

Simone Christine Brandelik

Dr. med.

Erfassung der Tumorlast und Korrelation mit krankheitstypischen Parametern und Prognose bei Patienten mit Multiplem Myelom und einem fokalen Befallsmuster in der Ganzkörper-Magnetresonanztomographie

Fach: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Marc-André Weber

Das Multiple Myelom ist eine monoklonale Plasmazellerkrankung, die üblicherweise ihren Ursprung im Knochenmark nimmt. Aufgrund der prognostischen Wertigkeit der myelomassoziierten fokalen Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT) wurden diese im Jahr 2014 in die diagnostischen Kriterien des Multiplen Myeloms aufgenommen.

Studien unternahmen verschiedene Ansätze der Tumorlastbestimmung in der MRT und erhielten bei der Korrelation der erfassten Tumorlast mit krankheitstypischen Parametern und Prognose einander uneinheitliche Ergebnisse.

Das Vorhaben dieser Arbeit war es, die Tumorlast anhand einer manuellen Segmentierung von fokalen Läsionen möglichst genau zu erfassen und mit krankheitstypischen Parametern in Serum und Knochenmark sowie mit dem Gesamtüberleben zu korrelieren. Da die manuelle Segmentierung nicht ubiquitär verfügbar und zudem sehr zeitaufwendig ist, sollte als Alternative zusätzlich die Bestimmung des längsten Durchmessers evaluiert werden.

Insgesamt wurden in den Ganzkörper-MRT-Untersuchungen bei 52 Patienten 700 fokale Läsionen detektiert und ausgewertet. Die statistische Analyse umfasste unter anderem Korrelationsanalysen nach Spearman, *Cox Proportional Hazards* Modelle, die *Maximally Selected Log-Rank Statistic*, gemischte lineare Regressionsmodelle und die Übereinstimmungsanalyse nach Bland-Altman.

Weder das segmentierte Gesamttumorvolumen noch die Gesamtanzahl an fokalen Läsionen korrelierten signifikant mit den krankheitstypischen Parametern oder dem Gesamtüberleben.

Die Ergebnisse der Korrelationen der Tumorlast mit den krankheitstypischen Parametern und der Prognose in dieser Arbeit schließen sich der heterogenen Studienlage an. Es ergibt sich die Überlegung, ob die MR-morphologisch erfassbare Tumorlast in Form der Masse der

myelomtypischen Veränderungen auch der klinisch relevanten aktiven Tumorlast entspricht oder ob andere Faktoren wie die Verteilung der monoklonalen Plasmazellen, (Zyto)Genetik, Stoffwechsel und das *microenvironment* des Knochenmarks entscheidenden Einfluss haben.

Eine ausschlaggebende Beeinflussung der durch das segmentierte Gesamttumorvolumen und auch die Gesamtanzahl an fokalen Läsionen nicht erfassten, diffus vorliegenden Myelomzellen ist denkbar, zum einen aufgrund der Schwierigkeit der sicheren Unterscheidung zwischen einem diffus infiltrierten und aktiven Knochenmark, zum anderen durch eine MR-morphologisch nicht abgrenzbare diffuse Infiltration. Die genetische inter- und intraindividuelle Heterogenität von Plasmazellklonen beeinflusst ihre Malignität und damit auch ihre Aktivität. Die morphologische MRT kann diese Charakteristiken nicht darstellen. Hier ergibt sich Potenzial für die funktionellen Bildgebungsmethoden der MRT sowie die Positronenemissionstomographie, für die bereits Zusammenhänge mit der Krankheitsaktivität, einigen krankheitstypischen Parametern und der Prognose gezeigt wurden und deren Wertigkeit in der Bestimmung der Tumorlast in Kombination mit der morphologischen MRT weiter untersucht werden sollte.

Limitationen der Analyse des Zusammenhangs zwischen Tumorlast und krankheitstypischen Parametern sowie Prognose umfassen Größe, Selektion und Behandlungsstatus der Patientenkohorte samt überwiegend im Normbereich liegenden klinischen Parametern.

Bei der Betrachtung der Methoden zur Erfassung der Tumorlast, zeigte der längste Durchmesser einen starken Zusammenhang mit dem segmentierten Volumen. Für kugelige fokale Läsionen war dieser noch etwas stärker als für nicht-kugelige. Zur Evaluation des längsten Durchmessers als Alternative zur Volumetrie erfolgte eine Übereinstimmungsanalyse zwischen dem segmentierten Volumen und einem anhand der Formel für eine Kugel mit dem längsten Durchmesser berechneten Volumen. Beide Messmethoden können als gleichwertig betrachtet werden, sollten (bei Berechnung des segmentierten Volumens aus dem berechneten Volumen) eine Abweichung von $+0,9 \text{ cm}^3$ bis $-4,6 \text{ cm}^3$ bei kleinen fokalen Läsionen ($< 6 \text{ cm}^3$) und eine Abweichung von $+160 \text{ cm}^3$ bis -111 cm^3 bei großen fokalen Läsionen ($\geq 6 \text{ cm}^3$) als klinisch irrelevant betrachtet werden.

Aufgrund der Aufnahme des Auftretens von mehr als einer fokalen Läsion mit einem Durchmesser ab 5 mm in die diagnostischen Kriterien und der prognostischen Relevanz von mehr als sieben fokalen Läsionen bei Patienten mit Multiplem Myelom, sind diese Abweichungen jedoch als klinisch relevant zu betrachten.

Limitationen der Analyse der Erfassung der Tumorlast betreffen die vor der Arbeit festgelegte Rundung des segmentierten Volumens auf ganze cm^3 , die Schichtdicke der MRT-Untersuchungen, mögliche softwarespezifische Ungenauigkeiten und eine fehlende Untersuchung der Intra- und Interobserver-Übereinstimmung.

Bei 90 Prozent nicht-kugeligen fokalen Läsionen ist eine unzureichende Beschreibung des Volumens der meisten fokalen Läsionen durch die Kugelformel als ein herausragender Grund für die Abweichungen zwischen den segmentierten und berechneten Volumina zu sehen. Ellipsoide zeigten in einer Studie zu einer anderen Tumorentität eine bessere Übereinstimmung mit der Volumetrie als die Kugelformel und sind aufgrund ihrer Berechnung aus zwei bzw. drei einfachen Durchmessern als Alternative zu evaluieren. Bei jedoch zunehmender Verfügbarkeit und Weiterentwicklung von Software für die im Vergleich zur manuellen Segmentierung weniger aufwendige semiautomatische oder automatische Volumetrie, ist eine Evaluation entsprechender Software in weiterführenden Studien zu Tumorlast und klinischen Parametern beim Multiplen Myelom sinnvoll.