

Jonathan Philipp Groß

Dr. med.

Retrospektive Analyse der prognostischen Bedeutung des Körperfettanteils gemessen in der Ganzkörper-Computertomographie bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom und Korrelation mit klinischen und demographischen Parametern

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jens Hillengaß

Das Multiple Myelom ist eine maligne Plasmazellerkrankung, welche mithilfe verschiedener Therapiestrategien behandelt, jedoch noch nicht geheilt werden kann. Bisher sind einige unbeeinflussbare prognostische Parameter wie z.B. eine ungünstige Zytogenetik oder eine hohe Tumormasse reflektiert durch das Stadium im International Staging System bekannt. Übergewicht und Adipositas sind weiterhin eine weitverbreitete Epidemie mit 1,9 Mrd. betroffenen Erwachsenen weltweit im Jahr 2016 bei steigender Tendenz. Neben diversen anderen Erkrankungen wie erhöhtem arteriellem Blutdruck oder erhöhter Glukosekonzentration im Blut ist Adipositas auch ein nachgewiesener Risikofaktor für viele maligne Tumoren. Auch für das Multiple Myelom weisen Studien nach, dass ein erhöhter Body Mass Index mit einer erhöhten Inzidenz und Mortalität assoziiert ist.

Der Body Mass Index ist jedoch ein umstrittenes Maß für Adipositas, da er oft nicht die wahre Körperfettverteilung und besonders das metabolisch hochaktive, viszerale Fettgewebe realitätsgetreu widerspiegelt. Eine Korrelation der Körperfettzusammensetzung mit der Krankheitsaktivität, den unerwünschten Ereignissen und dem Therapieansprechen von Patienten mit Multiplem Myelom wurde bisher noch nicht näher untersucht. Ziel dieser Arbeit war somit die Entwicklung eines neuen prognostischen Parameters mithilfe der Fettgewebsmessung in der Ganzkörper-low dose-Computertomographie und der Nachweis von deren Überlegenheit im Vergleich mit dem Body Mass Index.

Dazu wurde in einer Subanalyse der prospektiven, randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-III-MM5-Studie eine Gruppe von 97 Patienten, welche in der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg behandelt wurden und vor der Induktionstherapie eine Ganzkörper-low dose-Computertomographie erhalten haben, in diese Arbeit eingeschlossen. Die Körperfettzusammensetzung wurde in der Ganzkörper-low dose-Computertomographie unterteilt in die Kompartimente Abdomen, Becken und Oberschenkel und jeweils weiterhin kategorisiert in subkutanes und viszerales Fettgewebe gemessen. Die Parameter wurden jeweils mit den Parametern der Krankheitsaktivität (M-Protein, Plasmazellanzahl im Knochenmark,

Laktatdehydrogenase, CRAB-Kriterien), zytogenetischer Risikofaktoren, unerwünschter Ereignisse und dem Therapieansprechen korreliert.

Eine signifikante reziproke Korrelation wurde zwischen dem abdominellen ($p=0,03$) und dem pelvinen ($p=0,035$) viszeralen Fettgewebe mit dem Therapieansprechen beobachtet. Mithilfe einer multivariaten logistischen Regression wurde weiterhin nachgewiesen, dass der festgestellte Zusammenhang für das abdominelle, viszerale Fettgewebe signifikant bleibt ($p=0,034$) unabhängig vom revised International Staging System (Zusammensetzung aus International Staging System, Zytogenetik und Laktatdehydrogenase) und der Therapiegruppe im Rahmen der MM5-Studie. Der Body Mass Index zeigte keine signifikante Korrelation, weder mit dem Therapieansprechen noch mit der Zytogenetik. Des Weiteren wurde eine signifikante reziproke Korrelation ungünstiger zytogenetischer Parameter mit dem viszeralen Fettgewebe des Abdomens und Beckens gefunden (gain 1q21: $p=0,009$ und $p=0,021$; t(4;14): $p=0,038$ und $p=0,042$). Dieser Zusammenhang erklärt sich am ehesten dadurch, dass die Zytogenetik mit einer aggressiveren Erkrankung einhergeht, welche per se unter anderem durch Entzündungsmediatoren mit einem Verlust an Fettgewebe assoziiert ist. Zwischen dem Hämoglobinwert und sowohl dem abdominellen Gesamtfettgewebe ($p=0,008$) und viszeralen Fettgewebe ($p=0,001$) als auch dem pelvinen, viszeralen Fettgewebe ($p=0,006$) ergab sich eine signifikante Korrelation. Hypothetisch könnte dies auf einen Confounder, das männliche Geschlecht, zurückzuführen sein, da dieser sowohl höhere Hämoglobinwerte als auch physiologisch eine viszeral betonte Fettverteilung aufweist. Hier bedarf es jedoch weiterer Regressionsanalysen an größeren Kollektiven.

Die Arbeit ist limitiert durch die statistischen Möglichkeiten bei einer vergleichsweise kleinen Patientenzahl. Trotz der durchgeführten Regression könnten weitere oder unbekannte Faktoren mögliche Confounder für das Ergebnis sein. Nichtsdestotrotz stellen die Datenerhebung und Patientencharakteristika eine ausgewogene Grundlage dar.

Aufgrund der klinisch relevanten Differenz im Therapieansprechen abhängig vom abdominellen, viszeralen Fettgewebe könnte überschüssiges Fettgewebe in diesem Bereich ein prognostischer Faktor für ein schlechteres Therapieansprechen sein. Weitere Einflüsse in diesem Kontext müssen berücksichtigt werden, wie z.B. die Dosierung der Chemotherapie und der Metabolismus des Körperfettgewebes. Die ausschließliche Korrelation der Fettgewebsparameter zeigt die Limitation des Body Mass Index auf. Die Fettgewebsmessung ist in der Diagnostik aufgrund der Notwendigkeit einer Staging-Computertomographie einfach und ohne weitere Strahlenbelastung durchzuführen. Darüber hinaus wäre Adipositas ein modifizierbarer Risikofaktor, welcher durch eine Lebensstilveränderung und körperliche Bewegung, gegebenenfalls in Myelom-Sportgruppen, beseitigt werden könnte.