

Judith Ritsch

Dr. med.

## **Prognostische Bedeutung der Mikrozirkulationsanalyse durch dynamische, kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie bei monoklonalen Plasmazellerkrankungen**

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Delorme

Monoklonale Plasmazellerkrankungen sind eine heterogene Erkrankungsgruppe mit transformierten Plasmazellen, die vorwiegend im Knochenmark proliferieren. Die Prognose der verschiedenen Stadien unterscheidet sich deutlich, Risikofaktoren werden derzeit kontrovers diskutiert, Therapieoptionen sind vielfältig und Therapieindikationen nicht eindeutig. Aktuell wird erst beim Auftreten von Symptomen bzw. eines Endorganschadens gemäß den Kriterien der IMWG eine Behandlung begonnen, da ein Vorteil einer Therapie in frühen Stadien bisher nicht gezeigt werden konnte. In den letzten Jahren haben sich neue Therapiemöglichkeiten in Form von Novel Agents etabliert, die unter anderem die Angiogenese beeinflussen, die ein wichtiger Bestandteil der Pathogenese maligner Neoplasien ist. Die DCE-MRT bietet die Möglichkeit, die Perfusion eines Gewebes nicht-invasiv zu erfassen. Beim MM haben Vorarbeiten eine Korrelation histologischer Kapillardichte mit DCE-MRT-Parametern ergeben sowie eine signifikante Erhöhung dieser Parameter gegenüber gesunden Kontrollen. Ziel der vorliegenden Studie war die Analyse der prognostischen Aussagekraft der DCE-MRT-Parameter durch die Korrelation gesteigerter Parameter mit steigenden Stadien, bereits etablierten Prognosefaktoren und dem OS und PFS.

Hierzu wurden in einer prospektiven Arbeit 33 gesunde Kontrollen und 289 Patienten in allen drei Krankheitsstadien über sieben Jahre verfolgt und untersucht. Nach einer DCE-MRT zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung wurde bei 121 Patienten eine zweite DCE-MRT im Verlauf durchgeführt. Die Patientencharakteristika entsprachen denen, die in der Literatur als typisch für monoklonale Plasmazellerkrankungen beschrieben werden. Die DCE-MRT-Parameter *Amplitude A* und *Austauschratenkonstante  $k_{ep}$*  wurden nach einem Modell von Brix et al. berechnet. Zusätzlich wurde die räumliche Verteilung der Kontrastmittelaufnahme in diffuse, fokale, gemischte und physiologische Perfusionsmuster kategorisiert. Ein Vorzeichen-Rang-Test nach Wilcoxon verglich die Parameter der verschiedenen Stadien. Die Korrelation zwischen den DCE-MRT-Parametern und bekannten klinischen Prognosefaktoren wurde mittels Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Univariate und multivariate Cox-Modelle analysierten den Zusammenhang zwischen dem OS bzw. PFS und den DCE-MRT-Parametern. Das OS wurde nur bei Patienten mit MM erhoben, da in frühen Stadien wenig Patienten verstarben.

Die Analysen ergaben jeweils signifikante Unterschiede zwischen den drei Stadien monoklonaler Plasmazellerkrankungen. Nach systemischer Therapie zeigte sich kein Unterschied mehr zur Kontrollgruppe, ebenso konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem frühesten Stadium monoklonaler Plasmazellerkrankungen, der MGUS und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Korrelation der  $k_{ep}$ -Werten der MGUS unterschied

sich ebenfalls nicht mehr von denen der therapierten Patienten. Das Perfusionsmuster zeigte keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Stadien. Die Korrelation der *Amplitude A* und der *Austauschratenkonstante  $k_{ep}$*  mit den Prognosefaktoren  $\beta_2$ -Mikroglobulin, Albumin, zytogenetischen Aberrationen, LDH, Hb, Immunoparese und dem Alter war mit Ausnahme der LDH und *A* sowie  $k_{ep}$  jeweils signifikant. Die Korrelation von *A*,  $k_{ep}$  und dem Perfusionsmuster mit dem OS und PFS beim MM zeigte keinen signifikanten Zusammenhang. Bei Patienten mit MGUS und sMM korrelierte nur die *Amplitude A* mit dem PFS.

Diese Arbeit zeigt, dass anhand der Perfusionsanalyse mittels DCE-MRT Aussagen zur Prognose unterstützt werden können. Die große Anzahl der untersuchten Patienten und das prospektive Design sind wichtige Vorteile dieser Studie, während die mathematischen Modelle zur Berechnung der DCE-MRT-Parameter vereinfachend sind und damit eine mögliche Fehlerquelle darstellen. Der Vergleich verschiedener Stadien der Erkrankung zeigt die Möglichkeit der DCE-MRT, prognostisch ungünstige von günstigen Stadien und Erkrankte von Gesunden zu unterscheiden. Zusätzlich bietet sich die Möglichkeit, Regeneration darzustellen. Das Perfusionsmuster erlaubt keine eindeutige Unterscheidung der Stadien. Die Korrelation mit bereits anerkannten Prognosefaktoren unterstreicht die prognostische Aussagekraft der DCE-MRT. Die Zusammenhänge zwischen dem OS und PFS und den DCE-MRT-Parametern der symptomatischen Patienten sind uneinheitlich. Erklärbar sind diese Unterschiede durch die multifaktorielle Ätiologie der Angiogenese, die insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien zum Tragen kommt. Der signifikante Zusammenhang zwischen der *Amplitude A* und dem PFS beim MGUS und sMM untermauert dies. Die  $k_{ep}$  scheint wie in Vorarbeiten eine niedrigere Validität aufzuweisen als *A*, wohl zumindest teilweise wegen der komplizierteren Berechnung, wodurch bereits kleine Messfehler in den MRT-Quelldaten zu relevanten Abweichungen im Resultat führen können. Klinische Einsatzmöglichkeiten der DCE-MRT liegen in der Identifizierung von Risikopatienten mit MGUS, der Abgrenzung der MM-bedingten Osteoporose von der Osteoporose anderer Genese, der Auffindung besonders aktiver Myelomherde und in der Therapiekontrolle von antiangiogen wirksamen Novel Agents.

Somit bietet die DCE-MRT einen deutlichen prognostischen Vorteil in der Betreuung früher Stadien und scheint auch Potential bei fortgeschrittenen Stadien zu haben.