Markus Sebastian Wennmann

Dr. med.

Analyse von Ganzkörper-Magnetresonanztomographie-Bildgebungen bei Monoklonalen Plasmazellerkrankungen: 3D-Volumetrie-basierte Magnetresonanztomographie-Biomarker zur Verbesserung der Risikostratifizierung von Patienten mit Smoldering Multiple Myeloma

Fach/ Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Marc-André Weber, M.Sc.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Verbesserung der Risikostratifizierung von Smoldering Multiple Myeloma Patienten. Hierzu sollten neue, Volumetrie-basierte Biomarker aus Ganzkörper-Magnetresonanztomographie-Bildgebungen erhoben werden. Im Folgenden sollte der beste Biomarker zur Risikostratifizierung bestimmt werden, und dieser mit dem aktuellen Biomarker der International Myeloma Working Group sowie anderen Biomarkern aus der Literatur hinsichtlich 2-Jahres-Progressionsrate, Sensitivität und Falsch-Positiv-Rate verglichen werden.

In dieser Arbeit wurden Volumenmessungen von fokalen Läsionen bei Smoldering Multiple Myeloma Patienten sowie die Berechnung der beiden neuen, Volumetrie-basierten Biomarker „Gesamttumorvolumen“ und „speed of growth“ etabliert. Hierzu wurden bei 63 Patienten insgesamt 161 fokale Läsionen in 220 Ganzkörper-Magnetresonanztomographie-Bildgebungen detektiert und 543 Segmentationen erstellt.

Es wurde gezeigt, dass sowohl das „Gesamttumorvolumen“ als auch die „speed of growth“ signifikant mit dem Progressionsrisiko korrelieren.

Sowohl für „Gesamttumorvolumen“ und „speed of growth“, als auch für die nicht Volumetrie-basierten Magnetresonanztomographie-Biomarker Anzahl fokaler Läsionen und Veränderung der Anzahl fokaler Läsionen pro Zeit wurden Grenzwerte für die Isolation einer Hochrisikogruppe nach der Forderung der International Myeloma Working Group bestimmt, um eine Hochrisikogruppe zu isolieren, von denen 80% innerhalb von 2 Jahren einen Progress zum symptomatischen Multiplen Myelom erleiden. Im nächsten Schritt wurden die

Risikostratifizierungen der in dieser Studie ermittelten Biomarker sowie des aktuellen Magnetresonanztomographie-Kriteriums „mehr als eine fokale Läsion“ der International Myeloma Working Group verglichen. Hier schneidet die „speed of growth“ von den besagten Parametern am besten ab. Dieser Parameter übertrifft bei Anwendung des Grenzwertes $114\text{mm}^3/\text{Monat}$ mit 82,5%iger 2-Jahres-Progressionsrate die Forderung der International Myeloma Working Group und erkennt mit einer Sensitivität von 63,2% mit Abstand am meisten Patienten, die in den nächsten 2 Jahren einen Progress erleiden werden. Weiterhin zeigt es mit nur 8,7% eine niedrige Falsch-Positiv-Rate. Auch jenseits der Bestimmung eines konkreten Grenzwertes wurde durch den Vergleich der Biomarker mittels Harrell's c-Index gezeigt, dass die „speed of growth“ die beste prognostische Diskriminanz besitzt.

Auch beim Vergleich mit anderen Bildgebungsbiomarkern aus der Literatur wie „radiological progressive disease“, Risikostratifizierung mittels Dynamic Contrast Enhancement-Magnetresonanztomographie oder Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie zeigte sich die „speed of growth“ mit dem Erreichen der 80% 2-Jahres-Progressionsrate in der Hochrisikogruppe sowie seiner hohen Sensitivität überlegen.

Beim Vergleich mit den aktuellen Nicht-Bildgebungs-Biomarkern der International Myeloma Working Group „Bone marrow plasma cells“ $\geq 60\%$ sowie „serum free light chain ratio“ ≥ 100 konnte verdeutlicht werden, welchen großen Einfluss die „speed of growth“ mit seiner hohen Sensitivität insgesamt an der Detektion der vor einem Progress stehenden Patienten hat. Da die hier für die 80%ige 2-Jahres-Progressionsrate ermittelten „speed of growth“ Grenzwerte nur anhand von 53 Patienten ermittelt wurden, sollten diese vor der klinischen Einführung mit einem größeren Patientenkollektiv präzisiert beziehungsweise validiert werden.

Das Überschreiten des „speed of growth“ Grenzwertes $114\text{mm}^3/\text{Monat}$ war auch in der multivariaten Analyse ein signifikanter Risikofaktor, wenn man für das initiale Gesamttumorvolumen oder das initiale M-Protein korrigierte. In der multivariaten Analyse zeigte sich ebenfalls, dass die „speed of growth“ unabhängig davon, ob es nur durch das Wachstum bereits bestehender Läsionen oder auch durch das Hinzukommen neuer Läsionen entsteht, ein signifikanter Risikofaktor ist.

Laut den in dieser Studie erhobenen Daten eignet sich die „speed of growth“ von allen getesteten Magnetresonanztomographie-Biomarkern sowie den in der Literatur beschriebenen Biomarkern am besten zur Risikostratifizierung von Smoldering Multiple Myeloma Patienten. Die Ergebnisse sollten in einer größeren prospektiven Studie validiert sowie der Grenzwert für den klinischen Gebrauch präzisiert werden.