Danach wurden 200 µl der Zellsuspension in eine Shandon Cytospin® Zytozentrifuge übertragen und mit 1500 Umdrehungen pro Minute und geringer Beschleunigung für fünf Minuten zentrifugiert. Die verschiedenen Schichten wurden getrocknet und dann mit May-Grünwald-Giemsa gefärbt. (Bommer M. et al. 2010)

Schließlich wurden die unterschiedlichen Zelltypen und die jeweiligen Zellcharakteristika untersucht. Als generelle morphologische Kriterien von malignen, sich im Liquor befindenden Zellen galten dabei folgende Merkmale (Liu J. et al. 2009):

- Zellen mit großen Zellkörpern, zum Teil in Clustern zusammenliegend
- Undeutliche Zellgrenzen zwischen den Zellen selbst
- Zellmembranen mit Pseudopodien
- Basophiles Zytoplasma
- Hohe Kern- zu Plasma- Ratio
- Auffällige, hyperchromatische Kerne
- Verdickung der Kernmembranen
- Inhomogene und locker angeordnete Chromatinstruktur
- Erhöhte Anzahl an Nucleoli, zum Teil dichte und gefleckte Struktur
- erhöhte Mitose-Rate oder abnormale Mitose

(Liu J. et al. 2009)

2.2.3 Durchflusszytometrie (Flow Cytometrie, FCM)

Bei der Durchflusszytometrie (FCM) handelt es sich um eine Methode, die mithilfe verschiedener Antikörper unterschiedliche Oberflächenmarker auf Zellen erkennt und diese anzeigt. Sie gilt als Methode der Wahl bei Patienten mit einer leptomeningealen Lokalisation von hämatologischen Erkrankungen (de Graaf et al. 2011). Gerade bei der Detektion einer ZNS Beteiligung von Leukämien und Lymphomen erfährt sie immer größere Bedeutung (Abellan et al. 2002).

Die Auswahl der zur Untersuchung verwendeten Antikörper erfolgt dabei nach dem zu erwartenden Expressionsprofil und der zur Verfügung stehenden Menge an Zellen (Bommer et al. 2011). Gerade die Kombination aus zytomorphologischer und durchflusszytometrischer Untersuchung erhöht die Sensivität und die Verlässlichkeit der Diagnosestellung erheblich und wird deshalb in der Literatur empfohlen (Hsi 2014).

Die Proben unserer Patienten wurden ebenfalls in fast allen Fällen durchflusszytometrisch (FCM) untersucht und charakterisiert. Gerade bei Liquorproben mit unklarer Zellmorphologie oder niedriger Zellzahl gab die FCM oft den entscheidenden diagnostischen Hinweis und erhöhte somit die Sicherheit und Verlässlichkeit der Diagnosestellung (Bommer et al. 2011; Subira et al. 2015).

Dabei wurden nur solche Proben als pathologisch betrachtet, die Zellpopulationen mit den für die leptomenigeale Myelomatose spezifischen Oberflächenmarkern aufwiesen. Dazu gehören die immunophänotypischen Marker CD38, CD138, eventuell das Vorliegen einer Leichtkettenrestriktion und in seltenen Fällen CD 56.

2.2.4 Zytogenetische Analyse

In der Zytogenetik werden die Proben auf numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen hin untersucht. Eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) wurde bei 7 von 16 Patienten aus Knochenmarksmaterial angewandt, bei 4 von 16 Patienten aus Liquor. Das Ziel ist hierbei, Veränderungen im Sinne von Translokationen, Deletionen oder Duplikationen auffindig zu machen, die einem hohen genetischen Risikoprofil entsprechen und somit eine genetische Charakterisierung der Myelomzellen in low und high risk erlauben.

Anhand gefundener genetischer Veränderung kann daher auf typische Profile von Myelomzellen geschlossen werden, die in erhöhter Frequenz das Auftreten einer LMM bedingen. Somit können bestimmte chromosomale Aberrationen ausgemacht werden, die häufiger als andere bei der LMM auftreten und dadurch einen Eindruck über die Eigenschaften, beziehungsweise eine Art genetischen Fingerabdruck vermitteln. Dabei muss unterschieden werden zwischen chromosomalen Veränderungen, die primär bereits beim Multiplen Myelom selbst zu finden sind und solchen, die durch sekundäre Veränderungen, wie beispielsweise im p53-Gen auf Chromosom 17p13.1 oder in c-myc, zu einer Tumorprogression führen, bei der LMM sehr häufig zu finden sind und ebenfalls mit einer schlechten Prognose einhergehen (Chang, H. et al. 2004).

2.3 Definition der Einschlusskriterien

- Multiples Myelom
- Neurologische Symptomatik
- Morphologisch eindeutige LMM
Oder
- Eindeutige MRT-Befunde
Oder
- Eindeutige FCM

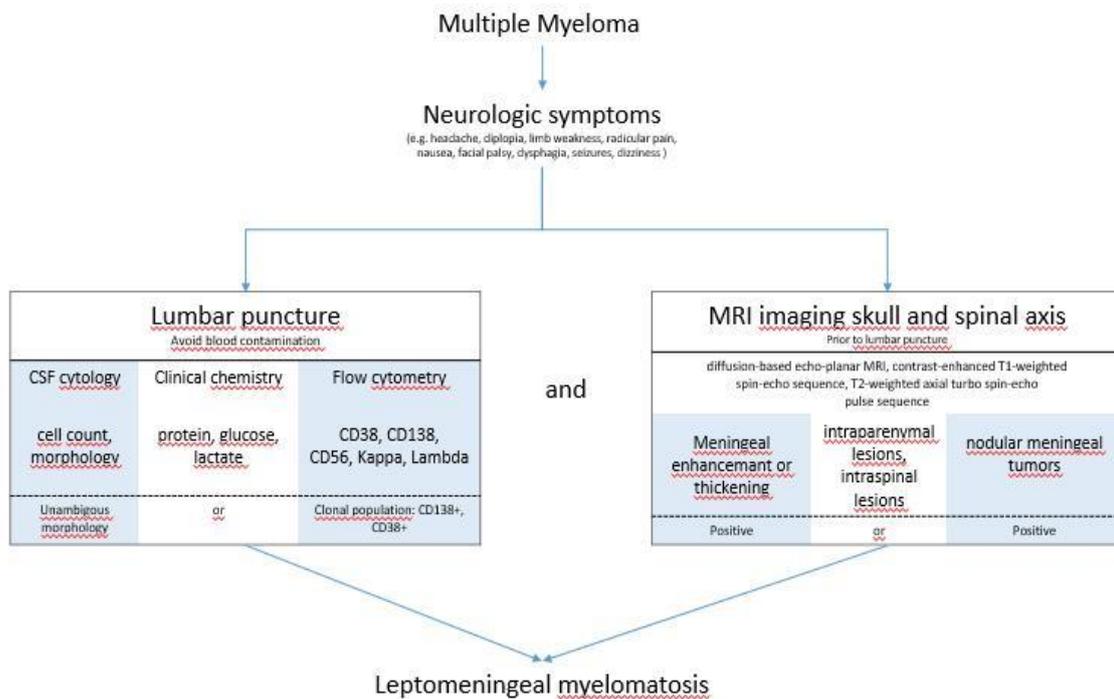


Abbildung 1: Einschlusskriterien in unsere Patientenkohorte mit Diagnose der Leptomeningealen Myelomatose (LMM), inklusive diagnostischem Algorithmus, modifiziert mit Genehmigung aus (Bommer M. et al. 2018), Copyright © 2018 Karger Publishers, Basel, Switzerland. CD = Cluster of Differentiation; MRI = Magnet Resonance Imaging = Magnetresonanztomographie.

2.4 Definition der Zielkriterien

Alter:

Bei diesem Zielkriterium wird das Alter der Patienten in Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose der LMM erfasst.

Geschlecht:

Das Verhältnis von Frauen zu Männern wurde betrachtet.

Dauer (1), die zwischen der ED des Multiplen Myeloms und der ED der ZNS- Manifestation beziehungsweise der LMM liegt:

Es wird die Zeitspanne in Tagen angegeben, die bei den einzelnen Patienten zwischen der Diagnosestellung „Multiples Myelom“ und Diagnosestellung der LMM liegt.

Symptomatik:

Die individuelle, klinische Manifestation der LMM wird bei den verschiedenen Patienten dargestellt.

Radiologischer Befund:

Darstellung und Objektivierung des Korrelates des ZNS-Befalles in der radiologischen Bildgebung. Besondere Bedeutung zur Darstellung der Gehirnstrukturen findet hierbei das MRT. Alternativ oder zur Detektion einer Hirnblutung wird ebenfalls das CT standardmäßig angewandt.

Extramedulläre Manifestation:

Patienten, die außer dem Befall des ZNS weitere extramedulläre Lokalisationen des Multiplen Myeloms aufweisen

Plasmazelleukämie:

Definiert, ob bei den einzelnen Patienten parallel eine PCL vorliegt.

Zellzahl pro μl im Liquor bei Diagnosestellung der ZNS-Beteiligung:

Analyse und Veranschaulichung der Zellzahl im Liquor bei Diagnosestellung der LMM.

FCM:

Bestimmung der exprimierten Oberflächenmarker auf den Myelomzellen.

Krankheitsstadium nach Salmon und Durie:

Betrachtung des Krankheitsstadiums des Multiplen Myeloms, in dem sich die Patienten jeweils bei Diagnosestellung des ZNS-Befalles befanden.

Schwerketten-Typ:

Auswertung der entsprechenden Schwerkettentypen der Immunglobuline, die von den Myelomzellen der Patienten produziert wurden.

FISH von Liquor und Knochenmark:

Analyse von Chromosomenaberrationen wie Translokation, Deletion oder Duplikation anhand entnommener Myelomzellen aus Liquor oder Knochenmark bei einzelnen Patienten.

Therapie:

Unterteilung der Therapieformen in die drei Säulen: die Systemtherapie, die intrathekale (Chemo)therapie und die Radiatio des Schädels.

Unter der Rubrik Systemtherapie finden sich die Patienten, die nach der Diagnosestellung des ZNS-Befalles Chemotherapien und Glukokortikoide, Immun- oder Antikörperbasierte Therapien erhalten haben.

Entsprechend werden die Patienten dargestellt, die intrathekal mit liposomalem Cytarabin, MTX und/oder Glucocorticoiden behandelt worden sind. Dabei wird die Anzahl der Applikationen bei den einzelnen Patienten nicht gesondert betrachtet.

Die Patienten, die einer Radiatio des Schädels unterzogen worden sind, werden ebenfalls dargestellt. Eine Unterscheidung zwischen der Strahlendosis wird nicht vorgenommen.

Dauer (2) zwischen der ED der LMM/ZNS und Tod der einzelnen Patienten:

Zeitspanne in Tagen, die zwischen der Diagnosestellung der LMM und dem Tod der einzelnen Patienten liegt.

2.5 Statistische Analysen:

Die Patientendaten wurden mit Microsoft Excel 2007 gespeichert, sortiert und ausgewertet. Statistische Analysen und Grafiken wurden mit Hilfe von GraphPad Prism angefertigt.

3 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse unserer retrospektiven Analyse der von uns gesammelten 16 Patienten mit der Diagnose LMM dargestellt. Tabelle 6 im Anhang gibt einen Überblick über die gesammelten Daten aller Patienten aus unserer Patientenkohorte.

Von den 16 erfassten Patienten mit der Diagnosestellung LMM waren 8 männlichen und 8 weiblichen Geschlechtes.

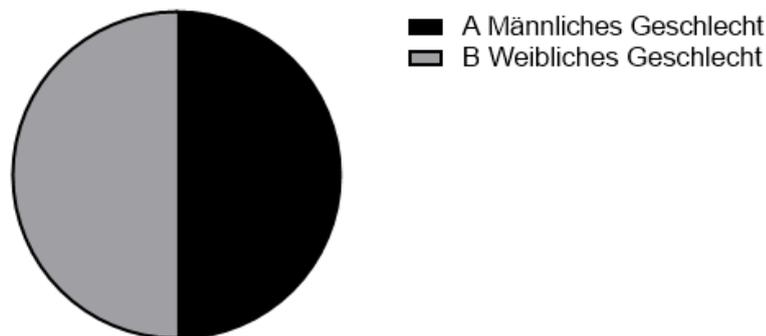


Abbildung 2: Geschlechterverteilung männlich zu weiblich in unserer Kohorte mit Patienten mit einer Leptomeningealen Myelomatose (LMM) der Universitätsklinik Ulm und der Alb-Fils-Klinik in Göppingen.

Das mediane Alter betrug bei Diagnosestellung 61 Jahre und reichte dabei von 42 bis 76 Jahren.

Alle Patienten befanden sich bei Auftreten der neurologischen Symptomatik in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium. 10 von 16 wiesen ein Stadium IIIA nach Salmon und Durie auf, 6 von 16 ein Stadium IIIB.

Daraus ist ebenfalls ersichtlich, dass bei jedem Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der LMM bereits eine Bandbreite verschiedenster Systemtherapien, in Form von Chemotherapien und/oder medikamentösen Tumortherapien in der Vergangenheit durchgeführt worden war. Diese bestanden beispielsweise aus mehreren Zyklen verschiedenster Chemotherapeutika, meist in Kombination mit einer autologen SCT. In drei Fällen wurde zusätzlich eine allogene SCT durchgeführt. Einen Überblick über die Therapie vor Diagnosestellung der LMM gibt Tabelle 4.

Tabelle 4: Darstellung der Systemtherapien zur Behandlung des Multiplen Myeloms (MM) vor Diagnosestellung der Leptomeningealen Myelomatose (LMM) bei den Patienten 1 bis 16 und der Zeitdauer zwischen den Diagnosestellungen des Multiplen Myeloms bis zur Erstdiagnose der LMM unserer LMM-Patienten der Universitätsklinik Ulm und der Alb-Fils-Klinik in Göppingen. Die Patienten 1 bis 15 stammen aus der Klinik für Innere Medizin III der Universitätsklinik Ulm, Patient 16 (mit # markiert) stammt aus der Alb-Fils-Klinik in Göppingen. ATG = Antithrombozytenglobulin; CR = complete response; DT-PACE = Dexamethason, Thalidomid, Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid; EDAP = Etoposid, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; FS = Folsäure; HD = Hochdosis; ID = Idarubicin; IEV = Ifosfamid; Epirubicin, Etoposid (Vepesid); IFN = Interferon; SCT = Stammzellstransplantation; SLT = Spenderlymphozytentransfusion; VCD = Bortezomib (Velcade®), Cyclophosphamid, Dexamethason; VMP = Bortezomib, Melphalan, Prednison; # = Patientendaten stammen aus der Alb-Fils-Klinik in Göppingen.

<i>Patienten 1-16</i>	<i>Systemtherapie bei den Patienten 1-16 vor ED der Leptomeningealen Myelomatose (LMM)</i>	<i>Dauer in Tagen ab der Erstdiagnose des Multiples Myeloms bis zur Erstdiagnose der LMM (1)</i>
<i>Patient 1</i>	2 Zyklen ID, Cyclophosphamid, Vincristin, IEV	172
<i>Patient 2</i>	2 Zyklen ID, IEV, Melphalan + autologe SCT, allogene SCT (CR), 2-malige SLT, Bortezomib	1068
<i>Patient 3</i>	Cyclophosphamid, 3 Zyklen EDAP	142
<i>Patient 4</i>	3 Zyklen VCD, IEV, Melphalan + autologe SCT	344
<i>Patient 5</i>	3 Zyklen ID, IEV, 2 Zyklen Melphalan + autologe SCT	1977

<i>Patient 6</i>	3-malige Dexamethason-Gabe, 3 Zyklen VCD, IEV, Melphalan + autologe SCT	357
<i>Patient 7</i>	Dexamethason, 3 Zyklen VCD, IEV, Melphalan + autologe SCT, VCD, DT- PACE, allogene SCT (Schwester, Busulfan/Melphalan/ATG)	463
<i>Patient 8</i>	3 Zyklen VCD, IEV, Melphalan + autologe SCT, Revlimid, 3 Zyklen VCD, 2 Zyklen DT-PACE, allogene SCT (FS, Busulfan/Melphalan/ATG)	1308
<i>Patient 9</i>	4 Zyklen ID, IEV, 2 Zyklen Melphalan 200, IFN, Thalidomid, Bortezomib, Revlimid, Cyclophosmamid	3357
<i>Patient 10</i>	3 Zyklen Dexamethason, IEV, Melphalan 200, Bortezomib, Revlimid, Cyclophosphamid	1186
<i>Patient 11</i>	nicht bekannt	69
<i>Patient 12</i>	2 Zyklen ID, IEV, Melphalan 140, 8 Zyklen Bortezomib/Dexamethason	89
<i>Patient 13</i>	5-malige Dexamethason-Gabe, IEV, Thalidomid, Revlimid	906
<i>Patient 14</i>	4 Zyklen VCD	405
<i>Patient 15</i>	Induktion: 3 Zyklen VCD, Radiatio, IEV, HD-Melphalan + autologe SCT	883
<i>Patient 16#</i>	3 Zyklen VMP, Bortezomib, Lenalidomid +/-Dexamethason, 3 Zyklen Bendamustin + Prednisolon, Carfilzomib + Dexamethason	943

Eine Ausschwemmung der Myelomzellen ins Blut im Sinne einer PCL wurde parallel dazu bei vier Patienten diagnostiziert.

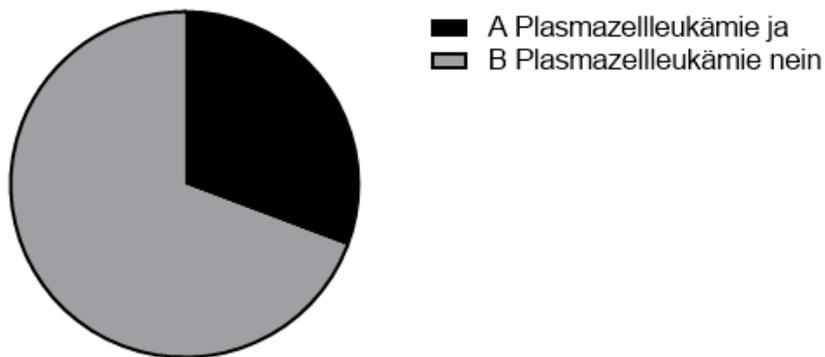


Abbildung 3: Darstellung der Patienten der Universitätsklinik Ulm und der Alb-Fils-Klinik in Göppingen, die parallel zur Leptomeningealen Myelomatose (LMM) eine Plasmazell-Leukämie (PCL) aufwiesen.

Weitere extramedulläre Myelomherde, außer der intrazerebralen Manifestation im Sinne der LMM, ließen sich bei vier Patienten finden. Dabei lagen folgende Lokalisationen bei den Patienten vor: Leber, Hoden, Magen und Kieferhöhle beziehungsweise Mm. pterygoidei.

Das Verhältnis der Schwereketten typen bei den einzelnen Patienten war wie folgt: bei acht Patienten handelte es sich um den Subtyp IgG, bei drei Patienten um IgA und in einem Fall um IgD. Bei dem Leichtkettentyp war das Verhältnis von Kappa zu Lambda in unserer Kohorte ausgeglichen.

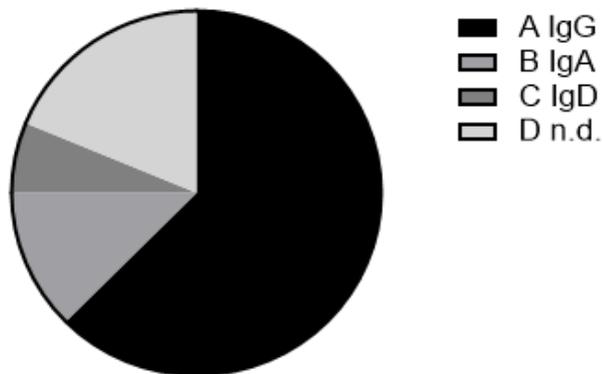
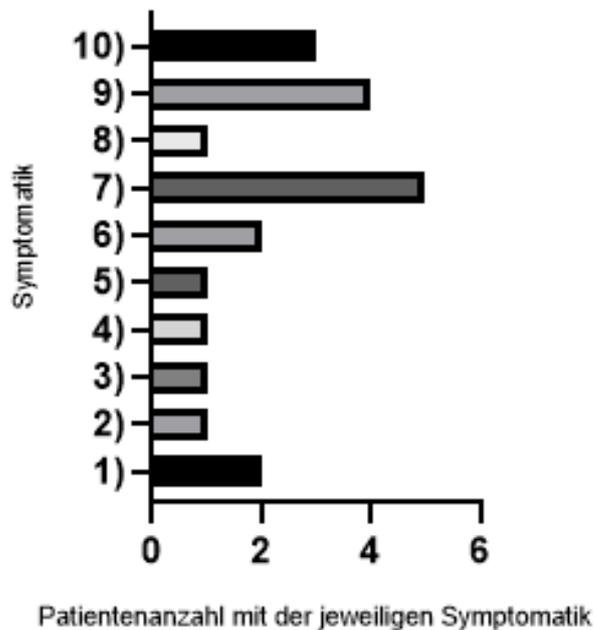


Abbildung 4: Verhältnis der Schwerketten-Typen der Immunglobuline zueinander, die bei den Myelom-Erkrankungen unserer Patientenkohorte aus der Universitätsklinik in Ulm und der Alb-Fils-Klinik in Göppingen auftraten. Ig = Immunglobuline; n.d = not determined = nicht ermittelt.

Neurologische Auffälligkeiten waren in Form verschiedenster Ausprägungen bei jedem der Patienten zu verzeichnen und beinhalteten unspezifische neurologische Symptome, wie beispielsweise Somnolenz, Übelkeit und Erbrechen im Sinne von Hirndruckzeichen, aber auch Ausfallserscheinungen, die sich als Aphasie oder Paresen bemerkbar machten. Ebenfalls wurden sowohl ein Querschnittssyndrom auf Höhe des oberen Lumbalmarkes, als auch eine intraspinale Raumforderung sakral beobachtet. Genaueres ist Schaubild 5 zu entnehmen.

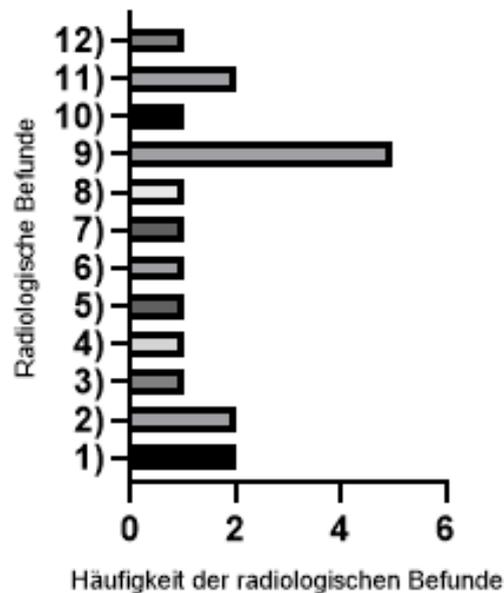


- | |
|---|
| 1) Parese einer Extremität |
| 2) Recurrensparese |
| 3) Hypästhesie |
| 4) Doppelbilder |
| 5) Aphasie |
| 6) Neuropathie |
| 7) Querschnittssymptomatik, Para-/Tetraparese, Cauda-equina-Syndrom |
| 8) Positiver Babinskireflex |
| 9) Vigilanzminderung, Schwäche |
| 10) Nausea, Erbrechen |

Abbildung 5: Häufigkeit der jeweiligen neurologischen Symptomatik unserer Patienten mit Leptomeningealer Myelomatose (LMM) aus der Universitätsklinik in Ulm und der Alb-Fils-Klinik in Göppingen.

Eine Bildgebung von ZNS beziehungsweise Rückenmark wurde in 12 der 16 Fälle durchgeführt und beinhaltete eine CT oder MRT- Untersuchung. Pathologische Befunde in den entsprechenden radiologischen Aufnahmen waren bei acht der 12 Patienten vermerkt worden. Lediglich bei zwei Patienten konnte das für die LMM typische Meningeale Enhancement detektiert werden. Weitere Befunde bestanden vor allem in intrazerebralen und/oder spinalen Raumforderungen. Des Weiteren wurde bei einem der

Patienten eine Subduralblutung diagnostiziert, bei einem anderen Patienten ein Hydrozephalus malresorptivus mit Signalalterationen der Schädelkalotte und Zeichen einer unspezifischen Gliose. Weitere Details sind in Schaubild 6 aufgeführt.



- | |
|--|
| 1) kraniale, knöcherne Arrosion (Osteolysen) |
| 2) Meningeales Enhancement |
| 3) Verdickung Nervenstränge Cauda equina |
| 4) Subduralblutung |
| 5) Raumforderung Intradural Brust- und Halswirbelsäule |
| 6) Hyperintenser Bereich im MRT (T2) |
| 7) Hydrozephalus malresorptivus |
| 8) Gliose |
| 9) Raumforderung intrazerebral |
| 10) Raumforderung N. facialis |
| 11) Raumforderung intraspinal |
| 12) Meningeosis |

Abbildung 6: Darstellung der Häufigkeit der entsprechenden radiologischen Befunde in unserer Patientenkohorte aus der Universitätsklinik in Ulm und der Alb-Fils-Klinik in Göppingen. MRT = Magnetresonanztomographie.

Die Analyse des Liquors im Rahmen einer Liquorpunktion des lumbalen Spinalkanals erfolgte als zentraler Bestandteil der Diagnosestellung einer LMM bei 14 Patienten. Die gesamte Zellzahl war mit einem Mittelwert von 140/ μ l erhöht, der Median betrug 21/ μ l, wobei die Spannweite der Werte der Zellzahl von eins bis 1333/ μ l reichte.

Tabelle 5: Darstellung der Zellzahl pro μl im Liquor bei Erstdiagnose (ED) der Leptomeningealen Myelomatose (LMM) bei den einzelnen Patienten aus der Universitätsklinik in Ulm und der Alb-Fils-Klinik in Göppingen. Die Patientendaten der Patienten 1 bis 15 stammen aus Ulm, Patient 16 (mit # markiert) stammt aus Göppingen. ED = Erstdiagnose; LMM = Leptomeningeale Myelomatose; # = Patientendaten stammen aus Göppingen.

<i>Patienten 1-16</i>	<i>Zellzahl im Liquor bei ED der LMM (in Zellzahl pro μl)</i>
<i>Patient 1</i>	43
<i>Patient 2</i>	3
<i>Patient 3</i>	6
<i>Patient 4</i>	1333
<i>Patient 5</i>	12
<i>Patient 6</i>	8
<i>Patient 7</i>	24
<i>Patient 8</i>	200
<i>Patient 9</i>	1
<i>Patient 10</i>	6
<i>Patient 11</i>	20
<i>Patient 12</i>	23
<i>Patient 13</i>	22
<i>Patient 14</i>	nicht bekannt
<i>Patient 15</i>	24
<i>Patient 16#</i>	nicht bekannt

Eine FCM zur Bestätigung und genaueren Charakterisierung der Zellpopulationen wurde bei 13 von 16 Patienten durchgeführt. Insbesondere bei Patienten, deren Liquorproben nur über geringe Zellzahlen verfügten, war die Durchführung einer FCM von besonderer

Bedeutung. Das Vorliegen monoklonaler Zellpopulationen mit den spezifischen Oberflächenmarkern CD38, CD138, einer Leichtkettenrestriktion oder selten auch von CD56 bestätigte die Verdachtsdiagnose einer LMM. Während CD38 bei allen untersuchten Liquorproben zu finden war, wurde CD138 in 10 Fällen detektiert, eine Leichtkettenrestriktion (Kappa oder Lambda) ebenfalls in 10 der vorliegenden Proben. Das Auftreten von CD56 wurde lediglich dreimal beobachtet. Außerdem wurden die Zellpopulationen der verschiedenen Liquorproben zytomorphologisch auf Vorliegen einer Pleozytose, von Mitosen und der Nucleus- zu Plasma-Verhältnissen untersucht, was insbesondere bei vorherrschender niedriger Zellzahl von großer Relevanz war. Eine Pleozytose wurde in allen beschriebenen Fällen vermerkt. Die Proben wurden ebenso auf Protein- und Glucosegehalt, virale und bakterielle Erreger hin untersucht, um mögliche denkbare Differenzialdiagnosen frühzeitig auszuschließen. Weiteres ist Schaubild 7 zu entnehmen.

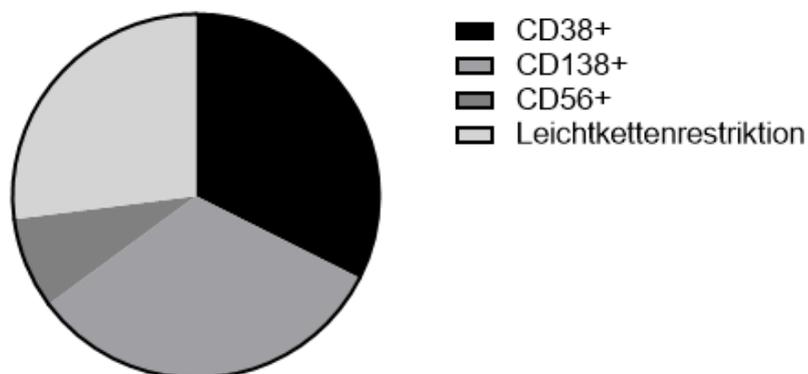


Abbildung 7: Verhältnis der Plasmazellmarker bei unseren Patienten mit Leptomeningealer Myelomatose (LMM) aus der Universitätsklinik in Ulm und der Alb-Fils-Klinik in Göppingen. Detektion der Plasmazellmarker aus Liquorproben der Patienten mittels Durchflusszytometrie (FCM). CD = Cluster of Differentiation; FCM = Durchflusszytometrie.

Eine zytogenetische Analyse in Form einer FISH, entweder des Liquors- und/oder des Knochenmarks wurde insgesamt bei sieben von 16 Patienten durchgeführt. Bei sechs Patienten wurde das Knochenmark auf Chromosomenaberrationen hin untersucht, bei drei Patienten der Liquor. Drei von vier Patienten wiesen hierbei eine Translokation

t(4;14) auf, ein Patient eine Deletion del17p13, zwei Patienten eine Translokation t(11;14).

Die mediane Zeitdauer (1) zwischen der Diagnosestellung des Multiplen Myeloms und der LMM betrug in unserer Patientenkohorte 673 Tage, der Mittelwert lag bei 854 Tagen mit einem Minimum bei 69 Tagen und einem Maximum bei 3357 Tagen. Die unterschiedliche Zeitdauer gibt Tabelle 4 wieder.

Bei allen Patienten, die an einer LMM erkrankten, trat der Tod ein. Nach Diagnosestellung der LMM konnte ein medianes Überleben von 82 Tagen beobachtet werden. Der Mittelwert lag dabei bei 243 Tagen. Die Spannweite der Werte ist durch Angabe des Minimums bei 4 Tagen und des Maximums bei 1223 Tagen gut zu erkennen. Daraus ist ersichtlich, dass einer der Patienten eine Überlebenszeit hatte, die deutlich über 2 Jahre hinaus ging. Dieser Sachverhalt ist in Form eines Balkendiagrammes in Abbildung 8 veranschaulicht.

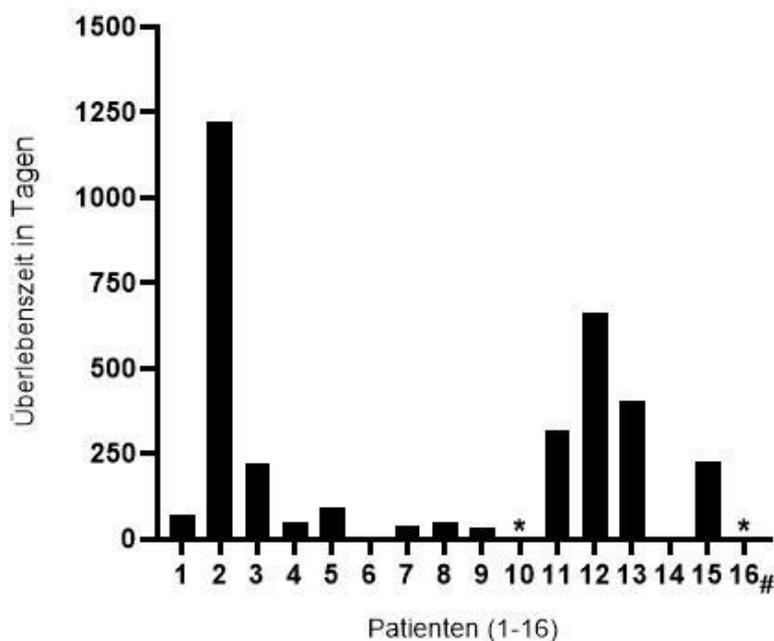


Abbildung 8: Darstellung der jeweiligen Überlebenszeit in Tagen der einzelnen Patienten der Uniklinik Ulm und der Alb-Fils-Klinik in Göppingen ab Erstdiagnose (ED) der Leptomeningealen Myelomatose (LMM). Die Patienten 1 bis 15 stammen aus der Uniklinik in Ulm, die Patientendaten zu Patient 16 (mit # markiert) aus der Alb-Fils-Klinik in Göppingen. Zu den Patienten 10 und 16 liegen keine Daten bezüglich der Überlebenszeit nach der ED der LMM vor. Sie sind daher in der Abbildung mit einem Stern (*) markiert. ED = Erstdiagnose; LMM = Leptomeningeale Myelomatose; * = bei diesen Patienten sind die jeweiligen Überlebenszeiten nicht bekannt; # = Patientendaten stammen aus der Alb-Fils-Klinik in Göppingen.

Die verschiedenen Säulen der Therapie, die unsere Patientenkohorte erhielt, gliederte sich in drei Bereiche: Eine Systemtherapie, eine intrathekale (Chemo)Therapie und eine Radiatio des Neurocraniums. Die Systemtherapie, die neun der 16 Patienten erhielten, bestand wiederum aus verschiedenen Chemotherapiezyklen und/oder einer medikamentösen Tumorthherapie, beispielsweise in Form von Thalidomid, Lenalidomid oder Bortezomib, oft in Kombination mit Dexamethason. Dexamethason wurde in zwei Fällen auch alleine verabreicht. Genauer ist Abbildung 9 zu entnehmen.

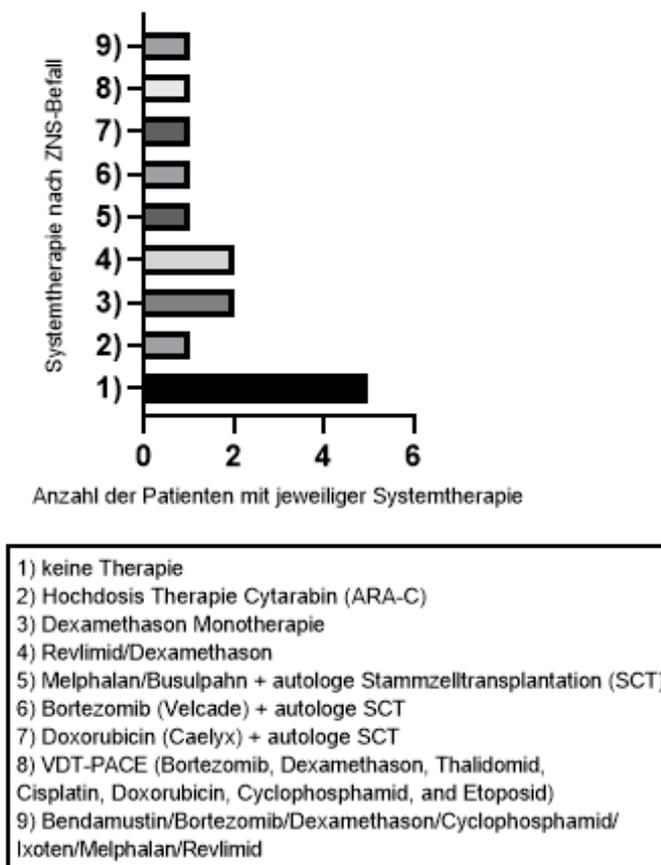


Abbildung 9: Darstellung der systemischen Therapieschemata nach Diagnosestellung der Leptomeningealen Myelomatose (LMM) bei unseren Patienten aus der Universitätsklinik Ulm und der Alb-Fils-Klinik in Göppingen. ARA-C = Cytarabin; SCT = Stammzelltransplantation; VDT-PACE = Bortezomib (Velcade®), Dexamethason, Thalidomid, Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid.

10 der 16 Patienten erhielten eine intrathekale Chemotherapie, die in unterschiedlich oft wiederholten Zyklen von Depocyte, einem liposomalen Cytarbin speziell zur intrathekalen Injektion, bestand. Die Anzahl der Zyklen rangierte zwischen einem und sechs Durchführungen der intrathekalen Chemotherapie.

Eine Radiatio des Neurocraniums und/oder des Rückenmarkes wurde bei sieben Patienten durchgeführt. Die verwendete Strahlendosis betrug hierbei zwischen 14 und 36 Gy.

4 Diskussion

Neurologische Komplikationen sind bei Patienten mit einem Multiplen Myelom generell keine Seltenheit. Neben therapiebedingten Komplikationen wie beispielsweise der „Proteasomeninhibitor verursachten Neuropathie“ sind es vor allem Komplikationen der Erkrankung selbst, die zu neurologischen Symptomen führen. Es können dabei Hypercalcämie, Urämie, das Hyperviskositätssyndrom sowie kompressionsbedingte Ausfälle und Symptome auftreten, seltener sind periphere Neuropathien oder eine Amyloidose vorzufinden (Fassas et al. 2004).

Extramedulläre Beteiligungen des Multiplen Myeloms, als neurologische Komplikation im Sinne einer LMM, sind hingegen nicht häufig. Sie treten lediglich bei drei bis fünf Prozent der Patienten mit einem diagnostizierten Multiplen Myelom auf. Dabei sind meistens Organe beziehungsweise Gewebe wie Leber, Haut, Lunge, Perineum, Lymphknoten, Gastrointestinaltrakt oder weitere Lokalisationen des oberen Respirationstraktes betroffen (Yellu et al. 2016; Nieuwenhuizen u. Biesma 2008).

Bei der LMM selbst, als einer Form der extramedullären Myelomerkrankung, handelt es sich um eine sehr seltene und spät auftretende Komplikation im Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms. Das Risiko, an einer LMM zu erkranken, beträgt bei Myelompatienten ungefähr ein Prozent (Nieuwenhuizen u. Biesma 2008; Gertz, M. A. 2013; Yellu et al. 2016).

Die Diagnose einer LMM basiert auf einer Kombination aus zytologischer Diagnostik, Durchflusszytometrie und Kernspintomographie (Bommer M. et al. 2018). Der Nutzen dieser Kombination wird auch von anderen Autoren bestätigt (Paludo J. et al. 2016). Lediglich neun Prozent der Patienten weisen keine pathologischen Veränderungen im MRT auf (Jurczynsyn A. et al. 2016). Neben dem klassischen meningealen Enhancement kommen intraparenchymatöse Läsionen und Duraläsionen vor.

Wie auch aus unserer Analyse der Patientendaten ersichtlich wird, tritt die LMM als eine Form der extramedullären Manifestation des Multiplen Myeloms in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf. Alle Patienten erhielten vor Diagnosestellung der LMM daher bereits eine Bandbreite verschiedenster Systemtherapeutika, darunter

beispielsweise Bortezomib, Thalidomid oder Lenalidomid. Ein Effekt dieser neueren medikamentösen, systemischen Tumorthherapie liegt dabei in einer besseren und verlängerten Krankheitskontrolle und damit in einem verlängerten Überleben. Dies ermöglicht damit erst das Auftreten bedeutsamer extramedullärer Manifestationen des Multiplen Myeloms (Raanani et al. 2007). Bei einer dieser extramedullären Myelomherde handelt es sich um die LMM, welche aufgrund des Vorhandenseins der Bluthirnschranke sowohl eine therapeutische Besonderheit darstellt als auch spezielle Herausforderungen an die medikamentöse Therapie mit sich bringt.

Laut Raanani, Shpilberg et al. 2007 ist die Kombination aus verlängertem Überleben und der immer größer werdenden Einsatz der Nicht-Chemotherapeutika ein wichtiger Grund für das Auftreten einer LMM. Am Beispiel des häufig eingesetzten Medikamentes Thalidomid, welches ein bestimmtes Mikromilieu im Knochenmark für seine volle Wirksamkeit benötigt, ist ersichtlich, dass die Wirkung verschiedenster Therapeutika außerhalb der Knochenmarkes verändert und verringert sein kann. Durch das verlängerte Überleben kommt es außerdem zu einer Zunahme der Mutationsfrequenz, welche schließlich zu einer genomischen Instabilität führt und somit wiederum zu aggressiveren Zellklonen. Diese können Eigenschaften erwerben, um die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden damit letztendlich zu einer LMM führen.

Hinzu kommt, dass die meisten Medikamente, die in der Systemtherapie des Multiplen Myeloms verwendet werden, die Blut-Hirn-Schranke nur sehr schlecht passieren können (Gozzetti et al. 2014). Myelomzellen, die hämatogen ausgeschwemmt werden, können auf diese Weise ungehindert die Leptomeningen besiedeln und somit zur LMM führen. Der Pathomechanismus der leukämischen Meningitis, die hämatogene Ausbreitung entsprechender Myelomzellen, ist entscheidend für die Entstehung aller Formen der extramedullären Herde.

Laut Gozzetti et al. 2012 wurden bei Autopsien von LMM-Patienten zerstörte Trabekelstrukturen in der Arachnoidea gefunden, woraus geschlossen wurde, dass die hämatogen zirkulierenden Myelomzellen entsprechende arachnoidale Venen infiltrieren und auf diesem Wege in den Liquor gelangen, wo sie diagnostisch von entscheidender Bedeutung sind. Daraus ist ersichtlich, dass vor allem die genaue Analyse des Liquors auf Vorhandensein klonaler Myelomzellen den derzeitigen Goldstandard in

der Diagnosestellung der LMM darstellt. Eine zytomorphologische Analyse der einzelnen, im Liquor detektierten Zellen gibt hierbei, zusätzlich zur jeweiligen Zellzahl, einen entscheidenden Hinweis. Typisch für die gefundenen Zellen in Liquorproben von Patienten mit einer LMM sind vor allem eine Pleozytose und ein erhöhtes Gesamtprotein. Der Autor beschreibt in einer zytologischen Untersuchung des Liquors pleomorphe, oft mehrkernige Plasmazellen, die manchmal verklumpt und teilweise auch in Mitose vorliegen. (Gozzetti et al. 2012)

Pika, Bacovsky et al 2009 bestätigen die auch bei uns vorgelegene typische Morphologie der untersuchten Plasmazellen. Auffällig ist die wenig differenzierte Zellmorphologie und der häufig vorgefundene plasmablastische Zelltyp. (Pika et al. 2009)

Die in den meisten Fällen zusätzlich durchgeführte FCM ist vor allem bei den Liquorproben von entscheidender Bedeutung, so Bommer et al. 2011, bei denen lediglich eine geringe Zellzahl und/oder eine nicht eindeutige Zytologie vorlag. Die FCM ermöglichte somit eine schnelle und zugleich sichere Diagnosestellung, welche bei konventionellen Methoden in Kombination mit den oft vorliegenden niedrigen Zellzahlen ein zeitintensiver, mühsamer und unsicherer Prozess gewesen wäre. Die FCM war in der Diagnosestellung der LMM bei unseren Patienten ein integraler und wichtiger Bestandteil, wie beispielsweise bei den Patienten zwei, drei, neun und zehn. Diese stellten aufgrund geringer Zellzahlen im Liquor eine diagnostische Herausforderung dar. (Bommer et al. 2011)

Wichtig ist jedoch, dass eine gezielte Untersuchung auf die bei einer LMM obligat vorzuliegende Monoklonalität durchgeführt wird. Der Grund hierfür ist, dass Plasmazellen auch reaktiv bei entzündlichen Veränderungen im Liquor vorliegen können. Dazu gehören beispielsweise die Multiple Sklerose, der Systemische Lupus erythematoses, die Syphilis oder die (virale) Meningitis (Abdallah et al. 2014). Hierbei würde man eher eine reaktive, entzündliche Veränderung des Liquors mit somit physiologisch vorkommenden Plasmazellen erwarten, während bei der LMM klonale Plasmazellen mit Restriktion der Leichtketten vorhanden sind. Allerdings greift der Artikel von Bommer et al. 2011 einen wichtigen Punkt bezüglich der eigentlich zu erwartenden Monoklonalität auf: Die Entzündung der Meningen, die bei der LMM als Leptomeningitis vorliegt, führt zu einer erhöhten Permeabilität für die Zellen des peripheren Blutes und kann eine sogenannte

„Pseudomeningeosis“ bei leukämischen Erkrankungen wie der Plasmazell-Leukämie herbeiführen (Bommer et al. 2011). Diese erhöhte Permeabilität schränkt damit das Diagnosekriterium der Monoklonalität der Myelomzellen in seiner Aussagekraft ein und macht so deutlich, dass es weiterer Untersuchungsmethoden zur Abklärung bedarf.

Im Vergleich zur genauen Analyse des Liquors stellt die Bildgebung, vor allem mittels MRT, nur einen begrenzten, nicht auf alle Patienten anwendbaren Nutzen bei verschiedenen hämologischen Erkrankungen dar. Das MRT hat bei soliden Tumoren eine deutlich höhere Sensivität als bei hämatologischen Neoplasien, wie beispielsweise Lymphomen, Leukämien oder dem Multiplen Myelom. Somit gibt die Bildgebung einen zusätzlichen, eventuell entscheidenden Hinweis, darf aber keinesfalls das alleinige Diagnostikum darstellen (Pauls et al. 2012). Das für die LMM typische radiologische Merkmal, das leptomeningeale Enhancement, stellt als histopathologisches Korrelat die Leptomeningitis dar (Gertz, M. A. 2013). Es ist allerdings zu beachten, dass, wie in unserer Patientenkohorte, unspezifische radiologische Befunde hinzukommen, die die Interpretation der entsprechenden MRT-Aufnahmen erschweren. Nichtsdestotrotz sollte bei jedem Patienten, der mit der Diagnose eines Multiplen Myeloms eine neurologische Symptomatik zeigt, nicht auf eine Bildgebung mittels MRT, alternativ auch mittels CT, verzichtet werden.

Wie in verschiedenen Artikeln und Reviews beschrieben, steht der häufig vorgefundene plasmablastische Myelomzelltyp für ein aggressives Multiples Myelom mit einem hohen Risiko für das Auftreten einer ZNS-Beteiligung. Weitere Hochrisiko-Merkmale sind zytogenetische Veränderungen wie eine Deletion del13, Translokation t(4;14), eine Überrepresentation seltener Immunglobulintypen, ein Salmon-Durie Stadium III, eine PCL, ein hohes LDH und das Vorliegen weiterer extramedullärer Myelomherde (Yellu et al. 2016; Fassas et al. 2004; Fassas et al. 2002; Velasco et al. 2010). Alle unserer Patienten wiesen ein Stadium III nach Salmon-Durie auf. Wir beobachteten ebenfalls vier Patienten mit einem Vorkommen weiterer extramedullärer Myelomherde und drei Patienten mit einer PCL. Auch die entsprechend aufgeführten Translokationen konnten wir in einem Teil der durchgeführten FISH-Analysen bestätigen. Ein überdurchschnittlich häufiges Vorkommen seltener Immunglobulintypen konnte in unserer Kohorte allerdings nicht bestätigt werden.

Ein weiteres Phänomen bei der LMM, das auch wir in unserer Patientenkohorte beobachten konnten, bestand in dem Herunterregulieren von CD56. Normalerweise wird CD56 von über 70% der Patienten mit einem Multiplen Myelom auf der Zelloberfläche exprimiert (Yellu et al. 2016). Das Fehlen von CD56 spricht für einen aggressiven Phänotyp des Myeloms, so Yellu et al. 2016, und wird als verantwortlich für den Escape-Mechanismus von Myelomzellen aus dem Knochenmark betrachtet. Auch bei der PCL kommt es zu einem Verlust von CD56 und somit auch zu einem Mangel an Interaktion der Plasmazellen mit dem Mikromilieu des Knochenmarks (Mussetti et al. 2013). Chang et al. 2005 geht davon aus, dass das Herunterregulieren des Markers CD56 ein entscheidender Schlüssel in der Pathogenese der LMM ist. Laut dem Autor sind somit Myelomzellen, die im Liquor bei LMM-Patienten gefunden werden können, meist CD56 negativ. Außerdem geht man bei einer CD56 Negativität von einer schlechteren Prognose bei Patienten mit konventioneller Chemotherapie aus, im Vergleich zu denen, die CD56 aufweisen (Chang H et al. 2005). Unsere Liquoranalysen konnten diese Beobachtungen bestätigen. Lediglich drei der 16 aufgeführten Patienten wiesen als Marker CD56 auf. Diese Tatsache sollte zu den Überlegungen führen, CD56 beziehungsweise das Fehlen von CD56, für die Diagnostik einer PCL, extramedullärer Myelomherde generell, oder als Indiz für einen sich entwickelnden aggressiven Phänotyp des Multiplen Myeloms einzusetzen. Nicht zu vergessen ist die prognostische Bedeutung, die diesem Marker beigemessen werden kann (Yellu et al. 2016).

Die LMM hat, wie auch aus unseren Analyse entnommen werden kann, eine sehr schlechte Prognose mit einem medianen Überleben von weniger als drei Monaten. Das mediane Überleben der Patienten mit einer LMM ist in der Literatur nicht ganz einheitlich beschrieben, wobei es sich immer auf wenige Monate beschränkt. Chang et. al 2005 gibt als medianes Überleben nach Diagnosestellung der intrazerebralen Myelombeteiligung 4,5 Monate an (Chang H et al. 2005), Abdallah et. al 2014 vier Monate (Abdallah et al. 2014) und Gozzetti et. al 2012 sechs Monate bei Vorliegenes eines intrazerebralen Myelomherdes (Gozzetti et al. 2012). Chamberlain und Glantz 2008 führten in ihrem Artikel an, dass keiner ihrer Patienten länger als acht Monate überlebte (Chamberlain u. Glantz 2008). Schluterman et. al 2004 zeigte, so wie ebenfalls aus unseren Daten ersichtlich ist, ein medianes Überleben, das bei ungefähr drei Monaten lag (Schluterman

et al. 2004). Das Review von Yellu et al. 2016 berichtet von einer milden Zunahme des Überlebens der jeweiligen Patienten (Yellu et al. 2016).

Wir können in unserer Patientenanalyse jedoch von einem Langzeitüberlebenden berichten. Dieser Patient erhielt mehr als zwei Jahre vor Diagnosestellung der LMM erst eine autologe, wenig später eine allogene SCT. Die bei ihm angewandte Therapie bestand aus intrathekal appliziertem liposomalem Cytarabin (Depocyte), einer Radiatio des Schädels und Lenalomid/Dexa. Er starb mehr als drei Jahre nach Diagnostestellung an einem generalisierten, nicht kontrollierbaren Rezidiv. (Bommer M. et al. 2018)

Da es sich bei den Patienten mit der Diagnose LMM nur um eine kleine und begrenzte Zahl handelt, waren prospektive Studien bisher nicht möglich und werden wohl auch in naher Zukunft noch nicht durchführbar sein. Einzelne Patientenfälle und kleine, retrospektive Studien dienen daher als Grundlage für die therapeutischen Ansätze und Überlegungen bei dieser Art der intrazerebralen Beteiligung des Multiplen Myeloms (Mussetti et al. 2013). Die Therapie der LMM stützt sich auf drei unterschiedliche Pfeiler: Die intrathekale Applikation verschiedener Chemotherapeutika, wie MTX oder Cytarabin in Kombination mit Steroiden, die kraniospinale Radiotherapie und die systemische Applikation diverser Substanzen (Chen et al. 2013; Mussetti et al. 2013; Fassas et al. 2004). Dazu gehören laut Chen et al. 2013 sowohl Hochdosis-Chemotherapie-Regimes und Steroide, als auch die neueren Immunmodulatoren Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid und die Proteasominhibitoren Bortezomib und Carfilzomib. Daran kann sich bei eventueller Stabilisierung des Allgemeinzustandes der Patienten eine autologe und/oder allogene SCT anschließen, die, wie Mussetti et al. 2013 in seinem Artikel beschreibt, entscheidend zur Complete Response beiträgt (Mussetti et al. 2013). Fassas et al. 2004 berichtet von einem Langzeitüberlebenden mit LMM und anschließender allogener SCT, der 25 Monate nach Diagnosestellung der LMM einer Graft-versus-Host-Disease ohne Anzeichen eines intrazerebralen oder systemischen Redzidives des Myeloms erlag (Fassas et al. 2004). Allerdings ist eine SCT aufgrund des meist vorhandenen schlechten Allgemeinzustandes oft nicht mehr möglich (Yellu et al. 2016).

Die intrathekale Chemotherapie gilt unter anderem mit als wichtigster Therapieansatz in der Behandlung der LMM. Da sie zur schnellen Liquor-Clearance führt und die Plasmazellen somit relativ rasch nicht mehr nachweisbar sind (Chen et al. 2013), sollte

diese Form der Therapie möglichst als erstes nach Diagnosestellung der LMM und vor allem relativ zügig angewendet werden (Yellu et al. 2016). Chen et al. 2013 gibt eine Assoziation einer mehrfach durchgeführten intrathekalen Anwendung der entsprechenden Chemotherapeutika (mehr als drei Anwendungen) mit einem verlängerten Überleben an und postuliert damit eine gewisse Art der Krankheitskontrolle. Dagegen konnte Chang et al. 2013 in seinem Artikel keine Krankheitskontrolle oder ein verbessertes Überleben mit einer intrathekalen Chemotherapie bei seinen Patienten zeigen (Chang, W. J. et al. 2014). Wie im obigen Ergebnisteil aufgeführt, wurde die intrathekale Applikation von Cytarabin (Depocyte) bei 10 der 16 Patienten durchgeführt, bei zwei Patienten zusätzlich eine intrathekale Tripeltherapie in Kombination mit MTX. Eine Verlängerung des Überlebens konnte dabei nur teilweise gezeigt werden.

Die kraniospinale Radiatio kann entweder als gezielte und fokussierte oder alternativ als Ganzhirnbestrahlung erfolgen und ist mit einer signifikanten Verlängerung des Überleben um mehr als zwei Monate assoziiert (Yellu et al. 2016). Hierbei muss der Nutzen der Ganzhirnbestrahlung gegen die zu erwartende Rate an Nebenwirkungen durch die Strahlentherapie abgewogen werden. Laut Yellu et al. 2016 wird aber eindeutig von einer prophylaktischen Schädelbestrahlung bei Hochrisikopatienten abgeraten. Aufgrund der Radiosensibilität von Myelomzellen bei Plasmazellkrankheiten, wie der LMM, gilt die Bestrahlung von Schädel und/oder Rückenmark als Therapiestandard (Chen et al. 2013). Gangatharan et al. 2012 bringt die kraniospinale Radiatio ebenfalls mit einer Zunahme des Überlebens von LMM-Patienten in Verbindung. Außerdem wird durch die Kombination mit den relativ neu eingesetzten Immunmodulatoren eine Sensibilisierung der Plasmazellen für die radioaktive Strahlung bewirkt, die wiederum einen synergistischen Effekt in der Therapie darstellt (Gangatharan et al. 2012). Die kraniospinale Bestrahlung wird auch von uns als fester Bestandteil in der Therapie der LMM aufgefasst.

Die Bedeutung der systemischen, medikamentösen Therapieregimes wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. Sie umfasst dabei die Immunmodulanzen, Cisplatin-basierte Therapie (DPACE), Bortezomib-basierte Regimes, Alkylantien und Dexamethason oder Steroide allein. Insbesondere dank der Immunmodulatoren Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid ließ sich innerhalb des letzten Jahrzehntes eine Zunahme des Überlebens

erreichen. Die genaue Aktivität dieser Substanzen gegen die LMM ist dabei allerdings nicht sicher bekannt (Chen et al. 2013). Die Ansprüche an eine systemische Therapie zur Behandlung der LMM sind, laut Chen et al. 2013 insbesondere die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke überwinden zu können und die Kontrolle über eine eventuell systemische Manifestation des Myelomleidens. Gerade die Penetration über die Blut-Hirn-Schranke ist bei den meisten Standardtherapieregimes und einigen Immunmodulatoren und Proteasominhibitoren nicht gegeben (Lee et al. 2013; Chen et al. 2013; Pirrotta et al. 2008; Chang, W. J. et al. 2014). Die Patienten in unserer Kohorte erhielten ein breites Spektrum verschiedener, individuell angepasster Systemtherapeutika. Eingesetzt wurden Therapeutika aus jeden der zuvor genannten Medikamentengruppierungen: Steroide (insbesondere Dexamethason, bei zwei Patienten auch als Monotherapie), Chemotherapeutika wie Cytarabin, Doxorubicin, Melphalan, Busulphan, Bendamustin, Cyclophosphamid oder VDT-PACE als Kombination-Chemotherapie zusammen mit Bortezomib und Thalidomid. Hinzu kommen die zuvor aufgelisteten Immunmodulanzen und Proteasominhibitoren, die entweder als Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt wurden. Dazu zählen in unserer Patientenkohorte: Lenalidomid (Revlimid), Bortezomib (Velcade) und Thalidomid bei einem Patienten im Rahmen von VDT-PACE. Fünf Patienten erhielten nach Diagnosestellung der LMM keine systemische Therapie. Die wichtigsten Gründe hierfür waren ein schlechter Allgemeinzustand, der beispielsweise eine weitere Chemotherapie nicht tolerierte, oder ein derart fortgeschrittenes Krankheitsstadium, das aufgrund der schlechten Prognose eine rein palliativ ausgerichtete Therapie notwendig machte.

Inbesondere (V)DT-PACE wird in der Literatur als effektive Therapie beim aggressiven und refraktären Multiplen Myelom oder bei der PCL aufgeführt (Gerrie et al. 2013). Sie gilt, so Gerrie et al. 2013, als ultima ratio bei vorbehandelten und auf andere Therapeutika nicht ansprechenden Patienten und soll eine Ansprechrate von 49% aufweisen. Laut der Autorin besteht die Funktion von DT-PACE in einer Art Überbrückung, um so die Bedingungen für eine SCT schaffen zu können. Allerdings wird diese Kombination als ineffektiv bei intrazerebralen Tumoren angegeben (Chen et al. 2013). Unser Patient (Nr.15) wies in Kombination mit VDT-PACE, sechsmaliger intrathekaler Applikation von Depocyte und Radiatio ein Überleben nach Diagnosestellung der LMM von knapp acht Monaten auf.

Die zunehmende Häufigkeit der LMM ist ein Effekt der immer öfters und erfolgreich eingesetzten, relativ neuen Medikamentengruppe der Immunmodulatoren und Proteasominhibitoren. Die Problematik besteht darin, dass sie die systemische und im Knochenmark lokalisierte Krankheitsmanifestation des Multiplen Myeloms zwar kontrollieren, einige aber nicht oder nicht ausreichend die Blut-Hirn-Schranke überwinden können und so das ZNS als Schwachstelle hinterlassen (Gangatharan et al. 2012). Es gibt in der Literatur unzählige Angaben, welche Medikamente die Blut-Hirn-Schranke in welchem Maße durchdringen können. So wird beispielsweise für Thalidomid eine Konzentration im Liquor von 30-60% der Blutplasmakonzentration angegeben und dies somit als Beweis für dessen Liquorgängigkeit betrachtet (Yutaka et al. 2006). Außerdem soll, laut Yutaka et al. 2006 eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik und die Möglichkeit der Reduktion intrathekaler Applikationen beobachtet worden sein. Viele andere Autoren bestätigen die begrenzte Liquorgängigkeit von Thalidomid (Lee et al. 2013; Chen et al. 2013; Nahi et al. 2014). Für Bortezomib wird jedoch eine schlechte bis gar keine Liquorgängigkeit angegeben, da während der Therapie mit diesem Pharmakon intrazerebrale und subkutane Läsionen detektiert wurden (Pirrota et al. 2008). Lee et al. 2013 berichtet über eine limitierte Durchlässigkeit von Bortezomib in Tierversuchen und eine effektive Therapie bei verschiedenen Hirntumoren wie Gliome und Neuroblastome. Für Lenalidomid wird eine Liquorgängigkeit von 11% in Tierversuchen angegeben (Lee et al. 2013). Pomalidomid wird von allen Immunmodulatoren als am erfolgsversprechendsten angesehen (Chang, W. J. et al. 2014). Mussetti et al 2013 beobachtete bei einem Patienten eine Remission des Liquorbefundes bei der Therapie mit Pomalidomid. Tierversuche ergaben ebenfalls die Liquorgängigkeit von Pomalidomid (Lee et al. 2013) und die erfolgreiche Therapie der LMM (Mussetti et al. 2013). Der Proteasom-Inhibitor Marizomib ist ebenfalls dazu im Stande, die Blut-Hirn-Schranke erfolgreich zu überwinden (Chang, W. J. et al. 2014). Außerdem hat laut Lee et al. 2013 Carfilzomib keine Liquorgängigkeit. Die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke aufgrund der entzündlichen Veränderungen der Leptomeningen bei der Meningitis kann im Rahmen der LMM erhöht sein kann, was wiederum eine zusätzliche Möglichkeit für die Therapeutika darstellt, diese Barriere zu überqueren (Gozzetti et al. 2011).

Ein wichtiger Aspekt, der bei der Therapie mit den aufgeführten Methoden und Substanzen aber nicht vergessen werden darf, sind eventuell auftretende neurologische

Komplikationen, die eben durch diese bedingt und hervorgerufen werden können (Sobol u. Stiff 2014). Folglich erscheint es schwierig zu differenzieren, ob es sich bei weiteren oder persistierenden neurologischen Erscheinungen um mögliche Rezidive der LMM handelt oder um mögliche Therapienebenwirkungen, die durch die vielfältigen Therapieregimes herbeigeführt werden (Kaiafa et al. 2012). Gerade die Tatsache, dass es sich bei den Krankheitserscheinungen, die bei der LMM auftreten können, um unspezifische Symptome handelt (Mourad et al. 2010), macht es nicht einfach, Therapienebenwirkungen von einer Progression der LMM zu unterscheiden. Umso wichtiger erscheint hierbei die genaue, erneute Analyse des Liquors bei bestehendem Verdacht.

Zu den Differenzialdiagnosen einer LMM bei Myelompatienten mit einer neurologischen Symptomatik gehören sowohl infektiöse Komplikationen, als auch mögliche paraneoplastische Syndrome und die toxische Leukoenzephalopathie.

Zu den infektiös bedingten Differenzialdiagnosen gehört zum Einen die Listeriose (Al-Khatti u. Al-Tawfiq 2010). Pasa et al. 2009 berichtet außerdem über zwei Fälle, in denen unter der Therapie mit dem Immunmodulator Thalidomid das Auftreten einer bakteriellen Meningitis durch *Streptokokkus pneumoniae* beobachtet werden konnte (Pasa et al. 2009). Eine weitere Erregerquelle, gerade für immunsupprimierte Patienten, besteht in einer Infektion mit *Aspergillus fumigatus*. Der für gesunde Menschen ungefährliche, ubiquitär vorkommende Schimmelpilz kann für immunkompromittierte Patienten mit einem Multiplen Myelom lebensgefährlich werden. Butler u. Malone 2010 beschreiben in ihrem Artikel einen Patienten mit einseitigem, relativ plötzlichem Visusverlust, der im Verlauf auch unter zunehmenden Kopfschmerzen leidet (Butler u. Malone 2010).

In der Literatur wurde ebenfalls die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) als mögliches paraneoplastisches Syndrom, das bei Patienten mit einem Multiplen Myelom auftrat, angeführt (Vokaer et al. 2007).

Bei der toxischen Leukoenzephalopathie wird die weiße Substanz, das Myelin, zerstört. Sie kann toxisch und/oder iatrogen bedingt sein, wobei die kraniale Radiatio, die immunsuppressive Medikation an sich und die Chemotherapeutika zu den eventuellen

Auslösern gezählt werden (Moore-Maxwell et al. 2004). Die klinische Symptomatik gilt wiederum, so Moore-Maxwell et al. 2004, als unspezifisch.

Diese hier dargestellten Differenzialdiagnosen bestätigen nochmals die Wichtigkeit der Liquoranalyse. Gerade infektiöse Geschehen lassen sich durch eine genaue Untersuchung des Liquorpunktes oft ausschließen. Das wichtigste Merkmal des Liquorbefundes bei einer LMM ist, wie bereits mehrfach erwähnt, das Vorhandensein meist monoklonaler Plasmazellen, die die Diagnose einer LMM stellen lassen und somit die anderen Differenzialdiagnosen nicht gänzlich ausschließen können, aber eher unwahrscheinlich machen. Eine regelmäßige Verlaufkontrolle, aus einer Kombination aus Bildgebung- in Form eines MRT-, zusammen mit einer Liquorpunktion und -analyse, stellen die bedeutendsten Schritte dar, um persistierende oder neu aufgetretene neurologische Symptome auf deren Ursache hin zu untersuchen. So können eventuelle Therapienebenwirkungen oder weitere Differenzialdiagnosen gegen die LMM abgegrenzt werden.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Bei der Leptomeningealen Myelomatose (LMM) handelt es sich um eine schwerwiegende und seltene Komplikation des Multiplen Myeloms, die vor allem in weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien auftreten kann. Es konnte in den letzten Jahrzehnten eine Zunahme der Patienten, die an einer LMM erkrankten, beobachtet werden. Weiterhin muss davon ausgegangen werden, dass es in den nächsten Jahren zu einer Zunahme der Inzidenz der LMM kommen wird. Grund hierfür sind die verbesserten Therapieoptionen beim fortgeschrittenen Multiplen Myelom und die relativ neu eingesetzten, systemisch wirkenden Immunmodulatoren, welche eine verbesserte und längere Krankheitskontrolle bewirken. Die unterschiedlich gute Liquorgängigkeit der einzelnen Substanzen und das abweichende Mikromilieu im Zentralen Nervensystem (ZNS) machen das Gehirn jedoch zu einer Schwachstelle bei den heutzutage eingesetzten Therapien. Dies begünstigt das Ausbrechen einer LMM. Es gibt aktuell zwar Parameter und Marker, welche auf das Auftreten einer LMM hinweisen können, jedoch sind verlässliche zytogenetische oder klinische Hinweise, die eine LMM vorhersagen können, allerdings immer noch nicht etabliert. Diagnostiziert wird die LMM anhand einer Kombination aus Bildgebung – mittels Magnetresonanztomographie (MRT) –, einer Liquoranalyse und optional zusätzlich mithilfe einer Durchflusszytometrie (FCM). Die Therapie der LMM besteht nach wie vor aus einer der drei folgenden Säulen: der Radiotherapie, der intrathekalen Chemotherapie mittels Methotrexat (MTX) und/oder liposomalem Cytarabin (Depocyte) und einer Systemtherapie – entweder aus Chemotherapeutika, Immunmodulatoren oder Proteasominhibitoren. Die Lebenserwartung ist trotz dieser multimodalen Therapie begrenzt und bewegt sich in einer Zeitspanne von meist zwei bis fünf Monaten. Es bedarf noch einiger Zeit und einiger zusätzlicher Analysen, um weitere Aussagen über die Wirkungen von Pomalidomid, Carfilzomib und Marizomib auf die Therapie der LMM machen zu können. Eine regelmäßige Untersuchung z.B. mittels MRT und/oder Liquorpunktion von Hochrisiko-Patienten mit der Diagnose „Multiples Myelom“ könnte helfen, das mögliche Vorliegen einer LMM frühzeitig zu diagnostizieren. Eine darauf abgestimmte, individuell angepasste

Therapie kann dadurch das begrenzte Überleben möglicherweise um einige Monate verlängern.

6 Literaturverzeichnis

1. Abdallah A O, Atrash S, Shahid Z, Jameel M, Graziutti M, Apewokin S, Kumar N S, Restrepo A, Waheed S, Van Rhee F, Heuck C J, Johann D, Jr., Barlogie B, Usmani S Z: Patterns of central nervous system involvement in relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 14: 211-214 (2014)
2. Abellan P P, de la Sen M L, Sanchez B, Rivas C, Calatayud R: Flow cytometry and the study of cerebrospinal fluid in leukaemic patients: additional facts. *Br J Haematol*, 116: 725 (2002)
3. Albarracin F, Fonseca R: Plasma cell leukemia. *Blood Rev*, 25: 107-112 (2011)
4. Al-Khatti A A, Al-Tawfiq J A: *Listeria monocytogenes* brain abscess in a patient with multiple myeloma. *J Infect Dev Ctries*, 4: 849-851 (2010)
5. Annibali O, Nobile C, Greco R, Cellini F, Quattrocchi C C, Tirindelli M C, Petrucci M T, Avvisati G: The combination topotecan, temozolomide and dexamethasone associated with radiotherapy as treatment of central nervous system myeloma relapse. *Int J Hematol*, 89: 513-516 (2009)
6. Bang H I, Yoo J Y, Kim K H, Park R, Shin J W, Choi T Y, Lee S C, Park H S, Won J H: [A case of central nervous system myelomatosis with complex chromosome aberrations]. *Korean J Lab Med*, 30: 334-338 (2010)
7. Bianchi G, Munshi N C: Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood*, 125: 3049-3058 (2015)
8. Bommer M., Kull M., Teleanu V., Schwarzwald P., FeuringBuske M., Kroenke J., Bunjes D., Langer C: Leptomeningeal Myelomatosis: A Rare but Devastating Manifestation of Multiple Myeloma Diagnosed Using Cytology, Flow Cytometry, and Fluorescent in situ Hybridization. *Acta Haematol*, 139: 247-254 (2018)
9. Bommer M., von Harsdorf S., Dohner H., Bunjes D., Ringhoffer M.: Neoplastic meningitis in patients with acute myeloid leukemia scheduled for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, 95: 1969-1972 (2010)
10. Bommer M, Nagy A, Schopflin C, Pauls S, Ringhoffer M, Schmid M: Cerebrospinal fluid pleocytosis: pitfalls and benefits of combined analysis using cytomorphology and flow cytometry. *Cancer Cytopathol*, 119: 20-26 (2011)
11. Butler S, Malone R J: Neuroaspergillosis leading to blindness in a patient with multiple myeloma. *Am J Phys Med Rehabil*, 89: 87 (2010)
12. Chamberlain M C, Glantz M: Myelomatous meningitis. *Cancer*, 112: 1562-1567 (2008)

13. Chang H, Bartlett ES, Patterson B, Chen CI, Yi Q: The absence of CD56 on malignant plasma cells in the cerebrospinal fluid is the hallmark of multiple myeloma involving central nervous system. *Br J Haematol*, 129: 539-541 (2005)
14. Chang H, Sloan S, Li D, Keith Stewart A: Multiple myeloma involving central nervous system: high frequency of chromosome 17p13.1 (p53) deletions. *Br J Haematol*, 127: 280-284 (2004)
15. Chang W J, Kim S J, Kim K: Central nervous system multiple myeloma: a different cytogenetic profile? *Br J Haematol*, 164: 745-748 (2014)
16. Chen C I, Masih-Khan E, Jiang H, Rabea A, Cserti-Gazdewich C, Jimenez-Zepeda V H, Chu C, Kukreti V, Trudel S, Tiedemann R, Tsang R, Reece D E: Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents. *Br J Haematol*, 162: 483-488 (2013)
17. Damaj G, Mohty M, Vey N, Dincan E, Bouabdallah R, Faucher C, Stoppa A M, Gastaut J A: Features of extramedullary and extraosseous multiple myeloma: a report of 19 patients from a single center. *Eur J Haematol*, 73: 402-406 (2004)
18. de Graaf M T, de Jongste A H C, Kraan J, Boonstra J G, Sillevius Smitt P A E, Gratama J W: Flow cytometric characterization of cerebrospinal fluid cells. *Cytometry B Clin Cytom*, 80: 271-281 (2011)
19. Deng S, Xu Y, An G, Sui W, Zou D, Zhao Y, Qi J, Li F, Hao M, Qiu L: Features of extramedullary disease of multiple myeloma: high frequency of p53 deletion and poor survival: a retrospective single-center study of 834 cases. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 15: 286-291 (2015)
20. Facon T: Maintenance therapy for multiple myeloma in the era of novel agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015: 279-285 (2015)
21. Fassas A B, Muwalla F, Berryman T, Benramdane R, Joseph L, Anaissie E, Sethi R, Desikan R, Siegel D, Badros A, Toor A, Zangari M, Morris C, Angtuaco E, Mathew S, Wilson C, Hough A, Harik S, Barlogie B, Tricot G: Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations. *Br J Haematol*, 117: 103-108 (2002)
22. Fassas A B, Ward S, Muwalla F, Van Hemert R, Schluterman K, Harik S, Tricot G: Myeloma of the central nervous system: strong association with unfavorable chromosomal abnormalities and other high-risk disease features. *Leuk Lymphoma*, 45: 291-300 (2004)
23. Fulciniti M, Munshi N C, Martinez-Lopez J: Deep Response in Multiple Myeloma: A Critical Review. *Biomed Res Int*, 2015: 832049 (2015)

24. Gangatharan S A, Carney D A, Prince H M, Wolf M M, Januszewicz E H, Ritchie D S, Harrison S J: Emergence of central nervous system myeloma in the era of novel agents. *Hematol Oncol*, 30: 170-174 (2012)
25. Gerrie A S, Mikhael J R, Cheng L, Jiang H, Kukreti V, Panzarella T, Reece D, Stewart K A, Trieu Y, Trudel S, Chen C I: D(T)PACE as salvage therapy for aggressive or refractory multiple myeloma. *Br J Haematology*, 161: 802-810 (2013)
26. Gertz M A: Pomalidomide and myeloma meningitis. *Leuk Lymphoma*, 54: 681-682 (2013)
27. Gertz M A, Dingli D: How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood*, 124: 882-890 (2014)
28. Glantz M.J., Cole B.F., Glantz L.K., Cobb J., Mills P., Lekos A., Walters B.C., Recht L D: Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: Minimizing false- negative results. *Cancer*, 82: 733-739 (1998)
29. Gozzetti A, Cerase A, Crupi R, Raspadori D, Defina M, Bocchia M, Lauria F: A central nervous system CD56 positive multiple myeloma patient with a t(11;14) (q11;q32): a case report. *Leuk Res*, 35: e206-8 (2011)
30. Gozzetti A, Cerase A, Lotti F, Rossi D, Palumbo A, Petrucci M T, Patriarca F, Nozzoli C, Cavo M, Offidani M, Florida M, Berretta S, Vallone R, Musto P, Lauria F, Party G M W, Marchini E, Fabbri A, Oliva S, Zamagni E, Sapienza F G, Ballanti S, Mele G, Galli M, Pirrotta M T, Di Raimondo F: Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: a retrospective survey of 50 patients. *Cancer*, 118: 1574-1584 (2012)
31. Gozzetti A, Frasconi A, Crupi R, Candi V, Defina M, Bocchia M: Central nervous system multiple myeloma: a different cytogenetic profile. *Br J Haematol*, 165: 889-890 (2014)
32. Hsi E D: Flow cytometry in cerebrospinal fluid-rational use of laboratory services. *Am J Hematol*, 89: 941-942 (2014)
33. Jelinek T, Kryukov F, Rihova L, Hajek R: Plasma cell leukemia: from biology to treatment. *Eur J Haematol*, 95: 16-26 (2015)
34. Jurczyszyn A., Grzasko N., Gozzetti A., Czepiel J., Cerase A., Hungria V., Crusoe E., Silva Dias A.L.M., Vij R., Fiala M.A., Caers J., Rasche L., Nooka A.K., Lonial S., Vesole D.H., Philip S., Gangatharan S., DruzdSitek A., Walewski J., Corso A., Cocito F., Vekemans M.C.M., Atilla E., Beksac M., Leleu X., Davila J., Badros A., Aneja E., Abildgaard N., Kastiris E., Fantl D., Schutz N., Pika T., Butrym A., OlszewskaSzopa M., UsnarskaZubkiewicz L., Usmani S.Z., Nahi H., Chim C.S., Shustik C., Madry K., Lentzsch S., Swiderska A., Helbig G., GuzickaKazimierczak R., Lendvai N., Waage A., Andersen K.T., Murakami H., Zweegman S., Castillo J J: Central nervous system involvement by multiple myeloma: A multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. *Am J Hematol*, 91: 575-580 (2016)

35. Kaiafa G, Chalvatzi K, Diamantidis M D, Voulgaridou V, Kostopoulos I, Kalogera-Fountzila A, Koletsa T, Bougatsa V, Archonti A, Perifanis V: Acute vision loss revealing central nervous system aggressive myelomatosis. *J Neurol*, 259: 2749-2751 (2012)
36. Katodritou E., Terpos E., Kastritis E., Delimpasis S., Symeonidis A.S., Repousis P., Kyrtsionis M.C., Vadikolia C., Michalis E., Polychronidou G., Michael M., Papadaki S., Papathanasiou M., Kokoviadou K., Kioumi A., Vlachaki E., Hadjiaggelidou C., Kouraklis A., Patsias I., Gavriatopoulou M., Kotsopoulou M., Verrou E., Gastari V., Christoulas D., Giannopoulou E., Pouli A., Konstantinidou P., Anagnostopoulos A., Dimopoulos M A: Lack of survival improvement with novel anti-myeloma agents for patients with multiple myeloma and central nervous system involvement: the Greek Myeloma Study Group experience. *Ann Hematol*, 94: 2033-2042 (2015)
37. Kuehl W M, Bergsagel P L: Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. *J Clin Invest*, 122: 3456-3463 (2012)
38. Lee D, Kalff A, Low M, Gangatharan S, Ho P, Bajel A, Ritchie D, Grigg A, Spencer A: Central nervous system multiple myeloma--potential roles for intrathecal therapy and measurement of cerebrospinal fluid light chains. *Br J Haemato*, 162: 371-375 (2013)
39. Liu J., Jia H., Yang Y., Dai W., Su X., Zhao G: Cerebrospinal fluid cytology and clinical analysis of 34 cases with leptomeningeal carcinomatosis. *J Int Med Res*, 37: 1913-1920 (2009)
40. Lorscheid R B, Hsi E D, Dogan A, Fend F: Plasma cell myeloma and related neoplasms. *Am J Clin Pathol*, 136: 168-182 (2011)
41. Majd N., Wei X., Demopoulos A., Hormigo A., Chari A: Characterization of central nervous system multiple myeloma in the era of novel therapies. *Leuk Lymphoma*, 57: 1709-1713 (2016)
42. Marchesi F, Masi S, Summa V, Gumenyuk S, Merola R, Orlandi G, Cigliana G, Palombi F, Pisani F, Romano A, Spadea A, Papa E, Canfora M, De Bellis F, Conti L, Mengarelli A, Cordone I: Flow cytometry characterization in central nervous system and pleural effusion multiple myeloma infiltration: an Italian national cancer institute experience. *Br J Haematology*, 172: 980-982 (2016)
43. Moore-Maxwell C A, Datto M B, Hulette C M: Chemotherapy-induced toxic leukoencephalopathy causes a wide range of symptoms: a series of four autopsies. *Mod Pathol*, 17: 241-247 (2004)
44. Moreau P, Attal M, Facon T: Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*, 125: 3076-3084 (2015)
45. Morita S., Iida S., Mine S., Hagiwara S: Clinicopathological analysis of multiple myeloma with central nervous system involvement. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 15: e246 (2015.)

46. Mourad A R, Kharfan-Dabaja M A, Benson K, Moscinski L C, Baz R C: Leptomeningeal myeloma as the sole manifestation of relapse: an unusual presentation. *Am J Med Sci*, 339: 81-82 (2010)
47. Mussetti A, Dalto S, Montefusco V: Effective treatment of pomalidomide in central nervous system myelomatosis. *Leuk Lymphoma*, 54: 864-866 (2013)
48. Nahi H, Svedmyr E, Lerner R: Bendamustine in combination with high-dose radiotherapy and thalidomide is effective in treatment of multiple myeloma with central nervous system involvement. *Eur J Haemato*, 92: 454-455 (2014)
49. Nieuwenhuizen L, Biesma D H: Central nervous system myelomatosis: review of the literature. *Eur J Haematol*, 80: 1-9 (2008)
50. Oriol A: Multiple myeloma with extramedullary disease. *Adv Ther*, 28: 1-6 (2011)
51. Paludo J., Painuly U., Kumar S., Gonsalves W.I., Rajkumar V., Buadi F., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Kyle R.A., Mauermann M.L., McCurdy A., Dingli D., Go R.S., Hayman S.R., Leung N., Lust J.A., Lin Y., Gertz M.A., Kapoor P: Myelomatous Involvement of the Central Nervous System. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 16: 644-654 (2016)
52. Pasa S, Altintas A, Cil T, Ustun C, Bayan K, Danis R, Urakci Z, Tuzun Y, Ayyildiz O: Two cases of bacterial meningitis accompanied by thalidomide therapy in patients with multiple myeloma: is thalidomide associated with bacterial meningitis? *Int J Infect Dis*, 13: e19-22 (2009)
53. Pauls S, Fischer A, Brambs H, Fetscher S, Hoche W, Bommer M: Use of magnetic resonance imaging to detect neoplastic meningitis: limited use in leukemia and lymphoma but convincing results in solid tumors. *Eur J Radiol*, 81: 974-978 (2012)
54. Pika T, Bacovsky J, Vaverka M, Hrbek J, Hubacek J, Spurna D, Scudla V: Unusual manifestation of multiple myeloma: focal affection of central nervous system in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 153: 271-273 (2009)
55. Pirrotta M T, Gozzetti A, Cerase A, Bucalossi A, Bocchia M, Defina M, Lauria F: Unusual discordant responses in two multiple myeloma patients during bortezomib treatment. *Onkologie*, 31: 45-47 (2008)
56. Qu X, Chen L, Qiu H, Lu H, Wu H, Qiu H, Liu P, Guo R, Li J: Extramedullary manifestation in multiple myeloma bears high incidence of poor cytogenetic aberration and novel agents resistance. *BioMed Res Int*, 2015: 787809 (2015)
57. Raanani P, Shpilberg O, Ben-Bassat I: Extramedullary disease and targeted therapies for hematological malignancies--is the association real? *Ann Oncol*, 18: 7-12 (2007)
58. Rajkumar S V: Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015: 272-278 (2015)

59. Richards T.A., Shah J., Horowitz S., Shah R., Comer J., Yu J., Feng L., Sevin A., Dabaja B., Pinnix C., Milgrom S., Reed V., Manasanch E., Thomas S., Shah N., Qazilbash M.H., Atmar J., Mullen E., Lee H., Wang M., Alexanian R., Orłowski R., Weber D M: Characteristics of Myeloma (MM) Patients (pts) with Central Nervous System (CNS) Involvement. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 15: e117-e118 (2015.)
60. Riley J M, Russo J K, Shipp A, Alsharif M, Jenrette J M: Central nervous system myelomatosis with optic neuropathy and intramedullary spinal cord compression responding to radiation therapy. *Jpn J Radiol*, 29: 513-516 (2011)
61. Rollig C, Knop S, Bornhauser M: Multiple myeloma. *Lancet*, 385: 2197-2208 (2015)
62. Schluterman K O, Fassas A B, Van Hemert R L, Harik S I: Multiple myeloma invasion of the central nervous system. *Arch Neurol.*, 61: 1423-1429 (2004)
63. Sher T, Miller K C, Deeb G, Lee K, Chanan-Khan A: Plasma cell leukaemia and other aggressive plasma cell malignancies. *Br J Haematol*, 150: 418-427 (2010)
64. Sobol U, Stiff P: Neurologic aspects of plasma cell disorders. *Handb Clin Neurol*, 120: 1083-1099 (2014)
65. Srivastava R, Murphy M J, Jeffery J: Cerebrospinal fluid: the role of biochemical analysis. *Br J Hosp Med (Lond)*, 69: 218-221 (2008)
66. Subira D, Simo M, Illan J, Serrano C, Castanon S, Gonzalo R, Granizo J J, Martinez-Garcia M, Navarro M, Pardo J, Bruna J: Diagnostic and prognostic significance of flow cytometry immunophenotyping in patients with leptomeningeal carcinomatosis. *Clin Exp Metastasis*, 32: 383-391 (2015)
67. Touzeau C, Moreau P: How I treat extramedullary myeloma. *Blood*, 127: 971-976 (2016)
68. Veinstein A, Brizard A, Randriamalala E, Babin P, Preud'homme J L, Guilhot F: Central nervous system relapses after autologous stem cell transplantation for myeloma. Report of two cases. *Hematol Cell Ther.*, 39: 327-330 (1997)
69. Velasco R, Petit J, Llatjos R, Juan A, Bruna J: Can leptomeningeal myelomatosis be predicted in patients with IgD multiple myeloma? *J Clin Neurosci*, 17: 1071-1072 (2010)
70. Vokaer M, Zegers de Beyl D, Bier J C: Multiple myeloma presenting with acute disseminated encephalomyelitis: causal or chance link? *Neurology*, 68: 1873-4; author reply 1874 (2007)
71. Wang X, Li Y, Yan X: Efficacy and Safety of Novel Agent-Based Therapies for Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*, 2016: 6848902 (2016)
72. Weinstock M, Ghobrial I M: Extramedullary multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 54: 1135-1141 (2013)

73. Yellu M R, Engel J M, Ghose A, Onitilo A A: Overview of recent trends in diagnosis and management of leptomeningeal multiple myeloma. *Hematol Oncol*, 34: 2-8 (2016)
74. Yutaka H, Mariko Y, Shinichiro O, Kunihiro M, Yusuke T, Yasuo I: Thalidomide for the treatment of leptomeningeal multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 76: 358-359 (2006)
75. Zou Y, Sheng Z, Lu H, Yu J: Continuous treatment with new agents for newly diagnosed multiple myeloma. *Anticancer Drugs*, 24: 527-533 (2013)
76. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist U, Salomo M, Bos G M J, Levin M, Visser-Wisselaar H, Hansson M, van der Velden, Annette W G., Deenik W, Gruber A, Coenen J L L M, Plesner T, Klein S K, Tanis B C, Szatkowski D L, Brouwer R E, Westerman M, Leys M R B L, Sinnige H A M, Haukas E, van der Hem K G, Durian M F, Mattijssen E V J M, van de Donk, Niels W C J., Stevens-Kroef M J P L, Sonneveld P, Waage A: Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood*, 127: 1109-1116 (2016)

III. Anhang

Tabelle 6: Übersicht über das ausgewertete Patientenkollektiv. Übersetzt mit Genehmigung nach (Bommer M. et al. 2018), Copyright © 2018 Karger Publishers, Basel, Switzerland. Die Patienten 1 bis 15 stammen aus der Klinik für Innere Medizin III der Universitätsklinik Ulm, Patient 16 (mit # markiert) stammt aus der Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Infektiologie der Alb-Fils-Klinik in Göppingen. BWS = Brustwirbelsäule; CD = Cluster of Differentiation; ED = Erstdiagnose; FCM = Durchflusszytometrie; HWS = Halswirbelsäule; Ig = Immunglobulin; LMM = Leptomeningeale Myelomatose; n.d. = not determined = nicht ermittelt; RF = Raumforderung; SWK = Sakralwirbelkörper.

Patienten Nr. 1-16	Alter	Geschlecht	Stadium	Immunglobulin (Ig): Schwere Kette	Immunglobulin (Ig): Leichte Ketten	Zytogenetische Veränderungen	Radiologische Befunde	Symptomatik	Weitere extramedulläre Manifestationen	Überleben (in Tagen)	Diagnose- Stellung bis ED der LMM (in Tagen)	Zell- Zahl /μl	FCM- Befund
1	56	m	III A	IgD	Kappa	t (11;14)	Multiple intrazerebrale RF beidseits	Schwäche linker Arm	nein	69	172	43	CD38+, CD138+ Kappa
2	59	m	III A	IgA	Lambda	t (4;14)	n.d.	Neuropathie, Pos. Babinski	nein	1223	1068	3	CD38+, CD138+
3	42	w	III B	n.d.	n.d.	n.d.	RF N. facialis rechts	Paraparese	nein	223	142	6	CD38+, Kappa
4	60	w	III A	IgG	Kappa	del (13q14) del (17p13)	RF SWK 1, Cauda equina	Radikuläre Schmerzen, Parese beide Beine	nein	50	344	1333	CD 38+, CD138+ Kappa, CD56+
5	74	w	III A	IgG	Kappa	t (11;14)	Meningeales Enhancement	Konfusion, Schwäche	nein	95	1977	12	CD38+, CD138+ Kappa
6	59	m	III B	IgG	Lambda	t (4;14)	Subduralblutung	Vigilanz- minderung	nein	7	357	8	n.d.

7	51	w	III B	keine	Lambda	n.d.	n.d.	Parese rechter Arm, Doppelbilder, Hypästhesie N.max.	nein	40	463	24	CD38+, CD138+ Lambda
8	65	m	III A	IgG	Kappa	n.d.	RF Tentorium, meningeales Enhancement	Nausea, Hoden- schwellung	Hoden	52	1308	200	CD38+, CD138+ Kappa
9	64	m	III A	IgG	Lambda	n.d.	Frontale RF (hyperintens in T2)	Aphasie	n.d.	35	3357	1	CD38+, CD138+ Lambda
10	68	m	III A	IgG	Kappa	n.d.	n.d.	Übelkeit, Erbrechen	Leber	n.d.	1186	6	CD38+, CD138+ Kappa
11	52	w	IIIA	IgG	Kappa	del13q1 del17p1 t(11;14)	RF intradural BWS & HWS	Querschnitt L1, Paraparese	Magen	318	69	20	n.d.
12	61	m	IIIB	IgG	Lambda	normal	Keine radiologischen Auffälligkeiten	Geistiger Verwirrtheit, Bewusstseins- törung	nein	663	89	23	n.d.
13	66	m	III A	IgG	Kappa	n.d.	Kortikale Arrosion HWK2, Weichteil-RF intraspinal S2	Cauda equina- Syndrom	nein	404	906	22	CD138+ CD38+

14	71	w	III B	keine	Lambda	n.d.	Multiple RF infra-/ supratentoriell	Recurrans- Parese bds, Notfall- Tracheotomie	nein	4	405	n.d.	CD138+ CD38+, Lambda CD56+
15	59	w	III A	IgA	Kappa	t(8;14) +1q25	Hydrozephalus malresorptivus, RF Foramen monroi, Signalalteratio n Schädelkalotte, unspezifische Gliose	Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen	Kieferhöhle, linker Mm.Pterygoidei	229	883	24	CD138+ CD38+, CD56+ Kappa
16#	76	w	IIIB	IgG	Kappa	n.d.	n.d.	Hochgradige Schlaffe Tetraparese, proximal betont	nein	n.d.	943	n.d.	CD138+

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Lea Sophie Keim

Geburtsdatum und -ort: 1991 in Göppingen

Postanschrift und persönliche Angaben aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Ausbildung und beruflicher Werdegang:

01/2021- heute: Assistenzärztin Gastroenterologie Klinikum Dortmund

Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin

03/2020- 12/2020 Profisport-Pause (Triathlon)

11/2018- 03/2020 Arbeit als Medical Communication Specialist bei Medizin-

Welten-services in Stuttgart

2011/12- 05/2018: Studium der Humanmedizin

2013: Erstes Staatsexamen der Humanmedizin

2016: Zweites Staatsexamen der Humanmedizin

05/2017- 04/2018: Praktisches Jahr (Alb-Fils-Klinik Göppingen)

05/2018: Drittes Staatsexamen

der Humanmedizin mit erfolgreicher Approbation

2002- 2011:

Besuch des Freihof-Gymnasiums in Göppingen mit Abitur 2011