

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Sascha Dietrich

Innovative Bildgebung bei der Diagnostik des multiplen Myeloms

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Romans Zukovs

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Roland Fenk

Zweitgutachterin: PD Dr. Alexandra Ljimini

I Zusammenfassung (deutsch)

Die radiologische Diagnostik des multiplen Myeloms (MM) entwickelt sich von der rein anatomischen und strukturellen Bildgebung zu additiver funktioneller und metabolischer Bildgebung. So sind auch Aussagen über die Krankheitsaktivität und somit Prognose möglich. Eine der neuen Bildgebungsmethoden, die wertvolle prognostische Information liefert, ist die ^{18}F -Fluorodesoxyglukose Positronenemissions-/ Computertomographie (^{18}F -FDG-PET/CT). Die Rolle der ^{18}F -FDG-PET/CT ist in der Erstlinientherapie des MM gut untersucht und die prognostischen Parameter für das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) wurden in mehreren Studien reproduziert. Im Unterschied dazu wurde die prognostische Rolle von ^{18}F -FDG-PET/CT bei einem rezidierten MM nur in wenigen Studien untersucht und dabei deutlich variable Schwellenwerte für häufig verwendete PET/CT-Parameter gefunden. Damit gibt es Hinweise für eine prognostische Anwendung von ^{18}F -FDG-PET/CT beim rezidierten MM, methodisch bestehen aber noch zahlreiche Unklarheiten.

In dieser Studie konzentrierten wir uns auf die Bewertung der prognostischen Rolle der ^{18}F -FDG-PET/CT bei rezidiertem MM und verwendeten die prognostischen PET/CT-Parameter, die in den Studien für die Erstliniensituation demonstriert wurden. Unsere retrospektive monozentrische Studie umfasste 36 konsekutive Patienten mit MM, die eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation (SZT) erhalten hatten, mindestens einen Rückfall erlitten und zum Zeitpunkt des Rückfalls mittels ^{18}F -FDG PET/CT untersucht wurden.

Wir fanden einen negativen prognostischen Wert bei der Anzahl fokaler Läsionen (Cut-off von >3 ; medianes OS 3.8 Monate vs. nicht erreicht, $p=0.003$), das SUVmax (cut-off > 4 ; medianes OS 3.9 Monate vs. nicht erreicht, $p=0.014$) und für das Vorhandensein extramedullärer Herde (EMD ja; medianes OS 3.6 Monate vs. nicht erreicht, $p=0.004$). Diese Parameter zeigten auch für das PFS eine prognostische Bedeutung. Die Kombination aus etablierten prognostischen Staging wie ISS-Stadium und zusätzlichen PET/CT-Parametern identifizierte Patienten mit besonders kurzem Überleben (OS 3.7 Monate vs. nicht erreicht, $p<0.001$; PFS 3.6 vs. 11.7 Monate, $p<0.001$) und zeigte damit in unserer Arbeit einen zusätzlichen prognostischen Wert. Die für die ^{18}F -FDG-PET/CT-Parameter oben identifizierten Schwellenwerte entsprachen dabei den Schwellenwerten, wie man sie im Konsens für die Erstliniensituation benutzt. So gelten die Grenzen für SUVmax >4 , nFL >3 und das Vorhandensein von EMD zu allen Zeitpunkten der Erkrankung. Unsere Arbeit liefert dabei wichtige Grundlage für eine Standardisierung des prognostischen Einsatzes von ^{18}F -FDG-PET/CT auch in späten klinischen Situationen. Darüber hinaus ermöglichte die kombinierte Bewertung von PET/CT-Parametern und etablierten klinischen Parametern (ISS) die Identifizierung von Patienten mit einer besonders schlechten Prognose, die möglicherweise von einer aggressiveren Therapie profitieren könnten. Die wichtigste Einschränkung der aktuellen Studie ist die geringe Fallzahl und die intensiv vorbehandelte, heterogene Population. Weitere, idealerweise prospektive, Studien in Rezidivsituation sind für die Standardisierung und breitere Anwendung dieser Methode beim MM notwendig.

II Zusammenfassung (englisch)

The novel radiological methods in multiple myeloma (MM) are moving from anatomical and structural imaging to functional and metabolic imaging with implementations for disease activity and prognosis. One of the imaging modalities yielding a prognostically valuable information is ^{18}F -FDG-PET/CT (fluorodeoxyglucose ^{18}F -positron emission tomography/computed tomography). The role of ^{18}F -FDG PET/CT in the first-line therapy of MM has been well studied and the prognostic parameters for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) have been reproduced in multiple prospective and retrospective studies. In contrast, the few available studies in relapsed MM describe prognostic thresholds for commonly used PET/CT parameters that are significantly higher and more inhomogeneous, than those identified in the first-line setting. This represents a challenge for the prognostic implementation of ^{18}F -FDG-PET/CT in relapsed MM.

In this study, we focused on assessing the prognostic role of ^{18}F -FDG-PET/CT in relapsed MM using the PET/CT-parameters established for the evaluation of MM in the first-line setting. Our retrospective monocentric study included 36 patients with MM who had received autologous or allogeneic stem cell transplantation (SCT), experienced at least one relapse, and underwent ^{18}F -FDG PET/CT at the time of relapse.

For the number of FLs, the prognostic value was demonstrated with a cut-off of > 3 (median OS 3.8 months vs. not reached, $p = 0.003$). Median OS of patients with $\text{SUV}_{\text{max}} \leq 4$ was not reached, while it was 3.9 months in patients with $\text{SUV}_{\text{max}} > 4$ ($p = 0.014$). The presence of EMD was a significant prognostic parameter too, with median OS of 3.6 months versus not reached ($p = 0.004$). These parameters showed prognostic significance for PFS as well. The combination of higher ISS stage and PET/CT parameters identified patients with particularly short OS (3.7 months vs. not reached, $p < 0.001$) and PFS (3.6 vs. 11.7 months $p < 0.001$). This demonstrates an added prognostic value of ^{18}F -FDG-PET/CT to established clinical prognostic parameters. The thresholds used for the PET/CT parameters are consistent with those established for first-line setting. Therefore, $\text{SUV}_{\text{max}} > 4$, $\text{nFL} > 3$ and the presence of EMD identify patients with poor prognosis not only in the first-line setting, but also in relapsed MM. This provides a basis for potential standardisation of the prognostic use of ^{18}F -FDG-PET/CT in late clinical course of MM. Furthermore, the combined evaluation of PET/CT parameters and established clinical parameters (ISS) allowed the identification of patients with a particularly poor prognosis who could potentially benefit from more aggressive therapy. The main limitation of the study is smaller sample size and heavily pre-treated heterogenous population. Additional, ideally prospective studies in relapse situations are necessary for standardisation and wider implementation of this method in MM.

III Abkürzungsverzeichnis

¹⁸F-FDG: *Fluorodeoxyglucose F18*

DWI: *Diffusion-weighted-imaging*

CT: *Computertomographie*

CRD: *Complete response duration*

CR: *Complete remission*

EFS: *Event-free survival*

EMD: *Extramedullary disease, Extramedullary Lesions*

FISH: *Fluorescence in situ hybridization*

FL: *Focal (bone) Lesion*, **nFLs:** *Number of focal (bone) Lesions*

fMRT: *funktionelle Magnetresonanztomographie*

HDT: *High-dose chemotherapy*

IMWG: *International Myeloma Working Group*

ISS: *(Multiple myeloma) International Staging System*

LDH: *Lactate dehydrogenase*

MGUS: *monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz*

MM: *Multiples Myelom, Multiple myeloma*

MRD: *minimal residual disease*

MRT: *Magnetresonanztomographie*

OS: *Overall survival*

PET/CT: *Positronenemissions-/ Computertomographie, Positron emission tomography computed tomography*

PFS: *Progression-free survival*

PR: *Partial remission*

vgPR: *Very good Partial Remission*

R-ISS: *Revised (multiple myeloma) International Staging System*

SCT: *Stem cell transplantation*

SD: *Stable disease*

SE: *Standard error*

SM: *smouldering myeloma*

SUV: *Standardised uptake value*, **SUVmax:** *Maximal standardised uptake value*

SZT: *Stammzelltransplantation*

TTP: *Time to progression*

VOI: *Volume of interest*

IV Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Multiples Myelom.....	1
1.2 Aktuelle Bildgebung bei multiple Myelom	2
1.3 Neue Richtungen und Perspektive bei der Bildgebung bei multiple Myelom.....	2
1.4 Ziele der Arbeit	3
1.5 Ethikvotum.....	4
2. 18F-FDG-PET/CT in relapsed multiple myeloma: Are prognostic thresholds different from first-line therapy? Zukovs R, Antke C, Mamlins E, et al. BMC Med Imaging. 2022 Apr 4;22(1):63.	5
3. Diskussion.....	6
3.1 Zusammenfassung	9
3.2 Hinweise auf weitere Forschungsschwerpunkte.....	9
Literatur- und Quellenverzeichnis.....	10

1. Einleitung

1.1 Multiples Myelom

Das multiple Myelom (MM) ist eine bösartige hämatologische Erkrankung mit entarteten Plasmazellen. Die maligne Plasmazellpopulation vermehrt sich typischerweise im Knochenmark, aber auch ein extramedulläres Wachstumsmuster ist bekannt. Die häufigsten klinischen Symptome der Erkrankung sind Hyperkalziämie, Anämie, Infektionen, lytische Knochenschäden oder Nierenversagen. Nach der Entwicklung und Einführung neuer therapeutischer Methoden hat sich die Prognose dieser Erkrankung in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Dennoch bleibt die Erkrankung für die überwiegende Mehrheit der Patienten unheilbar.^{1,2}

Ein wichtiges Merkmal der Erkrankung ist die Produktion von monoklonalem Protein (M-Protein). Das M-Protein kann aus vollständigen Immunglobulin (Ig)-Molekülen oder nur aus freien Leichtketten (FLC) bestehen. M-Protein kann im Serum durch nephelometrische Messungen und die Eiweiß-Elektrophorese und im Serum und Urin durch Immunfixation nachgewiesen werden. Solange die M-Protein-Konzentration im Blut unter 3 g/dl liegt, weniger als 10 % Plasmazellen im Knochenmark nachweisbar sind und keine Endorganschäden vorliegen, handelt es sich um eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). Liegt die M-Protein-Konzentration im Serum über 3 g/dl und/oder die Plasmazellinfiltration im Knochenmark zwischen 10 und 60 %, aber noch keine Organbeteiligung vor, handelt es sich um ein schwelendes Myelom (smouldering myeloma, SM). MGUS und SM sind Vorstufen des MMs, die nicht behandlungsbedürftig sind. Eine behandlungsbedürftige Erkrankung liegt erst dann vor, wenn Endorganschäden oder Biomarker für diese festgestellt werden. Sie werden als Myelom-definierende Ereignisse bezeichnet und werden aktuell als CRAB-SLiM-Kriterien definiert (Tabelle 1).^{2,3}

Kriterium	Erläuterung
<i>C (Calcium)</i>	Hyperkalzämie: Serum Kalzium >0.25 mmol/L über die obere Normalgrenze oder >2.75 mmol/L
<i>R (Renal)</i>	Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance >2 mg/dL
<i>A (Anemia)</i>	Hämoglobin >2 g/dL unter der unteren Normalgrenze oder Hämoglobin <10 g/dL
<i>B (Bone)</i>	Mindestens eine osteolytische Läsion in Ganzkörper-Röntgen, Ganzkörper-Skelett-CT oder PET/CT
<i>S (Sixty percent)</i>	Infiltration vom Knochenmark mit $\geq 60\%$ klonalen Plasmazellen
<i>Li (Light-chain Index)</i>	Ratio von betroffenen zu nicht betroffenen FLCs >100
<i>M (MRI)</i>	>1 fokale Läsion in MRT (> 5 mm groß)

Tabelle 1. CRAB-SLiM Kriterien³. Definition eines multiplen Myeloms: $\geq 10\%$ klonalen Plasmazellen im Knochenmark oder bioptisch gesichertes extramedulläres Plasmozytom und mindestens ein von CRAB-SLiM Kriterien vorhanden. CT – Computertomographie, MRT – Magnetresonanztomographie. PET/CT – Positronenemissions-/Computertomographie

1.2 Aktuelle Bildgebung bei multiplem Myelom

Der Einsatz radiologischer Methoden zur Erstdiagnose und Verlaufskontrolle sowie zur Beurteilung des Therapieansprechens ist ein integraler Bestandteil der Behandlung des Multiplen Myeloms. In der Vergangenheit war die Ganzkörperradiographie zusammen mit serologischen und klinischen Untersuchungen ein zentraler Bestandteil der Myelomdiagnostik. Heute wird diese Methode durch die Ganzkörper-CT ersetzt. Diese bietet eine deutlich höhere Spezifität und Sensitivität.⁴ Die Untersuchung ist breit verfügbar, schnell, kontrastmittelfrei und kann additiv auch zur Abschätzung des Frakturrisikos oder zur Planung der Strahlentherapie eingesetzt werden. Die Untersuchung ist für die Erstdiagnose und in der Rezidivsituation zugelassen, kann aber nicht zur Beurteilung des Therapieansprechens und der Aktivität der Resterkrankung nach Therapie eingesetzt werden.^{5,6}

Die MRT zeigt eine hohe Sensitivität bei der Beurteilung früherer Knochenschäden. Außerdem ist die MRT sensitiver als CT bei der Beurteilung einer diffusen Knochenmarkbeteiligung.⁷ Mindestens eine Läsion von >5 mm im MRT wäre ein SLiM-Kriterium (Tabelle 1) und damit krankheitsdefinierend. Darüber hinaus ist die MRT die Untersuchung der Wahl bei Verdacht auf Beteiligung des Zentralnervensystems.^{5,6}

Die 18-FDG-PET/CT liefert zusätzlich zu den anatomischen Informationen eine Beurteilung der metabolischen Aktivität der Erkrankung. Eine Wiederholung der Untersuchung nach erfolgter Therapie ermöglicht die Beurteilung des metabolischen Ansprechens und die Abschätzung der prognostisch relevanten metabolischen minimalen Resterkrankung (MRD).^{5,8} Zudem hat die PET/CT eine höhere Sensitivität als die CT-Skelett für die Beurteilung einer extramedullären Beteiligung (EMD). Die Kostenerstattung in Deutschland erfolgt auf Einzelantrag. Die Untersuchung ohne Einzelantrag ist für das asekretorische MM zugelassen.⁹

1.3 Neue Richtungen und Perspektive bei der Bildgebung bei multiplem Myelom

Die Entwicklung der radiologischen Untersuchungen beim MM bewegt sich weg von der traditionellen anatomischen/strukturellen Bildgebung hin zur funktionellen Bildgebung. Die funktionelle Bildgebung kann zusätzliche Informationen über Aspekte wie Therapieansprechen, minimale Resterkrankung und Reversibilität von Endorganschäden liefern. Damit können funktionelle radiologische Methoden zur Identifizierung von Hochrisikopatienten beitragen.⁵

Die Entwicklung der funktionellen MRT beim MM konzentriert sich vor allem auf die Beurteilung des organspezifischen Befalls. Die bisher am häufigsten untersuchte Methode ist die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) des Knochenmarks.^{5,10} Diese kann eine diffuse Infiltration des Knochenmarks darstellen und durch erneute posttherapeutische DWI-Messungen eine

Beurteilung des Therapieansprechens ermöglichen.¹¹ Hier fehlt allerdings noch ein Konsens zur Standardisierung der Untersuchung.⁵ Von großem Interesse ist auch die Beurteilung der Nierenbeteiligung. Eine Nierenbeteiligung liegt bei bis zu 50% der MM-Patienten vor und wirkt sich negativ auf die Prognose der Patienten aus.¹² Multiparametrische funktionelle kontrastmittelfreie MRT-Methoden wurden bereits bei anderen Entitäten eingesetzt, um unter anderem Gewebeoxidation, Durchblutung und Fibrose zu beurteilen.¹³⁻¹⁶ Die Rolle dieser Untersuchungen beim Multiplen Myelom wurde bisher nicht breit untersucht.

¹⁸F-FDG-PET/CT ermöglicht die Beurteilung der metabolischen Krankheitsaktivität. Die metabolische Krankheitsaktivität bei Diagnosestellung und während der Erstlinienbehandlung nach Induktionstherapie und nach Hochdosistherapie ist ein nützlicher Prädiktor für das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS), wie in mehreren prospektiven Studien gezeigt werden konnte.¹⁷⁻²¹ Als prognostisch relevante PET/CT-Parameter haben sich vor allem die Anzahl FDG-avidere ossärer Läsionen, die maximale gemessene metabolische Aktivität (gemessen als SUV - *standardised uptake value*) und die PET-positiv EMD erwiesen. Die Unterdrückung der metabolischen Krankheitsaktivität nach der Therapie und das Erreichen einer negativen MRD konnten als prognostisch günstige Faktoren nachgewiesen werden.¹⁸⁻²² Die prognostische Rolle der PET/CT ist daher vor allem in der Erstlinientherapie sehr gut belegt. Die Datenlage zur prognostischen Rolle dieser Untersuchung in der Rezidivsituation ist sehr begrenzt und stammt aus einzelnen retrospektiven Studien.^{23,24} Der Einsatz der PET/CT zur Beurteilung der MRD und Prognoseeinschätzung zu verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf ist nicht standardisiert und noch keine Routinemethode.⁸

1.4 Ziele der Arbeit

Die radiologischen Methoden bei MM entwickeln sich in Richtung metabolischer und funktioneller Bildgebung. Diese könnten die Identifizierung von Hochrisikopatienten mit besonders schlechter Prognose ermöglichen. Die ¹⁸F-FDG-PET/CT liefert wertvolle prognostische Informationen für PFS und OS beim MM in der Erstlinientherapie. Es fehlen jedoch Daten zum prognostischen Wert der PET/CT in der Rezidivsituation.⁸ Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit die prognostische Rolle der PET/CT in der Rezidivsituation bei MM evaluiert.

Das erste untergeordnete Ziel der Arbeit war hierbei, die Evaluation der prognostischen Bedeutung von ¹⁸F-PET/CT für PFS und OS in der ausgewählten Population mit MM-Rezidiv.

Das zweite untergeordnete Ziel der Arbeit war, die Evaluation der prognostisch relevanten Schwellenwerte von ¹⁸F-PET/CT -Parametern, die in größeren Studien in der Erstlinientherapie eine prognostische Bedeutung gezeigt haben, auch in der Rezidivsituation, um eine mögliche Grundlage für die Standardisierung der Methode in verschiedenen klinischen Situationen zu schaffen.

Das dritte untergeordnete Ziel der Arbeit war es, die etablierten prognostisch relevanten klinischen Parameter mit den Daten der ^{18}F -PET/CT zu kombinieren, um die Identifizierung einer Patientenpopulation mit besonders hohem Risiko zu ermöglichen.

1.5 Ethikvotum

Alle Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit wurden nach den Regeln der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1975 (überarbeitet 2013) durchgeführt. Vor Beginn der Studie wurde die Zustimmung einer Ethikkommission eingeholt. Die Genehmigung wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erteilt (Votum Nr. 2020-906).

2. Publikation

Zukovs R, Antke C, Mamlins E, Sawicki LM, Mohring A, Lopez Y Niedenhoff D, Boquoi A, Kondakci M, Antoch G, Müller HW, Fenk R, Haas R. **18F-FDG-PET/CT in relapsed multiple myeloma: Are prognostic thresholds different from first-line therapy?** BMC Med Imaging. 2022 Apr 4;22(1):63. doi: 10.1186/s12880-022-00788-4. PMID: 35379187; PMCID: PMC8981746.

3. Diskussion

Neue radiologische Methoden beim MM entwickeln sich von der anatomischen und strukturellen Bildgebung hin zur funktionellen Bildgebung mit prognostischen Implikationen. ^{18}F -FDG-PET-CT kann die metabolische Aktivität der Erkrankung beurteilen und Informationen über die Prognose und das Ansprechen auf die Therapie liefern. Der Einsatz von ^{18}F -FDG-PET/CT zur Prognoseabschätzung in der Erstlinientherapie wurde in mehreren prospektiven und größeren retrospektiven Studien untersucht und ist gut mit Parametern und Schwellenwerten etabliert (Tabelle 2). So zeigten Bartel et al. in einer großen prospektiven Studie mit 239 Patienten, dass das Vorhandensein von mehr als drei FDG-aiden fokalen Knochenläsionen bei Therapiebeginn ein unabhängiger prognostischer Faktor für das OS und das ereignisfreie Überleben (EFS) war, während das Vorhandensein von FDG-aiden EMD und ein $\text{SUVmax} > 3,9$ bei einer univariaten Analyse signifikant waren.¹⁷ In einer nachfolgenden prospektiven Studie von Zamagni et al wurden die FDG-aiden EMD und $\text{SUVmax} > 4,2$ vor Therapiebeginn als unabhängige negative prognostische Faktoren für OS und PFS identifiziert.¹⁸ Das Vorhandensein von mehr als drei FDG-aiden FLs an dem Tag 7 der Induktionstherapie wurde auch von Usmani et al als negativer prädiktiver Parameter für OS und PFS in einer prospektiven Studie gezeigt.¹⁹

Patriarca et al. demonstrierten die negative prognostische Rolle von $\text{SUVmax} > 4,2$ bei Patienten vor autologer SZT,²⁵ während Davies et al. in einer größeren retrospektiven Auswertung bestätigten, dass das Vorhandensein von mehr als drei PET-positiven FLs vor Therapiebeginn ein negativer prognostischer Parameter für OS und PFS ist.²² So wurde in 2017 ein Schwellenwert von $\text{SUV} > 4$ zur Definition einer signifikanten PET-Positivität von der *International Myeloma Working Group* (IMWG) vorgeschlagen.⁸ Zusammenfassend zeigten sich die Schwellenwerte für ^{18}F -FDG-PET/CT-Parameter im Rahmen der Erstlinientherapie naheliegend und reproduzierbar. $\text{SUVmax} > 4$, mehr als drei FDG-aiden FLCs und eine FDG-aiden EMD erwiesen sich als negative prognostische Faktoren für das PFS.

Im Gegensatz dazu ist die Datenlage zur prognostischen Rolle der ^{18}F -FDG-PET/CT in der Rezidivpopulation begrenzt (Tabelle 2). Es liegen nur vereinzelt retrospektive Studien vor. Im Vergleich zur Erstliniensituation sind die prognostischen Schwellenwerte für die PET/CT-Parameter in der Rezidivpopulation deutlich höher und sehr diskrepant. In einer retrospektiven Analyse von Jamet et al mit 40 Patienten wurden ein $\text{SUVmax} > 15,9$ und mehr als 13 FLs (oder $>$ sechs FLs im appendikulären Skelett) als negative prognostische Prädiktoren für das PFS demonstriert.²⁴ Lapa et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse von 37 Patienten, dass ein $\text{SUVmax} > 18,57$ prädiktiv für eine kürzere Zeit bis zur Progression (TTP) war, während mehr als zehn FLs und das Vorhandensein einer EMD sowohl eine kürzere TTP als auch ein kürzeres OS vorhersagten.²³ Beide Studien fokussierten sich auf eine Patientenpopulation mit dem MM-Rezidiv nach Hochdosistherapie und anschließender Stammzelltransplantation. Die Studienpopulationen waren intensiv vortherapiert und polymorph.

Studie	Studientyp	Patienten, n	Zeitpunkt der ¹⁸ F-FDG-PET/CT	Schwellenwerte für ¹⁸ F-FDG-PET/CT (relevante Überlebensparameter)
In der Erstlinientherapie				
Bartel et al. ¹⁷	Prospektiv	239	Bei ED und vor autologen SZT	FL > 3 (OS und EFS), SUVmax > 3.9 (EFS), EMD (OS und EFS)
Zamagni et al. ¹⁸	Prospektiv	192	Bei ED	SUVmax > 4.2 (OS und PFS), EMD (OS und PFS), FL > 3 (PFS)
Usmani et al. ¹⁹	Prospektiv	302	Bei ED und am Tag 7 der Induktion	FL > 3 am Tag 7 (OS und PFS)
Moreau et al. ²⁰	Prospektiv	134	Nach vs vor Erstlinientherapie	PET-positiv vs PET-negativ (PFS und OS)
Beksac et al. ²¹	Prospektiv	139	Vor und nach der autologen SZT	SUVmax > 3.35 (OS), SUVmax > 4.2 (PFS)
Patriarca et al. ²⁵	Retrospektiv	67	Vor allogener SZT	SUVmax > 4.2 (OS und PFS), EMD (OS und PFS), nFL > 1 (OS und PFS)
Zamagni et al. ²⁶	Retrospektiv	282	Nach Erstlinientherapie	SUVmax > 4.2 (PFS und OS), FL > 3 (OS und PFS), EMD (OS und PFS)
Davies et al. ²²	Retrospektiv	596	Bei ED, während der Induktion, nach der Induktion	FL > 3 (OS, PFS) Negativität nach Therapie prognostisch günstig
Wang et al. ²⁷	Retrospektiv	123	Bei ED	SUVmax > 5.7 (OS), EMD (OS und PFS)
Bei Rezidiv				
Lapa et al. ²³	Retrospektiv	37	Rezidiv	FL > 10 (TTP und OS), EMD (TTP und OS), SUVmax > 18.5 (TTP)
Jamet et al. ²⁴	Retrospektiv	40	Rezidiv	SUVmax > 15.9 (PFS), FL > 13 (PFS)

Tabelle 2. Übersicht der Studien zur prognostischen Rolle der ¹⁸F-FDG-PET/CT bei MM. ED- Erstdiagnose, SZT – Stammzelltransplantation, EFS – *event-free survival*, EMD – *extramedullary disease*, FL – fokale (ossäre) Läsionen, OS – *Overall survival*, PFS – *progression-free survival*, TTP – *time to progression*.²⁸

In dieser Studie wurden ebenfalls intensiv vorbehandelte Patienten nach mindestens einer Hochdosistherapie mit autologer und/oder allogener Stammzelltransplantation, die sich in einer Rezidivsituation befanden, untersucht. Hierbei wurden jedoch niedrigere Schwellenwerte für die

PET/CT-Parameter, die auf den Ergebnissen größerer Studien zur Erstbehandlung basieren, verwendet. In unserer Rezidivpopulation hatte ein SUVmax >4 einen negativen prognostischen Einfluss sowohl auf das OS als auch auf das PFS. Ein ähnlicher Trend zeigte sich bei den Cut-off-Werten für aktive FL. Die Ergebnisse unserer Analyse unterstützen die prognostische Bedeutung des niedrigeren Cut-off-Wertes von FL > 3 für OS und PFS bei Patienten mit rezidiviertem MM. Darüber hinaus war das Vorhandensein einer PET-positiven EMD ein signifikanter negativer Prädiktor für OS und PFS, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen mehrerer Erstlinienstudien und wie von Lapa et al für das rezidivierte MM gezeigt.^{8,23} Während der Vergleich mit anderen Rezidivstudien durch die kleinen Studienpopulationen und die Variabilität der Vorbehandlungsintensität erschwert wird, bieten die Ergebnisse dieser Studie eine Grundlage für den Vergleich und mögliche Standardisierung prognostischer Schwellenwerte von PET/CT-Parametern in der Rezidivbehandlung. Damit wurde das erste und zweite Ziel der Arbeit erreicht.

Des Weiteren wurde das ISS-Stadium als Routine Prognoseparameter und die in dieser Studie gefundenen prognostisch relevanten PET/CT-Parameter kombiniert. Das ISS-Stadium ist das etablierte Instrument zur Prognoseabschätzung beim MM.²⁹ Das ISS-Stadium zeigte wie erwartet auch in der untersuchten Patientenpopulation eine prognostische Bedeutung für OS und PFS. Durch die Kombination von ISS- und PET/CT-Parametern konnten die Patienten mit besonders kurzem Überleben zuverlässig identifiziert werden. Die Patienten mit mindestens einem prädiktiven PET/CT-Parameter (EMD, nFL > 3, oder SUVmax > 4) und ISS-Stadium II oder III hatten ein besonders kurzes OS (3.7 (SE 0.2) Monate) und PFS (3.63 (SE 0.14) Monate).²⁸ Damit konnte die ¹⁸F-FDG-PET/CT als ein unabhängiger Prognoseparameter bestätigt werden, der dem etablierten ISS-Stadium additiv prognostische Informationen hinzufügt. Die kombinierte Verwendung von PET/CT-Parametern und klinischen Parametern kann die PET-basierte prognostische Bewertung in der Erstlinien- und Rezidivtherapie verbessern. Damit wurde das dritte Ziel der Arbeit erreicht.

Die Limitationen der Studie sind vor allem in der Zahl der Patienten und der Heterogenität der Charakteristika der Patientenpopulation. 23 von 36 Patienten (63,8 %) hatten vor dem aktuellen Rezidiv mindestens zwei Therapielinien erhalten, und 18 von 36 (50 %) hatten mehr als eine SZT erhalten. Die Patientenauswahl umfasste für unsere retrospektive Analyse einen Zeitraum von sieben Jahren (2012-2019). Damit unterschieden sich die Behandlungsprotokolle und die Vorgeschichte unserer Patienten. Es wurden 36 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei der Patientenzahl und mit Berücksichtigung der variablen Vorgeschichte sind multivariate Modelle weniger aussagekräftig. Nichtsdestotrotz zeigten sich die etablierten klinischen Prognoseparameter (z.B. erhöhte LDH und das höhere ISS-Stadium) in der untersuchten Studienpopulation als signifikante negative Prädiktoren für OS und PFS. Die Anwendbarkeit etablierter klinischer Prognoseparameter deutet darauf hin, dass die Patientenkohorte dieser Studie repräsentativ für eine breitere Population von Patienten mit MM ist und die aus dieser Studienpopulation gezogenen Schlussfolgerungen relevant sind. Zudem stehen keine publizierten Daten aus größeren oder homogeneren Patientenkohorten zur Verfügung.

3.1 Zusammenfassung

Zusammenfassend wurde im Rahmen dieser Studie gezeigt, dass die gleichen Schwellenwerte für prognostische PET/CT-Parameter, die bei der Erstbehandlung verwendet werden, auch für die Stratifizierung von Patienten mit rezidiviertem MM geeignet sind. Dies trägt wesentlich zur Grundlage für weitere Studien zum Einsatz von PET/CT in einer fortgeschritten vorbehandelten Patientenpopulation bei und hilft prognostischen PET/CT-Parameter im Rezidiv zu standardisieren. In Kombination mit etablierten klinischen Parametern, insbesondere dem ISS, können Patienten mit einer besonders schlechten Prognose und einer Überlebenszeit von wenigen Monaten noch feiner identifiziert werden. Der Einsatz von ¹⁸F-FDG-PET/CT, insbesondere in Kombination mit etablierten klinischen Parametern, kann daher helfen, Hochrisikopatienten mit MM-Rezidiv zu erkennen, die frühzeitig von aggressiveren Therapieansätzen profitieren könnten.

3.2 Hinweise auf weitere Forschungsschwerpunkte

Weitere Forschung ist erforderlich, um das Problem der Variabilität der Daten aus verschiedenen Studien zur prognostischen Rolle der PET/CT zu verschiedenen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufs zu lösen. Insbesondere fehlen prospektive Studien zu den Patienten in einer Rezidivsituation.

Des Weiteren ist eine Standardisierung der Schwellenwerte für PET/CT Parametern in verschiedenen klinischen Situationen erforderlich. Idealerweise wären standardisierte Prognosekriterien für Erstlinientherapie und Rezidivsituation benötigt. Der breitere Einsatz neuer Behandlungsmethoden, insbesondere von bispezifischen Antikörpern und CAR-T-Zelltherapien, könnte den prognostischen Wert der Methode auch modulieren. Die Evaluierung der prognostischen Rolle der PET/CT bei der Behandlung mit neuartigen Therapieverfahren wäre ebenfalls von großem Interesse. Bislang ist die Durchführung der PET/CT zu rein prognostischen Zwecken nicht zugelassen. Darüber hinaus ist die weitere Erforschung neuartiger PET/CT Tracer wertvoll. Damit könnte die Sensitivität und Spezifität der Methode verbessert und eine prinzipiell neue Einsatzmöglichkeit der Methode in der molekularen Bildgebung (z.B. als Immuno-PET/CT) entwickelt werden.³⁰

Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015;385(9983):2197–2208.
2. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328–e346.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–e548.
4. Kröpil P, Fenk R, Fritz LB, et al. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma. *Eur. Radiol*. 2008;18(1):51–58.
5. Zamagni E, Tacchetti P, Cavo M. Imaging in multiple myeloma: How? When? *Blood*. 2019;133(7):644–651. Available at: <https://ashpublications.org/blood/article/133/7/644/260542/Imaging-in-multiple-myeloma-How-When>.
6. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom- Version 1.0 Leitlinienprogramm Onkologie. 2022. Abrufbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/>. Letzter Zugriff: 06.08.2022.
7. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement. *J. Clin. Oncol*. 2015;33(6):657–664. Available at: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.57.9961>.
8. Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):e206–e217. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30189-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30189-4).
9. DGHO-Stellungnahme zur Positronenemissionstomographie (PET) in der Onkologie. Einsatz zur Steuerung von Diagnostik und Therapie. Vom 21. Juni 2021. Abrufbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/pet-pet-ct/positronenemissionstomographie-in-der-onkologie-2021.pdf>. Letzter Zugriff: 06.08.2022
10. Hillengass J, Bäuerle T, Bartl R, et al. Diffusion-weighted imaging for non-invasive and quantitative monitoring of bone marrow infiltration in patients with monoclonal plasma cell disease: a comparative study with histology. *Br. J. Haematol*. 2011;153(6):721–728. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2011.08658.x>.
11. Giles SL, Messiou C, Collins DJ, et al. Whole-Body Diffusion-weighted MR Imaging for Assessment of Treatment Response in Myeloma. *Radiology*. 2014;271(3):785–794.
12. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22(8):1485–1493.
13. Selby NM, Blankestijn PJ, Boor P, et al. Magnetic resonance imaging biomarkers for chronic kidney disease: a position paper from the European Cooperation in Science and Technology Action PARENCHIMA. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2018;33(2):ii4–ii14.
14. Caroli A, Schneider M, Friedli I, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to assess diffuse renal pathology: a systematic review and statement paper. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2018;33(suppl_2):ii29–ii40.
15. Odudu A, Nery F, Hartevelde AA, et al. Arterial spin labelling MRI to measure renal perfusion: a systematic review and statement paper. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2018;33(suppl_2):ii15–ii21.
16. Pruijm M, Mendichovszky IA, Liss P, et al. Renal blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging to measure renal tissue oxygenation: a statement paper and systematic review.

Nephrol. Dial. Transplant. 2018;33(suppl_2):ii22–ii28.

17. Bartel TB, Haessler J, Brown TLY, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood.* 2009;114(10):2068–2076.

18. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood.* 2011;118(23):5989–5995.

19. Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, et al. Prognostic implications of serial 18-fluorodeoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood.* 2013;121(10):1819–1823.

20. Moreau P, Attal M, Caillot D, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial. *J. Clin. Oncol.* 2017;35(25):2911–2918.

21. Beksac M, Gunduz M, Ozen M, et al. Impact of PET-CT response on survival parameters following autologous stem cell transplantation among patients with multiple myeloma: comparison of two cut-off values. *Blood.* 2014;124:3983.

22. Davies FE, Rosenthal A, Rasche L, et al. Treatment to suppression of focal lesions on positron emission tomography-computed tomography is a therapeutic goal in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica.* 2018;103(6):1047–1053.

23. Lapa C, Lückerath K, Malzahn U, et al. 18FDG-PET/CT for prognostic stratification of patients with multiple myeloma relapse after stem cell transplantation. *Oncotarget.* 2014;5(17):7381–7391.

24. Jamet B, Bailly C, Carlier T, et al. Added prognostic value of FDG-PET/CT in relapsing multiple myeloma patients. *Leuk. Lymphoma.* 2019;60(1):222–225.

25. Patriarca F, Carobolante F, Zamagni E, et al. The Role of Positron Emission Tomography with 18F-Fluorodeoxyglucose Integrated with Computed Tomography in the Evaluation of Patients with Multiple Myeloma Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015;21(6):1068–1073.

26. Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, et al. PET/CT improves the definition of complete response and allows to detect otherwise unidentifiable skeletal progression in multiple myeloma. *Clin. Cancer Res.* 2015;21(19):4384–4390.

27. Wang C, Wu L, Sun C, et al. Clinical relevance of PET / CT in patients with newly diagnosed multiple myeloma. 2019;12(2):619–627.

28. Zukovs R, Antke C, Mamlins E, et al. 18F-FDG-PET/CT in relapsed multiple myeloma: Are prognostic thresholds different from first-line therapy? *BMC Med. Imaging.* 2022;22(1):63.

29. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2005;23(15):3412–3420.

30. Matteucci F, Paganelli G, Martinelli G, et al. PET/CT in Multiple Myeloma: Beyond FDG. *Front. Oncol.* 2021;10.