

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen**

**Wertigkeit der Multidetektor-Computertomographie in  
Niedrigdosis-Technik (nativ) in der Diagnostik und dem  
Therapieresponsemonitoring des multiplen Myeloms**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Karl Sebastian Peters  
aus  
Paderborn**

**2011**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. S. Horger

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. K. Weisel



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1. Das multiple Myelom.....	1
1.2. Bortezomib-Therapie des multiplen Myeloms .....	1
1.3. Therapie-Monitoring bei Bortezomib-Therapie.....	2
1.4. Fragestellung A.....	4
1.5. Pathologische Frakturen bei Patienten mit multiplem Myelom.....	4
1.6. Fragestellung B.....	5
<b>2. Material und Methoden</b> .....	5
2.1. Patientengut.....	5
2.1.1. Patientengut zur Fragestellung A (Gruppe A) .....	6
2.1.2. Patientengut zur Fragestellung B (Gruppe B) .....	7
2.2. CT-Bildgewinnung .....	9
2.3. Laborwerte .....	9
2.4. Bildanalyse .....	12
2.5. Bewertungskategorien .....	13
2.6. Nachfolgeuntersuchungen .....	14
2.7. Statistische Analyse.....	15
<b>3. Ergebnisse</b> .....	15
3.1. Ergebnisse zur Fragestellung A.....	15
3.1.1. Ergebnisse der radiologischen Beurteilung mittels WBLD-MDCT im Vergleich mit den Ergebnissen der Beurteilung mittels serologischer Laborparameter bei Patienten unter Bortezomib-Therapie .....	15
3.1.2. Ergebnisse der kombinierten Beurteilung von serologischen Laborparametern und osteolytischen Knochenläsionen („conventional assessment“ = konventionelle Beurteilung) im Vergleich mit den Ergebnissen der WBLD-MDCT-Beurteilung .....	17
3.1.3. Ergebnisse der kombinierten Beurteilung von serologischen Laborparametern und WBLD-MDCT-Auswertung (“joint assessment” = kombinierte Beurteilung) im Vergleich mit den Ergebnissen der anderen Beurteilungsmethoden .....	18

3.2. Ergebnisse zur Fragestellung B .....	19
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>21</b>
4.1. Diskussion der Ergebnisse zur Fragestellung A .....	21
4.2. Schlussfolgerung aus den Ergebnissen zur Fragestellung A.....	25
4.3. Diskussion der Ergebnisse zur Fragestellung B .....	26
4.4. Schlussfolgerung aus den Ergebnissen zur Fragestellung B.....	29
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>29</b>
<b>6. Abbildungen .....</b>	<b>37</b>
<b>7. Tabellen.....</b>	<b>41</b>
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>47</b>
Danksagung.....	51
Lebenslauf.....	52

# 1. Einleitung

## 1.1. Das multiple Myelom

Das multiple Myelom (im Folgenden MM genannt) ist eine maligne Erkrankung des hämatologischen Systems, die durch eine unkontrollierte Proliferation von Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert ist und zu einer Zerstörung des Knochens führt [1]. Es stellt die häufigste primäre Tumorerkrankung der Knochen beim Erwachsenen dar. In den USA liegt laut entsprechender Daten die Inzidenz des MM bei 5-7 Neuerkrankungen/100.000Einwohner/Jahr, was ca. 1% aller diagnostizierten Krebserkrankungen in den USA entspricht und 10% aller malignen hämatologischen Erkrankungen ausmacht [2].

Das MM ist eine sehr heterogene Erkrankung, deren Ausprägung und Verlauf sowohl von der intrinsischen Biologie der Myelomzellen und des Knochenmarkparenchyms als auch von der Systemantwort des erkrankten Patienten abhängt [3]. Für die Bemühungen, die Therapieansätze zu standardisieren und zu optimieren, ist es daher essentiell, die Erkrankung sowohl bei Erstdiagnose als auch während und nach einer Behandlung so präzise wie möglich zu diagnostizieren und ihren weiteren Verlauf verlässlich zu prognostizieren.

## 1.2. Bortezomib-Therapie des multiplen Myeloms

Bortezomib ist der Prototyp eines Proteasomen-Inhibitors. Ursprünglich wurde dieses Medikament bei der Therapie des MM eingesetzt, weil es aufgrund dieses Wirkstoffes zu einer Blockade der NFκB – Aktivierung und der dadurch vermittelten parakrinen IL6 Produktion in den Parenchymzellen des Knochenmarkes kommt [4]. Die Hemmung des intrazellulären Proteinabbauweges, erreicht durch die Inhibition der Proteasomen, beeinflusst den Spiegel zahlreicher intrazellulärer Proteine, darunter auch Signal- und Regulationsproteine. Dadurch kommt es zu einer Veränderung der Regulationsmechanismen zellulärer Prozesse, was zu einem Wachstumsstillstand oder zur Apoptose führen kann [5]. Bortezomib wirkt also direkt auf die Myelomzellen ein und induziert dort eine Apoptose, sogar in

solchen Tumorzellen, die gegen die bisherigen Standardchemotherapeutika resistent sind.

Es hemmt die protektive Wirkung des IL6 und unterstützt den Effekt des Wirkstoffes Dexamethason, einem Glukokortikoid welches ebenfalls in der Behandlung des MM eingesetzt wird. Es wurde von einem beachtlichen antitumorösen Effekt von Bortezomib bei Myelom-Patienten berichtet, sowohl bei der Primärtherapie nach Erstdiagnose als auch bei der Behandlung eines Rezidivs, entweder als alleinige Therapie oder auch in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder Chemotherapeutika. Demnach erreicht Bortezomib im up-front setting Ansprechraten von 40 % [6]. Aufgrund dieser Ergebnisse gehört Bortezomib mittlerweile zur Standardtherapie bei einem therapierefraktären MM oder einem Rezidiv bei Patienten, die schon eine oder mehrere vorangegangene Therapien erhalten haben [7,8]. Die Kombination mit Dexamethason verbessert das Ansprechen noch zusätzlich durch einen synergistischen Effekt mit Bortezomib [4].

### **1.3. Therapie-Monitoring bei Bortezomib-Therapie**

Da die auf Bortezomib basierende Therapie bei vielen der behandelten Patienten bereits kurz nach Behandlungsbeginn zu einer Remission führt, besteht das dringende Bedürfnis nach einer exakten Messmethode, welche das Ansprechen auf die Therapie möglichst frühzeitig im Verlauf anzeigt. Gegenwärtig basiert die Überwachung des Therapieverlaufes auf der Messung von typischen Tumormarkern (Paraproteinspiegel im Serum und Urin) und der zusätzlichen Bestimmung von klassischen Myelom-Parametern (Hämoglobinwert, Kreatinin- und Kalziumspiegel im Serum), entsprechend dem Stadieneinteilungssystem nach Salmon & Durie (1975). Des Weiteren wird die Auswertung modernerer hämatologischer Prognosefaktoren (Albumin- und  $\beta$ 2-Mikroglobulin-Spiegel im Serum) mit einbezogen, wie es von dem Internationalen Staging System (ISS) empfohlen wird [9,10]. Folglich dient hier, anders als bei den meisten anderen malignen Erkrankungen, ein indirekter Surrogatmarker (die Paraproteinsekretion) als Grundlage dafür, die

Tumormasse des MM abzuschätzen und damit auch eine Progression oder Regression unter Therapie zu beurteilen.

Hierzu sei erwähnt dass alle Daten, die im Rahmen verschiedener klinischer Studien erhoben wurden, welche die Wirkung spezifischer antitumoröser Medikamente (darunter Bortezomib) untersucht haben, fast ausschließlich auf der klassischen Auswertung der etablierten hämatologischen Parametern beruhen. Folglich beruht die Beurteilung der Ansprechkinetik oder der Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit in diesen Studien komplett auf der Bestimmung der Werte der Paraproteine im Serum und Urin und der Albumin- und  $\beta 2$  Mikroglobulin-Spiegel im Serum. Allerdings ist es durchaus möglich, dass die Veränderungen des Paraproteinspiegels nicht der aktuellen Entwicklung der Erkrankung entsprechen, besonders bei Myelom-Patienten, welche mit dem neuartigen Wirkstoff Bortezomib behandelt werden [8]. Da es therapeutische Alternativen zur Bortezomib-Therapie gibt, besonders bei der Primärtherapie, ist ein möglichst frühzeitiger Nachweis einer Tumorprogression äußerst erstrebenswert. Eine Alternative zur alleinigen laborbasierten Überwachung des Myeloms während der Bortezomib-Therapie bietet die Kombination mit bildgebenden Verfahren. Diese könnten es ermöglichen, unmittelbar die Zu- oder Abnahme der Myelom-Zellmasse während des Krankheitsverlaufes sichtbar zu machen. Diese Möglichkeit bietet signifikante zusätzliche Informationen und hätte einen erheblichen Einfluss auf die folgenden Therapieentscheidungen [6,7,8].

Die Ganzkörper-Niedrigdosis-Multidetektor-Computer-Tomographie (engl. Whole-body low-dose multidetector computer tomography, im Folgenden WBLD-MDCT genannt) stellt ein hilfreiches und verlässliches Bildgebungsverfahren dar, welches sehr gut in die Beurteilung des MM implementiert werden kann. Grund dafür ist die Möglichkeit, gleichzeitig alle drei Kategorien der Myelom-Manifestation darzustellen: Knochenmarkbeteiligung (besonders im Extremitätenskelett), extramedulläre Manifestationen und Osteolysen, letztere in einer ähnlichen, aber deutlich zuverlässigeren Art und Weise als es bisher durch konventionelles Röntgen möglich war. Deshalb kann

angenommen werden, dass das durch eine WBLD-MDCT gewonnene Bildmaterial eine große Bedeutung für die anschließenden Therapieentscheidungen haben wird.

#### **1.4. Fragestellung A**

Mit dieser Arbeit soll die Frage beantwortet werden, welche Wertigkeit eine zusätzliche Ganzkörper-Bildgebung durch eine WBLD-MDCT von Myelom-Patienten, die eine Bortezomib-Therapie erhalten, für deren Therapieüberwachung hat.

#### **1.5. Pathologische Frakturen bei Patienten mit multiplem Myelom**

Die klinische Hauptmanifestation des MM stellt eine Erkrankung der Knochen dar, die durch osteolytische Läsionen und/oder diffuse Osteopenie charakterisiert ist. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegen in 30% der Fälle auch bereits pathologische Frakturen vor [11]. Laut einer Studie von Saad et al entwickelten 43% der Patienten mit einem MM im Stadium III (entsprechend der Klassifikation von Durie & Salmon), welche eine zusätzliche Bisphosphonat-Therapie erhielten, eine pathologische Fraktur innerhalb des Nachfolgeintervalls von 25 Monaten. Pathologische Frakturen zählen bei Myelom-Patienten zu den häufigsten Ursachen für eine signifikante Verringerung der Lebensqualität und sind außerdem mit einer erniedrigten Überlebensrate verbunden [12]. Die Skelettstabilität wird dabei sowohl durch das Wachstum als auch durch das Schrumpfen von medullären Parenchymtumoren (Plasmazellproliferation) gefährdet. Dabei kommt es dann in Folge von fokalem lytischen oder generalisiertem Knochenabbau, und/oder erhöhtem Knochenumsatz aufgrund verstärkter Zytokinproduktion zu pathologischen Frakturen.

Die therapeutisch eingesetzten Bisphosphonate inhibieren die Knochenresorption auf multiple Art und Weise, einschließlich der Induktion der Osteoklastenapoptose und haben bekanntermaßen eine reduzierende Wirkung auf die Inzidenz von skelettalen Komplikationen bei Patienten mit Knochenmetastasen [13,14]. Zusätzlich erzielt die kontinuierliche adjuvante Verabreichung von Bisphosphonaten einen gewissen Überlebensvorteil

gegenüber denjenigen Patienten, die nur eine Chemotherapie erhalten haben. Deshalb ist die Bisphosphonat-Gabe gegenwärtig der Goldstandard für die Prävention von skelettalen Komplikationen bei Patienten mit MM oder Knochenmetastasen einer anderen malignen Erkrankung [15]. Dennoch treten pathologische Frakturen immer noch mit erheblicher Häufigkeit auf, wobei allerdings das tatsächliche Frakturrisiko in einem definierten Stadium der Erkrankung bisher noch nicht untersucht worden ist.

### **1.6. Fragestellung B**

Deshalb war es eine weitere Fragestellung dieser Arbeit, die Häufigkeit von pathologischen Frakturen in Abhängigkeit vom Verlauf und Stadium der Erkrankung bei Myelom-Patienten zu untersuchen, die eine Langzeittherapie mit Bisphosphonaten erhalten haben.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patientengut**

In der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen werden seit Juni 2002 bei Patienten mit multiplen Myelom regelmäßig WBLD-MDCT-Aufnahmen durchgeführt, welche die bis zu diesem Zeitpunkt angefertigten konventionellen Skelett-Röntgenbilder ersetzt haben. Diese Aufnahmen sind Teil der standardisierten weiterführenden Diagnostik und sollen dazu beitragen, die Behandlung der Patienten zu optimieren. Sie werden routinemäßig bei allen MM-Patienten durchgeführt, welche ihre Einverständniserklärung für diese Untersuchung gegeben haben. Somit konnte für diese Arbeit auf eine ausreichend große Bilder- und Datenmenge zurückgegriffen werden.

Der internistische Therapieplan für die einzelnen Patienten wurde in Abhängigkeit vom klinischen Zustand der Patienten, der prognostischen Zytogenetik, den Laborwerten, dem Alter, den Begleiterkrankungen und den Entwicklungs- und Forschungsdaten in Bezug auf die Wirkstoffe von dem jeweils zuständigen Hämatologen festgelegt. Da für die Fragestellungen dieser

Arbeit unterschiedliche Kollektive betrachtet werden mussten, wird im Folgenden zwischen zwei verschiedenen Patientengruppen unterschieden:

### 2.1.1. Patientengut zur Fragestellung A (Gruppe A)

Zwischen Januar 2003 und Dezember 2007 wurde in der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen bei 51 MM-Patienten, die mit dem Wirkstoff Bortezomib behandelt wurden, WBLD-MDCT-Untersuchungen durchgeführt. Bei den Patienten handelte es sich um 28 Frauen und 23 Männer im Alter von 36 bis 78 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 60,0 Jahre. Entsprechend der hämatologischen Laboruntersuchungen, die parallel zu den radiologischen Untersuchungen stattfanden, hatten von diesen 51 Patienten 29 ein IgG-Myelom (56%), 11 ein IgA-Myelom (22%) und ebenfalls 11 ein Bence-Jones-Myelom (22%). Bei insgesamt 11 Patienten befand sich das MM initial im Stadium II (22%) und bei weiteren 40 Patienten im Stadium III (78%), entsprechend den Kriterien von Salmon & Durie. Bei Aufnahme der Patienten in diese Studie litten 43 von ihnen an einem therapierefraktären oder rezidivierenden MM (84%), während bei 8 Patienten ein neu diagnostiziertes MM vorlag (16%).

Die Behandlung bestand im Einzelnen aus folgenden Wirkstoffkombinationen: Bortezomib + Dexamethason-basierte Induktionstherapie in 24 Fällen (47%), Bortezomib ohne ein weiteres Medikament in 10 Fällen (19,5%), Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason in 11 Fällen (21,5%), Bortezomib + Dexamethason + Doxorubicin in 3 Fällen (6%), Bortezomib + Bendamustin in einem Fall (2%), Bortezomib + Thalidomid in einem Fall (2%), und Bortezomib + Melphalan in einem Fall (2%).

Sämtliche in der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen mit dem Wirkstoff Bortezomib behandelten MM-Patienten, welche sowohl einer WBLD-MDCT-Ausgangsuntersuchung als auch mindestens einer WBLD-MDCT-Nachfolgeuntersuchung unterzogen wurden, sind in diese retrospektive Studie einbezogen worden. In Abhängigkeit von der Dauer der Bortezomib-Therapie wurde bei den Patienten zwischen einer und fünf CT-

Nachfolgeuntersuchungen durchgeführt. Die hämatologischen und radiologischen Daten der Patienten wurden dokumentiert und sowohl während der Bortezomib-Therapie als auch retrospektiv am Ende der Bortezomib-Therapie analysiert. Das Einverständnis der zuständigen Ethikkommission zu dieser retrospektiven Studie lag vor.

### 2.1.2. Patienten gut zur Fragestellung B (Gruppe B)

Zwischen Februar 2002 und Dezember 2007 wurde in der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen bei 191 MM-Patienten WBLD-MDCT-Untersuchungen durchgeführt. Bei den Patienten handelte es sich um 90 Frauen und 101 Männer im Alter von 33 bis 85 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 60,0 Jahre. Entsprechend der hämatologischen Laboruntersuchungen, die parallel zu den radiologischen Untersuchungen stattfanden, hatten von diesen 191 Patienten 108 ein IgG-Myelom (56,5%), 42 Patienten ein IgA-Myelom (22%), 1 Patient ein IgD-Myelom (0,5%) 34 Patienten ein Bence-Jones-Myelom (18%) und 6 Patienten ein nicht-sekretierendes Myelom (3%). Bei insgesamt 31 Patienten befand sich das MM initial im Stadium I (16%), bei 22 im Stadium II (12%) und bei weiteren 138 Patienten im Stadium III (72%), entsprechend der Kriterien von Salmon & Durie.

Die internistischen Behandlungsschemata der hier untersuchten Patienten wurden vom jeweils zuständigen Hämatologen festgelegt und häufig aufgrund einer Krankheitsprogression oder wegen schwerer Nebenwirkungen geändert. Deshalb unterschieden sich die verabreichten Wirkstoffe (bzw. Wirkstoffkombinationen) oft bei den einzelnen Patienten von einem Chemotherapieintervall zum anderen. Für die große Mehrheit der Patienten unter 60 Jahre bestand die erste Therapie aus einer Idarubicin/Dexamethason-basierten Induktionstherapie, gefolgt von einer Stammzellmobilisation mit Ifosphamid/Etoposid/Epirubicin und Tandem-Melphalan Hochdosistherapie 200 mg/m<sup>2</sup> (alternativ Busulfan/Cyclophosphamid). Die meisten der Patienten im Alter zwischen 60 und 70 Jahren erhielten eine Tandem-Melphalan Hochdosistherapie 140 mg/m<sup>2</sup> mit oder ohne vorherige Induktion als

Ersttherapie. Die Therapie nach einem Rezidiv beruhte zumeist auf Dexamethason-, Bendamustin-, Cyclophosphamid-, Bortezomib- oder Thalidomid-basierten Schemata. 138 Patienten erhielten eine Hochdosis-Melphalan-Therapie, 32 Patienten erhielten Busulfan, 52 Patienten erhielten Idarubicin/Dexamethason, 8 Patienten erhielten Vincristin/Doxorubicin/Dexamethason, 4 Patienten erhielten Vincristin, Idarubicin, Dexamethason, 22 Patienten erhielten eine Hochdosis-Dexamethason-Therapie, 38 Patienten erhielten Bendamustin, 29 Patienten erhielten Bortezomib, 8 Patienten erhielten Thalidomid und 6 Patienten erhielten eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. Zwei Patienten wurden einer kompletten Knochenmarksbestrahlung unterzogen. Alle Patienten erhielten eine zusätzliche Behandlung mit Bisphosphonaten, entweder Pamidronat oder Zoledronat in der Standarddosis (90 mg bzw. 4 mg, in monatlichen Intervallen). Da eine spezifische Bewertung der unterschiedlichen Therapieschemata weit über den Rahmen der eigentlichen Fragestellung dieser Arbeit hinausgegangen wäre, wird hier auf eine Beurteilung der individuellen Effekte der verschiedenen Behandlungsschemata auf die hämatologischen und radiologischen Parameter der Patienten verzichtet.

Sämtliche MM-Patienten der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen, welche sowohl einer WBLD-MDCT-Ausgangsuntersuchung als auch mindestens einer weiteren WBLD-MDCT-Nachfolgeuntersuchung unterzogen wurden, sind in diese retrospektive Studie einbezogen worden. Die mittlere Anzahl der bei einem Patienten durchgeführten WBLD-MDCT-Untersuchungen betrug 4 (mindestens 2 Untersuchungen, maximal 10 Untersuchungen), insgesamt wurden 561 Untersuchungen durchgeführt. Der mittlere Untersuchungszeitraum pro Patient betrug 23 Monate (mindestens 3 Monate, maximal 53 Monate).

Die hämatologischen und radiologischen Daten der Patienten wurden dokumentiert und am Ende des Studienzeitraumes retrospektiv analysiert. Das

Einverständnis der zuständigen Ethikkommission zu dieser retrospektiven Studie lag ebenfalls vor.

## **2.2. CT-Bildgewinnung**

Bei den CT-Untersuchungen handelt es sich um Nativ-Aufnahmen ohne orale oder intravenöse Kontrastmittelapplikation, die mit drei verschiedenen MDCT-Scannern durchgeführt wurden (SOMATOM Sensation 4, SOMATOM Sensation 16 und SOMATOM Sensation 64 von Siemens, Forchheim, Deutschland). Es wurde ein  $4 \times 1$  mm,  $16 \times 0,75$  mm bzw.  $64 \times 0,6$  mm Kollimationsprotokoll mit einer Rotationszeit von 0.5 s gewählt. Bei allen Scannern betrug die Röhrenspannung 120 kV, die effektive Röhrenstromstärke war 70 mAs. Das Untersuchungsfeld maß bei allen Patienten eine Länge von 1530,6 mm und reichte von der Schädeldecke bis zu den Knien hinab (abhängig von der Größe des Patienten meistens bis zur proximalen Tibiametaphyse). Bei diesen Untersuchungen wurden somit der gesamte Schädelknochen, das Achsenskelett, der Brustkorb, die Arme bis zu den Ellenbogen und die Beine bis zu den Knien erfasst. Der Tischvorschub betrug 24 mm/Rotation. Eine dünne Schichtführung machte eine Ganzkörpererfassung entlang der z- Achse in einem Spiralscan möglich, mit einer durchschnittlichen Scandauer von 55s in der Gruppe A und 75s in der Gruppe B und einer ungefähren Gesamtdauer der Prozedur von 7 – 10 Minuten. Für die Untersuchung wurden die Patienten in Rückenlage mit dem Kopf voran positioniert, wobei sie die Arme in Elevation und Abduktion über den Kopf gestreckt hatten, um auch eventuelle Knochenveränderungen in den oberen Extremitäten erkennen zu können. Die Patienten wurden bei freier Atmung gescannt.

## **2.3. Laborwerte**

Zu Zwecken der jeweils aktuellen Stadieneinteilung des MM wurde von jedem Patienten sowohl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch bei jeder Nachuntersuchung der Spiegel der Immunglobuline im Serum bestimmt, des Weiteren die Werte von Hämoglobin,  $\beta$ 2-Mikroglobulin und Kreatinin. Außerdem

wurde bei allen Patienten der Urin auf das Vorhandensein von Bence-Jones-Proteinen hin untersucht und gegebenenfalls die enthaltene Menge bestimmt. Dies geschah durch die Protein-Elektrophorese eines 24-Stunden-Sammelurin. Bei den Untersuchungen betrug der durchschnittliche zeitliche Abstand zwischen der Bestimmung der hämatologischen Parameter und der Durchführung des WBLD-MDCT bei der Gruppe A 1,5 Tage (Standardabweichung: 11,1) und bei der Gruppe B 1,3 Tage (Standardabweichung: 11,3). In einem großen Teil der Fälle (48% in der Gruppe A) fanden die hämatologische und die radiologische Untersuchung sogar am gleichen Tag statt. Die Grenzwerte für die hämatologischen Parameter waren wie folgend: IgG 700-1600 mg/dl, IgA 70-400 mg/dl, IgM 40-230 mg/dl, IgD <100 U/ml, Bence-Jones Kappa-Leichtketten 3,6-15,9 mg/l, Bence-Jones Lambda-Leichtketten 8,1-33 mg/l und  $\beta$ 2-Mikroglobuline < 3mg/l. Sämtliche relevanten hämatologischen Parameter wurden bei jeder Untersuchung dokumentiert und alle Veränderungen aufgezeichnet, die im Vergleich zur jeweils vorherigen Untersuchung aufgetreten waren. Darauf basierend wurden die Patienten zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt in eine der folgenden Kategorien des Krankheits-, bzw. Therapieverlaufes eingestuft:

- komplette oder vollständige Remission (complete remission = CR)
- teilweises Ansprechen (partial response = PR)
- minimales Ansprechen (minimal response = MR)
- Keine Veränderung (no change = NC)
- progressiver Krankheitsverlauf (progressiv disease = PD)
- Rezidiv (relapse = R)

Diese Einteilung fand in Analogie zu den Standardkriterien für ein Therapieansprechen der europäischen Gruppe für Blut- und Knochenmarkstransplantation (European Group for Blood and Marrow transplantation: EBMT), des internationalen Knochenmarkstransplantationsregisters (International Bone Marrow Transplant Registry: IBMTR) und des autologen Blut- und Knochenmarkstransplantationsregisters (Autologous Blood and Marrow Transplant Registry ABMTR) statt [16,17].

Eine „vollständige Remission“ (CR) wurde demnach wie folgend definiert: Komplettes Verschwinden des monoklonalen Proteins aus dem Serum und dem Urin des Patienten, welches durch Immunfixation über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen nachgewiesen werden konnte, und ein Rückgang des Anteils der Plasmazellen im Knochenmark auf weniger als 5 %.

Von einem „teilweisen Ansprechen“ (PR) wurde laut dieser Definition gesprochen, wenn der monoklonale Proteinspiegel im Serum um mehr als 50% gesunken ist oder eine Reduktion der freien Leichtketten im Urin um 90 % vorlag (auch wenn noch über 200mg/24h).

Als „minimales Ansprechen“ (MR) wurde eine 25 – 49 %iger Absenkung des monoklonalen Proteinspiegels im Serum oder eine 50 – 89 %ige Reduktion der freien Leichtketten im Urin (auch wenn noch über 200mg/24h) definiert.

In die Kategorie „keine Veränderung“ (NC) wurden diejenigen Patienten eingeteilt, deren Laborbefunde weder die Kriterien für ein MR noch für eine PD erfüllten.

Eine „progressive Erkrankung“ (PD) wurde, definiert nach hämatologischen Maßstäben, immer dann diagnostiziert, wenn der monoklonale Proteinspiegel im Serum (>5g/l) oder die freien Leichtketten im Urin (>200mg/24h) um mehr als 25% angestiegen sind und/oder es einen Anstieg der Plasmazellen im Knochenmark um mehr als 25 % gab. Außerdem wurde die Erkrankung als PD kategorisiert, wenn es trotz einer Therapie zu Organ- oder Gewebeschäden durch das MM gekommen ist.

Ein Rezidiv (R) wurde definitionsgemäß in den Fällen diagnostiziert, in denen nach einer dokumentierten Komplettremission wieder ein M-Protein-Spiegel neu aufgetreten ist.

Die Untersuchung auf freie Leichtketten im Serum wurde routinemäßig in das Myelom-Staging integriert. Die Messung des M-Proteins basierte auf der Bestimmung des IgG, bzw. des IgA oder des IgM. Ein „teilweises Ansprechen“ (PR) wurde üblicherweise innerhalb von 6 Wochen durch eine erneute Laboruntersuchung bestätigt, dies geschah aber nicht bei allen Patienten.

Um die Ergebnisse der Fragestellung B (pathologische Frakturen im Krankheitsverlauf) möglichst eindeutig darzustellen, wurden die hier

beschriebenen Verlaufskategorien in der Gruppe B vereinfacht zusammengefasst wie folgend: Rezidiv und PD als Progression (P), MR, PR und CR als Remission (R) und NC als stabil (S).

#### **2.4. Bildanalyse**

Sämtliche Veränderungen der Anzahl und der Größe der fokalen osteolytischen Knochenläsionen wurden bei jeder der standardisierten Untersuchungen der Patienten mittels eines WBLD-MDCT beurteilt, um das Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie zu überwachen. Für das Myelom-Staging wurden ausschließlich typisch ausgestanzte Osteolysen berücksichtigt, welche sich ohne sklerotischen Rand oder zystischen Inhalt darstellten. Andere (gutartige) Knochenläsionen wurden nicht in die Bewertung miteinbezogen (z.B. Osteome, Endochondrome). Des Weiteren wurden auch alle fokalen oder diffusen Infiltrationen der Markhöhle von Femur, Humerus und Beckenknochen bezüglich ihrer Anzahl, Größe und Dichte erfasst. In den Beckenknochen wurde die Knochenmarkdichte als pathologisch gewertet, wenn es zu fokalen nodulären Veränderungen kam, sich die Dichte größer darstellte als in anderen Gebieten des trabekulären Knochens (z.B. des proximalen Humerus oder der Metaphyse des Femur) oder das Knochenmark im Vergleich zu einer Voruntersuchung an Dichte zugenommen hatte. Die Dichte der Knochenmarkbeteiligung des MM wurde in kreisförmigen, standardisierten Auswertungsfeldern (region of interest = ROI) gemessen und die Ergebnisse in Hounsfield-Einheiten (Hounsfield units = HU) dokumentiert. Bei jeder der Nachuntersuchungen wurden dann alle Veränderungen analysiert, die im Vergleich zur vorhergegangenen Untersuchung aufgetreten sind.

Darüber hinaus wurden extramedulläre Myelommanifestationen ebenfalls registriert und in ihrem Verlauf bewertet. Außerdem wurden folgende Bereiche des Knochenskeletts auf pathologische Frakturen hin überprüft: Wirbelsäule, Thorax (Rippen, Sternum), Becken, Femur und Humerus.

Alle CT-Aufnahmen wurden von zwei erfahrenen Radiologen (Prof. Dr. med. Marius Horger, leitender Oberarzt der Radiologie der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen und Prof. Dr. med. Claus D. Claussen, ärztlicher

Direktor der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen) getrennt ausgewertet, in strittigen Fällen wurde die Entscheidung im Konsens getroffen. Beide Radiologen waren über das Vorliegen einer Myelom-Erkrankung informiert, aber weder über den klinischen Verlauf der Erkrankung noch über den Verlauf der Laborparameter.

Aufgrund fehlender etablierter internationaler Standards für die Myelom-Verlaufsbeurteilung anhand von bildgebender Technik wurden die durch das WBLD-MDCT dargestellten Tumorveränderungen analog zu den hämatologischen EBMT-Kriterien wie folgend klassifiziert: Eine Zunahme der Größe, Dichte oder Anzahl der osteolytischen Knochenläsionen sowie der medullären oder extramedullären Läsionen um mehr als 25 % oder das Auftreten neuer Myelommanifestationen wurde als PD gewertet. Wenn weder die Kriterien für eine PD noch für einen MR erfüllt wurden, wurde dies als „no change“ (=NC) bezeichnet. Ein Rückgang der Anzahl, Größe oder Dichte der medullären und extramedullären Läsionen um 25 – 50% wurde als MR angesehen, ein Verminderung um 50 % oder mehr wurde als PR gewertet und ein vollständiges Verschwinden der medullären und extramedullären Läsionen als CR. Radiologisch wurde ein Rezidiv (R) als das erneute Erscheinen medullärer, extramedullärer oder osteolytischer Läsionen nach einer CR definiert.

## **2.5. Bewertungskategorien**

Die Validierung des individuellen Krankheitsverlaufes zu jedem gegebenen Untersuchungszeitpunkt wurde durch die kombinierte Auswertung der hämatologischen, klinischen und radiologischen Daten bei der jeweils nachfolgenden Kontrolluntersuchung erreicht. Dabei wurden alle Veränderungen berücksichtigt, die im Intervall seit der letzten Untersuchung aufgetreten sind und eine einvernehmliche Beurteilung von Radiologen und Onkologen gefällt (Prof. Dr. med. Marius Horger, leitender Oberarzt der Radiologie der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen und PD Dr. med. Katja Weisel, Oberärztin der Inneren Medizin II - Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie - der

medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen). Im Folgenden beziehen wir uns auf das Ergebnis dieser retrospektiven Validierung des individuellen Krankheitsverlaufes als die „korrekte Diagnose“. Wenn eines der diagnostischen Verfahren eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufes (PD) anzeigte wurde dies immer als korrekt betrachtet, während von einem Therapieansprechen nur dann ausgegangen wurde, wenn beide Bewertungsmodalitäten übereinstimmten.

Eine andere Bewertungsmethode wurde als „kombinierte Bewertung“ („joint assessment“) bezeichnet. Dabei wurden die Ergebnisse der radiologischen und hämatologischen Daten kombiniert, um eine Diagnose zum Zeitpunkt der Untersuchung zu stellen. Da die laborbasierten Daten im Allgemeinen für sensitiver in Bezug auf feine Veränderungen des MM unter Therapie gehalten werden, wurden die dadurch festgestellten Kategorien MR und PR nicht durch eine CT-basierte NC-Bewertung abgeändert. Die „kombinierte Bewertung“ repräsentierte den Gold-Standard in der Inneren Medizin und wurde daher als die tatsächliche Diagnose zum Untersuchungszeitpunkt betrachtet.

Um den Nutzen einer kombinierten Bewertung von osteolytischen Knochenläsionen und Labordaten zu evaluieren, führten wir eine weitere Bewertungsmethode ein, die auf einer Beurteilung von konventionellen Röntgenbildern und Laborwerten basierte, die so genannte „konventionelle Bewertung“ („conventional assessment“). Gemäß dieser Bewertung wurde eine PD nur in denjenigen Fällen durch das CT diagnostiziert, in denen sich progressive Osteolysen zeigten, ansonsten wurde die Diagnose durch den Verlauf der Laborparameter bestimmt.

## **2.6. Nachfolgeuntersuchungen**

Alle hier betrachteten Patienten wurden regelmäßig in der hämatologischen Abteilung der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen zu Nachfolge- bzw. Verlaufsuntersuchungen vorstellig. Dabei wurden die oben beschriebenen Laborparameter erhoben und eine klinische Untersuchung durchgeführt. WBLD-MDCT-Aufnahmen wurden dabei immer dann durchgeführt, wenn sie für klinisch indiziert gehalten wurden (das mittlere

Intervall in der Gruppe A betrug 5,1 Monate). Das durchschnittliche Intervall bis zur hämatologischen Nachuntersuchung nach Diagnosestellung oder nach erfolgter Therapie betrug in der Gruppe A ebenfalls 5,1 Monate. Der Zeitraum in dem Nachuntersuchungen stattfanden betrug bei den einzelnen Patienten der Gruppe A zwischen 1,3 und 34,5 Monate (im Durchschnitt 6,7 Monate). Routinemäßige Knochenmarksbiopsien wurden bei diesen Untersuchungen nicht durchgeführt, alle stattgefundenen Therapien und der jeweilige Zeitabstand zwischen Therapie und CT-Untersuchung wurden dokumentiert.

## **2.7. Statistische Analyse**

Eine Übereinstimmung der EBMT-Kategorien zwischen den unterschiedlich kombinierten Auswertungen wurde durch die Differenz der ungewichteten Kappa-Werte ( $k$ ) ausgedrückt sowie durch die Übereinstimmung mit der Referenzdiagnose als Maß für die statistische Genauigkeit. Die Überlegenheit einer diagnostischen Methode wurde durch die P-Werte des Bowker-Symmetrietests (Chi-Quadrat-Test) beschrieben oder bei binominaler Wahrscheinlichkeitsverteilung durch den Vorzeichentest zusammen mit dem errechneten 95% Konfidenzintervall.

Die Kontingenzanalyse bezüglich des Zusammenhanges zwischen neu aufgetretenen Frakturen und dem Krankheitsverlauf wurde ebenfalls durch den Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

# **3. Ergebnisse**

## **3.1. Ergebnisse zur Fragestellung A**

### **3.1.1. Ergebnisse der radiologischen Beurteilung mittels WBLD-MDCT im Vergleich mit den Ergebnissen der Beurteilung mittels serologischer Laborparameter bei Patienten unter Bortezomib-Therapie**

Um die Wertigkeit der Therapieüberwachung bei Myelom-Patienten mittels WBLD-MDCT zu beurteilen, verglichen wir zuerst die WBLD-MDCT-basierten Beurteilungen des Therapieansprechens mit den laborbasierten Beurteilungen (entsprechend dem EBMT Standard) bei 70 radiologischen und

hämatologischen Untersuchungen der 51 Patienten der Gruppe A während unseres Untersuchungszeitraumes (siehe Tabelle 1).

Die radiologische Beurteilung wurde in drei Kategorien unterteilt: Verlauf der Osteolysen, Verlauf der Knochenmarkbeteiligung (BMA = „Bone marrow attenuation“ = Verlauf der Knochenmarkmanifestation des MM) und Verlauf der extramedullären Myelommanifestation (EM).

Verglichen mit der retrospektiv validierten „korrekten Diagnose“ erfolgte in 86% der Untersuchungen (60/70) eine richtige Beurteilung durch das WBLD-MDCT, während sich die Bewertung der hämatologischen Parameter in 83% (58/70) als korrekt erwiesen.

In 31% der Untersuchungen (22/70) kam es zu diskrepanten Ergebnissen. Dabei stellte sich die WBLD-MDCT-Beurteilung in 55% (12/22) als richtig heraus. In 11 von diesen 12 Untersuchungen zeigte die richtige Beurteilung mittels WBLD-MDCT eine PD an, welche nicht durch die Labordaten erfasst worden war. Dabei zeigten sich neu aufgetretene oder fortschreitende extramedulläre Myelommanifestationen (bei 6 Untersuchungen), eine Zunahme der medullären Myelominfiltration (bei 8 Untersuchungen) und/oder progressive osteolytische Knochenläsionen (bei 3 Untersuchungen).

In 14 % der Untersuchungen (10/70) führte die WBLD-MDCT-Beurteilung nicht zur korrekten Diagnose, alle diese Fälle wurden radiologisch als stabil (NC) beurteilt. Dagegen zeigten die hämatologischen Labordaten in diesen Fällen korrekt 4 fortschreitende Erkrankungen (4 PD) und 6 auf die Therapie ansprechende Erkrankungen (1 MR, 5 PR) an.

Bei 25 Untersuchungen zeigte sich das Ansprechen auf die Therapie radiologisch nur in der Reduktion der Knochenmarksinfiltration, dabei war in 24 Fällen das Therapieansprechen auch aufgrund der hämatologischen Parameter zu erkennen.

Die WBLD-MDCT-Beurteilungen waren insgesamt sehr zuverlässig, sie stimmten bei 98% der Untersuchungen ( $\kappa = 0.96$ ) zwischen beiden auswertenden Radiologen überein.

### 3.1.2. Ergebnisse der kombinierten Beurteilung von serologischen Laborparametern und osteolytischen Knochenläsionen („conventional assessment“ = konventionelle Beurteilung) im Vergleich mit den Ergebnissen der WBLD-MDCT-Beurteilung

Die „konventionelle Beurteilung“ des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit einem multiplen Myelom basiert auf der kombinierten Auswertung der serologischen Parameter und der radiologischen Verlaufsbeurteilung der Osteolysen mittels CT (vergleichbar mit der Verlaufsbeurteilung mittels konventioneller Röntgenbilder). Um diese Beurteilungsmethode mit der WBLD-MDCT-basierten Beurteilung zu vergleichen, analysierten wir hierfür in den einzelnen WBLD-MDCT-Untersuchungen separat den Verlauf der Osteolysen und benutzten dies als einen Surrogatparameter für die Ergebnisse, die man normalerweise durch konventionelle Röntgenaufnahmen erhalten hätte. Dabei gingen wir davon aus, dass die CT- basierte Darstellung mindestens genauso präzise ist wie die Darstellung durch konventionelle Röntgenaufnahmen. Die „konventionelle Beurteilung“ führte in 86% der Untersuchungen (60/70) zur korrekten Diagnose.

Wenn man die Ergebnisse der „konventionellen Beurteilung“ mit denen der alleinigen WBLD-MDCT-Beurteilung vergleicht, zeigt sich dass sich in 20 von 70 Untersuchungen (29%) diskrepante Ergebnisse ergaben (siehe Tabelle 2). Von diesen 20 Untersuchungen mit unterschiedlichen Ergebnissen stellte sich in 10 Fällen (50%) die „konventionelle Beurteilung“ als korrekt heraus, in den übrigen 10 Untersuchungen (50%) war die Beurteilung mittels WBLD-MDCT richtig.

In 8 dieser 10 Fälle, in denen die WBLD-MDCT-Beurteilung zur korrekten Diagnose führte, zeigte sich dabei eine PD mit progressiven extramedullären (n=5) und/oder medullären Myelommanifestationen. Diese Fälle wurden durch die „konventionelle Beurteilung“ als Therapieansprechen (2NC, 1 MR, 5 PR) gewertet. In den anderen 2 Fällen, in denen das WBLD-MDCT die richtige Diagnose anzeigte, zeigte sich dort ein PR bzw. ein MR, wohingegen die „konventionelle Beurteilung“ fälschlicherweise von einem MR bzw. einem NC ausging.

In den 10 Fällen, in denen die „konventionelle Beurteilung“ zur korrekten Diagnose führte, zeigte sich dabei 4 mal eine PD, 1 mal ein MR und 5 mal ein PR, während die WBLD-MDCT jeweils lediglich NC anzeigte.

Wenn man folglich allein das WBLD-MDCT genutzt hätte an Stelle der „konventionellen radiologischen Beurteilung“, welche die hämatologischen Daten mit einschließt, wären 8 zusätzliche PD entdeckt und 4 PD übersehen worden.

### 3.1.3. Ergebnisse der kombinierten Beurteilung von serologischen Laborparametern und WBLD-MDCT-Auswertung („joint assessment“ = kombinierte Beurteilung) im Vergleich mit den Ergebnissen der anderen Beurteilungsmethoden

Die kombinierte Auswertung der WBLD-MDCT-Beurteilungen und der laborbasierten Daten („kombinierte Beurteilung“) war sowohl der isolierten Beurteilung der Laborparameter als auch der „konventionellen Beurteilung“ deutlich überlegen und zeigte somit die höchste Genauigkeit bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit einem multiplen Myelom. Die „kombinierte Beurteilung“ wurde deshalb in unserem Institut als Goldstandard für das Staging der Erkrankung festgelegt.

Beim Vergleich der „kombinierten Beurteilung“ mit der alleinigen Auswertung der serologischen Labordaten wurden bei 13 Untersuchungen diskrepante Ergebnisse gefunden. In 11 dieser 13 Fälle wurde eine PD durch die alleinige Laborbeurteilung übersehen. In den anderen beiden diskrepanten Fällen wurde bei der einen Methode ein MR und bei der anderen Methode ein PR festgestellt. Wenn man alle Untersuchungen betrachtet, bei denen die „korrekte Diagnose“ eine PD war, versagte die Laborbeurteilung in 11 dieser 22 Fälle (50%), während die alleinige Beurteilung mittels WBLD-MDCT in 4 dieser 22 Fälle (18%) inkorrekt war (siehe Tabelle 3). Bei 5 dieser 22 Untersuchungen (23%) wurden die eigentliche PD durch die Laborbeurteilung sogar als PR und in weiteren 3 Fällen (14%) als MR missgedeutet. Im Vergleich dazu kategorisierte die WBLD-MDCT-Beurteilung keine der 22 PD inkorrekt als PR oder MR, sondern 4 (18%) lediglich inkorrekt als NC.

In 2 Fällen, in denen mit Hilfe der Labordaten eine PD nicht erkannt werden konnte, wurde die korrekte Diagnose durch die „konventionelle Beurteilung“ aufgrund progressiver Osteolysen gestellt.

Bei allen 22 Untersuchungen (100%), bei denen die „korrekte Diagnose“ eine PD war, wurde dies durch die „kombinierte Beurteilung“ richtig erkannt.

Die Abbildungen 1 A, B, C, D zeigen die Veränderungen von medullären Läsionen bei Myelom-Patienten im Verlauf und den Einfluss einer spezifischen Therapie auf die Knochenmarkbeteiligung.

### **3.2. Ergebnisse zur Fragestellung B**

Während des mittleren Untersuchungszeitraumes von 23 Monaten konnte eine Gesamtzahl von 49 pathologischen Frakturen beobachtet werden und zwar in 49 der 561 Untersuchungen (8,7%), die an den 191 Patienten der Gruppe B durchgeführt wurden. Die Anzahl der betroffenen Patienten betrug dabei 36 (19%). Daraus ergibt sich ein mittleres Risiko für das Auftreten einer neuen Fraktur von etwa 14% pro Jahr für Patienten mit multiplem Myelom, die eine Bisphosphonat-Therapie erhalten. Die meisten der Frakturen waren in der Wirbelsäule lokalisiert (n=29; 59%), gefolgt von den Rippen (n=9; 18%), dem Becken (n=6; 12 %, davon im Os sacrum 3 (6%), und im Ramus superior ossis pubis 3 (6%), dem Sternum (n=4; 8%) und dem Femur (n=1; 2%) (siehe Tabelle 4). 11 Patienten erlitten mehr als eine Fraktur während des Untersuchungszeitraumes. Insgesamt erlitten 3 Patienten 3 Knochenfrakturen und 7 Patienten jeweils 2 Knochenfrakturen, während 26 Patienten nur eine pathologische Fraktur erlitten. Die Charakteristika aller Patienten der Gruppe B sind in Tabelle 5 dargestellt, dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und Patienten ohne pathologischen Frakturen, abgesehen von dem vermehrten Auftreten extramedullärer Myelommanifestationen bei Patienten mit Frakturen (siehe unten). Entsprechend der Klassifikation nach Durie & Salmon waren alle 36 Patienten zu dem Zeitpunkt, an dem sie eine pathologische Fraktur erlitten, im Stadium III der Myelom-Erkrankung.

Der entsprechende individuelle Verlauf der Erkrankung zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt ist in Tabelle 6 dargestellt und stellte sich folgendermaßen dar: Eine progressive Erkrankung wurde bei 202 (36%) der 561 Verlaufsuntersuchungen diagnostiziert, eine stabile Erkrankung bei 199 (34%) und eine Remission bei 171 (30%) Untersuchungen. Frakturen wurden auf den MDCT-Bildern von Patienten aller Verlaufskategorien gefunden (siehe Abbildung 2 und Tabelle 4). Sie wurden bei 25 der 202 (12,4%) Untersuchungen beobachtet, die insgesamt eine progressive Erkrankung oder ein Rezidiv anzeigten (siehe Abbildung 3), bei 14 von 171 (8,2%) Untersuchungen bei rückläufiger Erkrankung (siehe Abbildung 4) und bei 10 von 188 (5,3%) Untersuchungen bei stabiler Erkrankung. Die Häufigkeit von Frakturen war nicht signifikant abhängig vom individuellen Gesamtverlauf der Erkrankung, wie durch den Chi-Quadrat Likelihood-Ratio-Test ( $p > 0,05$ ) festgestellt wurde.

Die Osteolysen der Patienten stellten sich bei 50 Untersuchungen als zunehmend und bei 511 Untersuchungen als stabil dar. Frakturen traten bei 13 Kontrolluntersuchungen mit progressiven Osteolysen auf (26 %), und bei 36 Untersuchungen (7%) mit stabilen Osteolysen ( $p < 0,001$ ).

Eine extramedulläre Plasmazellproliferation war bei 14 der Untersuchungen (3%) progressiv, bei 64 (11%) darstellbar aber stabil und bei 483 Untersuchungen (86%) nicht vorhanden. 5 der 14 Patienten mit zunehmender extramedullärer Myelommanifestation (36%), 11 der 64 Patienten mit einem stabilen extramedullären Myelomverlauf (17%) und 33 der 483 Patienten ohne extramedullären Tumor (7%) erlitten eine neue pathologische Fraktur.

Eine Verminderung der Knochenmarksdichte (einer medullären Myelommanifestation entsprechend), gemessen in den Knochen der Gliedmaßen und des Beckens, war bei 162 (29%) Untersuchungen progredient, bei 117 (21%) regredient und bei 282 (50%) Untersuchungen stabil. Hierbei zeigten sich Frakturen bei 20 Untersuchungen mit progressivem Verlauf (12%), bei 13 mit regressivem (11%) und bei 16 mit stabiler Knochenmarksbeteiligung (6%).

Folglich korreliert das Frakturrisiko bei Patienten mit multiplem Myelom signifikant sowohl mit dem Nachweis und dem Progress einer extramedullären Manifestation ( $p < 0,0001$ ), als auch mit dem Verlauf der Knochenmarksichte in den trabekulären Knochen ( $p < 0,05$ ).

Von den 16 Untersuchungen mit neu aufgetretenen Frakturen bei stabilen oder progressiven extramedullären Myelommanifestationen zeigten sich in 7 Fällen progressive und in 9 Fällen stabile Osteolysen.

Es wurde eine Analyse des Zusammenhanges zwischen pathologischen Frakturen und den serologischen Laborparametern durchgeführt. Dabei ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von pathologischen Frakturen und dem Verlauf der beta-2-Mikroglobuline, dem wichtigsten Prognosefaktor entsprechend dem ISS-Stagingsystem.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Diskussion der Ergebnisse zur Fragestellung A**

Die Behandlung des multiplen Myeloms konnte in den letzten Jahren wesentlich weiterentwickelt und verbessert werden. Aber trotz dieser Fortschritte handelt es nach wie vor um eine unheilbare maligne Erkrankung. Denn obwohl ein hoher Anteil der Myelom-Patienten auf eine erste Therapie anspricht, kommt es fast immer zu einem Rezidiv. Deshalb ist eine möglichst sensitive Überwachung des Krankheitsverlaufes nach wie vor von großer Bedeutung für die individuelle Behandlung und essentiell für die Optimierung und Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten. Diese Arbeit zeigt die Vorteile der kombinierten Beurteilung von serologischen Laborparametern und Ganzkörper-CT-Bildgebung (WBLD-MDCT) bei Myelom-Patienten, die eine Bortezomib-basierte Therapie erhalten. Sie verdeutlicht außerdem die Grenzen und Risiken einer alleinigen laborbasierten Therapieüberwachung.

Die traditionelle Beurteilung des Verlaufes der Myelom-Behandlung beruht hauptsächlich auf Messungen des Myelom-Paraproteins (M-Gradient), eines der frühesten Biomarker der klinischen Onkologie. Ein Problem bei der Verwendung dieses Biomarkers ist allerdings, dass man nicht davon ausgehen

kann, dass sein Wert Veränderungen der Tumormasse des Myeloms im Verlauf der Erkrankung prognostizieren kann. Außerdem ist die Messung des M-Gradienten bei Patienten mit einem Leichtketten-Myelom erschwert und bei nicht-sekretorischen Erkrankungsformen schlichtweg unmöglich. Vor allem für diese Patienten ist eine zusätzliche Beurteilungsmöglichkeit sehr wichtig.

Eine zunehmende Sensitivität der Krankheitsverlaufsüberwachung ermöglicht ein optimales Therapiemanagement in Bezug auf ein bestmögliches Ansprechen der Erkrankung und auf die Behandlungsdauer. Eine direkte Visualisierung der Tumorzellmasse des Myeloms (und damit auch deren Reduktion durch eine Therapie) ist nur durch eine histopathologische Analyse des Knochenmarks nach Knochenmarkspunktion möglich. Allerdings erweist sich selbst diese Methode trotz ihres invasiven Charakters als nicht sehr zuverlässig, da der Grad der Knochenmarksinfiltration durch den Tumor in verschiedenen Bereichen des Skelettes sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Deshalb wird bisher in der klinischen Praxis ein Therapieansprechen des Myeloms durch den Verlauf der Biomarker beurteilt, da davon ausgegangen wird, dass durch einen rückläufigen M-Gradienten eine Zellreduktion dargestellt werden kann. Interessanterweise könnte es eine mögliche Folge spezifischer Chemotherapien sein, einschließlich der Bortezomib-basierten Behandlung, dass die starke Assoziation von Paraproteinspiegel und Myelom-Tumormasse verloren geht und es zu extramedullärem oder sogar zu medullärem Myelomwachstum und Knochendestruktion kommt, welches unabhängig von der Entwicklung des M-Proteins ist (z.B. durch klonale Weiterentwicklung).

Gegenwärtig fehlen Daten, die den Wert der laborbasierten Therapieüberwachung des multiplen Myeloms beurteilen, da es keine etablierten konkurrierenden diagnostischen Methoden gibt. Nichtsdestotrotz haben die Ergebnisse von MRT-, FDG PET- und CT-Studien gezeigt, dass eine effektive Behandlung zu Erscheinungsveränderungen sowohl von fokalen oder diffusen medullären Läsionen als auch von extramedullären Tumormanifestationen führt, was die Überwachung eines Myeloms auf eine ähnliche Art und Weise wie bei anderen soliden Tumoren möglich macht [18, 19, 20].

Deshalb könnte eine sensitive bildgebende Diagnostik, welche eine Visualisierung und zum Teil auch eine Quantifizierung der Knochenmarksinfiltration durch das Myelom ermöglicht, wesentlich dazu beitragen, die Genauigkeit der Myelom-Diagnostik zu verbessern. Dies gilt insbesondere für Erkrankungsfälle, in denen wenig oder gar kein Paraprotein durch das Myelom produziert wird, oder in denen es zu isolierten extramedullären Manifestationen kommt, worauf unlängst in der Literatur hingewiesen wurde [21].

Im Vergleich zu konventionellen radiologischen Aufnahmen haben MRT, FDG PET und WBLD-MDCT den Vorteil, dass sie Informationen über die Aktivität von Läsionen im Inneren des Markraumes liefern können, in Abhängigkeit vom Grad der Knochenmarksinfiltration durch das Myelom. Von diesen bildgebenden Techniken sind das MRT und das FDG PET bereits sowohl für das Myelom-Staging als auch für die Überwachung des Therapieverlaufes vorgeschlagen worden. Allerdings sind diese beiden Untersuchungsmöglichkeiten aufgrund ihrer eingeschränkten Verfügbarkeit nur begrenzt einsetzbar [22, 23, 24]. Im Gegensatz zum MRT, welches die unterschiedlichen Resonanzfrequenzen zur Gewebscharakterisierung nutzt, liefert das WBLD-MDCT isolierte Informationen über die Elektronendichte im Knochenmark, welche im Fall einer Infiltration durch das Myelom zunimmt und dessen Manifestation sich auf diese Weise nachweisen lässt. Deswegen ist die Interpretation der WBLD-MDCT-Bilder deutlich einfacher und ermöglicht eine Beurteilung der Tumorzell-dichte indirekt durch die Messung der Dichte (HU) des betroffenen Knochenmarks. Eine verlässliche Möglichkeit, die Tumordichte von verschiedenen Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu vergleichen, wird dadurch gewährleistet, dass man standardisierte Untersuchungsprotokolle in nativer Technik verwendet. Somit wird das Ergebnis nicht durch die Kinetik eines Kontrastmittels beeinflusst, welche ja auch zum Teil von der kardialen Leistung abhängig ist und somit das Ergebnis verfälschen könnte.

Nichtsdestotrotz stößt auch die CT-Bildgebung an ihre Grenzen, besonders bei der Beurteilung von niedriggradigen Knochenmarksinfiltrationen und ihren

Veränderungen im Verlauf. Deshalb könnte die kombinierte Auswertung von serologischen Laborparametern und WBLD-MDCT-Bildern die genauesten Daten liefern, um das Stadium und den Verlauf der Myelom-Erkrankung zu beschreiben.

In dieser Arbeit untersuchten wir zum ersten Mal den Nutzen der Beurteilung von WBLD-MDCT-basierter Bildgebung in Kombination mit der Beurteilung von laborbasierten Biomarkern für eine möglichst genaue Bestimmung des Krankheitsverlaufes bei Myelom-Patienten, die einer Bortezomib-basierten Therapie unterzogen wurden. Laut unseren Ergebnissen hat die auf Biomarkern basierende Laborbeurteilung (Messung des Paraprotein-Spiegels in Serum und Urin) nur eine mäßige Sensitivität in Bezug auf den Nachweis einer Krankheitsprogression.

Betrachtet man schwerpunktmäßig die 22 Untersuchungen, bei denen die „korrekte Diagnose“ eine PD war, bei denen also eine besondere klinische Relevanz bestand, wird dort das Versagen der alleinigen laborbasierten Beurteilung deutlich. 11 dieser 22 Fälle wurden durch diese Methode nicht als PD erkannt, 3 sogar als MR und 5 als PR fehlinterpretiert, was besonders irreführend in Bezug auf eine weitere Therapieplanung gewesen wäre. In allen diesen 11 aufgrund der Laborwerte falsch gedeuteten Fällen zeigte das WBLD-MDCT korrekterweise eine PD, viele dieser Fälle zeigten hierbei eine extramedulläre Progression des Myeloms. Auch die „konventionelle Beurteilung“, die kombinierte Auswertung der Laborwerte und dem Verlauf der Osteolysen (mittels CT), bewertete 9 der 22 Fälle mit PD falsch als nicht progressiv.

Die Optimierung der diagnostischen Beurteilung wurde schließlich durch die „kombinierte Beurteilung“ (Kombination der laborbasierten Daten und des WBLD-MDCT) erreicht und führte zu einer erheblichen Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit. So wurden durch diese Methode alle 22 Fälle, in denen eine PD vorlag, auch korrekt als eine solche erkannt.

Die Ursache für die Nichtübereinstimmung von Laborbeurteilung und WBLD-MDCT-Beurteilung, besonders in Fällen in denen die Laborwerte ein PR und die CT-Bilder eine PD (oft extramedullär) anzeigen, ist noch nicht gänzlich

verstanden. Nicht übereinstimmende Befunde nach Thalidomid- und Bortezomib-Therapie wurden bereits beschrieben [25, 26], als Ursache wird dabei eine klonale Weiterentwicklung angenommen. Ob diese neuen Wirkstoffe diesen Prozess begünstigen oder ob dieses Phänomen aufgrund eines natürlichen tumorbiologischen Prozesses im Verlauf der Erkrankung erscheint, muss erst noch untersucht werden. Allerdings muss man annehmen, dass die immer weiter verlängerte Überlebensdauer von Patienten mit einem Myelom höchstwahrscheinlich zu einer größeren Anzahl von Fällen mit einer weiterentwickelten Erkrankung im genetischen Sinne führen wird. Es wird angenommen, dass in diesen Fällen die starke Assoziation von Paraproteinspiegel und Tumormasse aufgrund der klonalen Weiterentwicklung verloren geht und ein Myelomwachstum häufiger vorkommen könnte. In dieser Hinsicht ist die kombinierte hämatologische und WBLD-MDCT-basierte Beurteilung signifikant sensitiver und präziser als jede dieser Techniken für sich alleine.

Die Verfügbarkeit neuer therapeutischer Wirkstoffe ermöglicht zahlreiche verschiedene potenzielle Therapieprotokolle für die Behandlung des Myeloms durch die Kombination dieser neuen Präparate mit den klassischen zytotoxischen Medikamenten. Dadurch wird eine möglichst frühe und genaue Beurteilung des Krankheitsverlaufes noch dringender notwendig. Dies gilt besonders im Falle einer Progression oder eines Rezidivs, da man hier schnellstmöglich die Therapie beginnen oder ändern möchte, bevor irreversible Endorganschäden aufgetreten. Folglich benötigt man einen äußerst sensitiven und höchst verlässlichen Diagnostikalgorithmus zur Feststellung einer Myelom-Progression.

#### **4.2. Schlussfolgerung aus den Ergebnissen zur Fragestellung A**

Zusammenfassend verlangen die Ergebnisse unserer Untersuchungen von Patienten mit multiplen Myelom, die mit Bortezomib behandelt wurden, eine präzisere Beurteilung des Therapieansprechens, als durch die spezifischen Myelom-Biomarker möglich ist. Eine Lösung dieses Problems wird durch eine zusätzliche bildgebende Diagnostik mittels WBLD-MDCT repräsentiert. Die

breite Verfügbarkeit von CT-Geräten, eine kurze Aufnahmezeit (75 s) und eine hohe Akzeptanz von Seiten der Patienten prädestinieren diese Technik als ein besonders attraktives diagnostisches Instrument. Eine weit verbreitete Nutzung von kombinierter hämatologischer und WBLD-MDCT-Diagnostik kann die diagnostische Genauigkeit und die Verlässlichkeit der Beurteilung des Krankheitsverlaufes des Myeloms deutlich erhöhen.

Als Folge dieser Verbesserung kann man davon ausgehen, dass es zu einer optimierten Therapie kommt und damit zu einem insgesamt positiveren Krankheitsverlauf, z.B. mit einem geringeren Grad an irreversiblen Organschädigungen, wie Osteolysen und Nierenschäden. Die tatsächliche Bedeutung einer exakteren Myelom-Überwachung für die Therapieentscheidungen, und darüber hinaus ihr Einfluss auf die Gesundheit der Patienten, wird aber durch zukünftige Studien ermittelt werden müssen.

#### **4.3. Diskussion der Ergebnisse zur Fragestellung B**

Skelettale Komplikationen, insbesondere Frakturen, sind ein bedeutendes Gesundheitsproblem für Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung. Frakturen können starke Knochenschmerzen verursachen, die Mobilität des Patienten limitieren und eine chirurgische Behandlung sowie einen Krankenhausaufenthalt notwendig machen [27]. Dadurch können Frakturen die funktionelle Unabhängigkeit beeinträchtigen und unter Umständen die Überlebenszeit verkürzen. Annähernd 45% der Patienten mit einem multiplen Myelom entwickeln eine pathologische Fraktur bereits innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung, im Gesamtverlauf ihrer Erkrankung erleiden sogar 65% aller Myelom-Patienten eine solche Fraktur [28, 29].

Bisphosphonate sind starke Inhibitoren der Knochenresorption und als solche tragen sie dazu bei, die Knochenzerstörung beim MM längerfristig zu kontrollieren. Man geht davon aus, dass sie die skelettbezogenen Komplikationen bei diesen Patienten um bis zu 50% reduzieren. Das bedeutet, dass die mit Bisphosphonaten behandelten Myelom-Patienten zwar auch weiterhin pathologische Frakturen aufweisen, allerdings in einem deutlich geringeren Ausmaß [30].

Das WBLD-MDCT hat sich in letzter Zeit zu einer akkuraten Diagnostikmethode entwickelt, um den Krankheitsverlauf von Patienten mit einem MM zu evaluieren, einschließlich der Frakturdiagnostik [29, 31]. In Bezug auf letzteres bietet das WBLD-MDCT die Möglichkeit sowohl trabekuläre Knochenstrukturen als auch die Dichte und Integrität des kortikalen Knochens adäquat darzustellen. In einer kleinen Kohorte demonstrierten Mahnken et. al., dass das WBLD-MDCT in Bezug auf die Beurteilung von instabilen skelettalen Läsionen sogar dem MRT überlegen war [29]. Nichtsdestotrotz stellen sich in einigen seltenen Fällen Frakturen allein indirekt durch ein fokales Knochenödem im MRT da. Deshalb könnte sich eine ergänzende Diagnostik mittels MRT (oder sogar Knochenszintigraphie) als weiterführend erweisen, wenn mithilfe des WBLD-MDCT bei symptomatischen Patienten keine skelettalen Komplikationen festgestellt werden können. Allerdings erleichterte bei der Untersuchung der für diese Fragestellung betrachteten Patientengruppe das Vorhandensein von Bildern vorangegangener WBLD-MDCT-Untersuchungen eine exakte Bildbeurteilung und das Erkennen von Frakturen. Somit gab es unter den 191 untersuchten Patienten keinen, der an den typischen Symptomen einer Fraktur litt ohne ein entsprechendes Korrelat im WBLD-MDCT aufzuweisen.

In der Patientengruppe B kam es bei 36 von 191 Patienten (19%) zu insgesamt 49 pathologischen Frakturen während eines mittleren Untersuchungszeitraumes von 23 Monaten. Dabei wurden alle Patienten der Gruppe B entsprechend dem Standard mit Bisphosphonaten behandelt. Die Patientenkohorte bestand aus Patienten mit MM in jeglichem Stadium (I-III), allerdings traten alle 49 pathologischen Frakturen bei Patienten auf, die sich im Stadium III befanden.

Interessanterweise stellte sich bei den von uns durchgeführten Untersuchungen heraus, dass pathologische Frakturen nicht nur bei Patienten mit Tumorprogression vorkommen, sondern auch bei Patienten im stabilen Stadium und ebenfalls bei Patienten mit einem Tumor in Remission, wobei sich hierbei die Inzidenz nicht signifikant unterscheidet. Dies liegt höchstwahrscheinlich unter anderem daran, dass sowohl der Zuwachs als auch die Abnahme der Zellmasse des Myeloms die Stabilität des Knochens beeinflussen kann. Eine

weitere mögliche Erklärung ist die Tatsache, dass der physiologische Knochenumbau, der als natürlicher Prozess für den Erhalt der Knochenstabilität verantwortlich ist, durch das MM schwerwiegend gestört wird. Hierbei wird das balancierte Zusammenspiel zwischen der Resorption von beschädigtem Knochen durch Osteoklasten und dem Aufbau von neuem Knochen durch Osteoblasten dahingehend beeinflusst, dass es zu einem Mangel an Osteoblasten kommt und damit zu einer verminderten Regenerationsfähigkeit in denjenigen Knochenbereichen, die von dem MM infiltriert worden sind [32]. Dieser Prozess kann durch eine Bisphosphonat-Therapie nicht vollständig aufgehalten werden, da Bisphosphonate zwar die Osteoklastenaktivität hemmen und zu ihrer Apoptose führen können, aber weder die Differenzierung noch die Funktion der Osteoblasten stimulieren können.

Wie zu erwarten war, zeigt diese Arbeit eine deutliche Korrelation zwischen dem Auftreten von Frakturen und der Progression von Osteolysen. Außerdem wird bei unseren Patienten zum ersten Mal (entsprechend unseren Literaturrecherchen) ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Frakturrisiko und dem Vorhandensein von extramedullären Tumormanifestationen beschrieben. Die Ursache dafür ist noch nicht vollständig verstanden. Dies könnte evtl. eine erhöhte allgemeine Aggressivität des Tumors repräsentieren [33].

Im Gegensatz zu den Beobachtungsergebnissen bei Patienten mit extramedullären Myelommanifestationen gab es gemäß unserer Untersuchungen keine signifikante Beziehung zwischen dem Vorhandensein bzw. dem Verlauf der medullären Myelommanifestationen und dem Vorkommen von pathologischen Frakturen. Diese Ergebnisse stimmen mit bereits publizierten Daten zu diesem Thema überein [34].

Des Weiteren ergab die Evaluation eines möglichen Zusammenhanges zwischen spezifischen Laborwerten, wie dem Beta-2-Mikroglobulin, und dem Auftreten von pathologischen Frakturen keine signifikanten Ergebnisse. Folglich sind erhöhte Serumwerte von B-2-Mikroglobulinen, obwohl sie einen etablierten negativen prognostischen Faktor für MM-Patienten darstellen, nachweislich nicht mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden. Diese Erkenntnis steht in

Übereinstimmung mit den übrigen Ergebnissen unserer Analyse, die das Auftreten von pathologischen Frakturen in allen klinischen Situationen während des Krankheitsverlaufes bestätigen.

#### **4.4. Schlussfolgerung aus den Ergebnissen zur Fragestellung B**

Zusammenfassend kann man sagen, dass in dieser Arbeit zum ersten Mal das Auftreten von pathologischen Frakturen bei Patienten mit MM im Zusammenhang mit dem individuellen Krankheitsverlauf beschrieben wird. Dabei wird deutlich aufgezeigt, dass pathologische Frakturen in allen Krankheitsstadien unabhängig von der Aktivität und dem Verlauf der Myelom-Erkrankung vorkommen können. Ärzte, die Patienten mit MM behandeln, sollten sich somit der Tatsache bewusst sein, dass eine neu diagnostizierte Fraktur nicht zwangsläufig als Krankheitsprogression oder Therapieindikation missinterpretiert werden sollte.

## **5. Zusammenfassung**

Das multiple Myelom ist die häufigste primäre Tumorerkrankung der Knochen beim Erwachsenen, dabei kommt es durch eine unkontrollierte Proliferation von Plasmazellen im Knochenmark zu einer Zerstörung des Knochens. Da es sich um eine im Verlauf sehr heterogene Erkrankung handelt ist es von enormer Wichtigkeit, das Stadium bzw. den Verlauf möglichst genau zu diagnostizieren, um die Therapie entsprechend zu optimieren.

Ein vielversprechender Therapieansatz besteht in der Behandlung mit dem Proteasomen-Inhibitor Bortezomib, der in den Myelomzellen durch Hemmung des intrazellulären Proteinabbauweges eine Apoptose indiziert. Da diese Behandlung eine sehr schnelle Wirkung erzielt ist es erforderlich, das Therapieansprechen möglichst frühzeitig im Verlauf nachweisen zu können. Die bisherige Therapieüberwachung geschieht durch die Kontrolle der myelom-typischen Laborparameter (Paraproteinspiegel, Hämoglobinwert, Kreatinin- und Kalziumspiegel, Albumin- und  $\beta$ 2-Mikroglobulin-Spiegel), entsprechend der Stadieneinteilungssystem nach Salmon & Durie (1975) und dem Internationalen

Staging System (ISS). Somit beruhte die Verlaufsbeurteilung allein auf Surrogatparametern, welche somit unter Umständen nicht der tatsächlichen Krankheitsentwicklung unter der neuartigen Bortezomib-Therapie entspricht.

Als eine mögliche Alternative bietet sich hier die zusätzliche Beurteilung mittels bildgebender Verfahren an. Dabei beweist besonders das WMLD-MDCT hervorragende Eigenschaften, da es alle Formen der Myelom-Manifestation darstellen kann: Knochenmarkbeteiligung, extramedulläre Manifestationen und Osteolysen. Das so gewonnene Bildmaterial bietet somit signifikante zusätzliche Informationen und könnte einen erheblichen Einfluss auf die Therapieentscheidungen haben. Mit dieser Arbeit soll deshalb die Frage beantwortet werden, welche Wertigkeit eine zusätzliche Ganzkörper-Bildgebung durch eine WBLD-MDCT von Myelom-Patienten, die eine Bortezomib-Therapie erhalten, für deren Therapieüberwachung hat.

Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit war es, die Häufigkeit von pathologischen Frakturen in Abhängigkeit vom Verlauf und Stadium der Erkrankung bei Myelom-Patienten zu untersuchen, die eine Langzeittherapie mit Bisphosphonaten erhalten haben. Pathologische Frakturen zählen bei Myelom-Patienten zu den häufigsten Ursachen für eine signifikante Verringerung der Lebensqualität und sind mit einer erniedrigten Überlebensrate verbunden. Im Gesamtverlauf ihrer Erkrankung erleiden 65% aller Myelom-Patienten eine solche Fraktur. Dabei kommt es sowohl durch das Wachstum als auch durch das Schrumpfen von medullären Parenchymtumoren in Folge von fokalem lytischen oder generalisiertem Knochenabbau, und/oder erhöhtem Knochenumsatz aufgrund verstärkter Zytokinproduktion zu pathologischen Frakturen. Und obwohl die Therapie mit Bisphosphonaten zu einer deutliche Reduktion der skelettalen Komplikationen führt, kommt es dennoch weiterhin häufig zu pathologischen Frakturen, ohne dass das tatsächliche Frakturrisiko in einem definierten Stadium der Erkrankung bisher untersucht worden ist.

In der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen werden seit Juni 2002 bei Patienten mit multiplen Myelom regelmäßig WBLD-MDCT-Aufnahmen als Teil der standardisierten weiterführenden Diagnostik durchgeführt. Dadurch

liegen eine große Menge von Patientendaten vor, auf die diese Arbeit zurückgreifen konnte. Aufgrund der verschiedenen Fragestellungen wurden zwei verschiedene Patientengruppen mit den jeweils erforderlichen Eigenschaften untersucht: Zum einen 51 MM-Patienten die mit dem Wirkstoff Bortezomib behandelt wurden, zum anderen ein großes Kollektiv von 191 MM-Patienten. Die Behandlungsschemata unterschieden sich von Patient zu Patient, aber alle wurden fortlaufend mittels WBLD-MDCT von der Schädeldecke bis zu den Knien untersucht.

Die myelom-typischen Laborparameter wurden ebenfalls bei jedem Untersuchungstermin abgenommen und die Patienten entsprechend den Laborveränderungen zur jeweiligen Voruntersuchung in eine der folgenden Kategorien eingestuft: CR, PR, MR, NC oder R (bzw. vereinfachend P, R und S für die Gruppe B). Auch die Veränderungen im WBLD-MDCT (Osteolysen, medulläre Infiltration, extramedulläre Manifestation) wurden dokumentiert und die Patienten analog zu den hämatologischen Kriterien in die Kategorien CR, PR, MR, NC oder R eingestuft. Zusätzlich wurden neu aufgetretene pathologische Frakturen dokumentiert.

Die „korrekte Diagnose“ zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurde retrospektiv bei der nächsten Kontrolluntersuchung durch die kombinierte Auswertung der hämatologischen, klinischen und radiologischen Daten gestellt. In der „kombinierten Bewertung“ wurden alle Ergebnisse der radiologischen und hämatologischen Daten kombiniert, um eine Diagnose zum Zeitpunkt der aktuellen Untersuchung zu stellen. In der „konventionellen Bewertung“ wurden die Laborwerte und die radiologische Darstellung osteolytischen Knochenläsionen kombiniert bewertet. Die Ergebnisse der verschiedenen Bewertungskategorien wurden miteinander verglichen und statistisch analysiert.

Im Vergleich der WBLD-MDCT-basierten Beurteilung des Therapieansprechens mit den laborbasierten Beurteilung zeigte sich, dass das WBLD-MDCT in 86% und die hämatologischen Parameter in 83% der Untersuchungen die korrekte Diagnose anzeigten. Bei 22 diskrepanten Ergebnissen stellte sich die WBLD-MDCT-Beurteilung in 12 Fällen als richtig heraus, wobei es sich in 11 dieser

Fälle um eine PD handelte, die im Labor nicht erkannt wurde. In 10 Fällen zeigte das WBLD-MDCT fälschlicherweise ein NC an, während die hämatologischen Labordaten in diesen Fällen korrekt 4 fortschreitende Erkrankungen und 6 auf die Therapie ansprechende Erkrankungen anzeigten.

Beim Vergleich der Ergebnisse der „konventionellen Beurteilung“ mit denen der alleinigen WBLD-MDCT-Beurteilung ergaben sich in 20 von 70 Untersuchungen diskrepante Ergebnisse. In 10 dieser Fälle zeigte das WBLD-MDCT die korrekte Diagnose. Darunter war 8 mal eine PD, während die „konventionelle Beurteilung“ irrtümlicherweise von einem Therapieansprechen ausgegangen war. In 10 Fällen ergab die WBLD-MDCT-Beurteilung fälschlicherweise ein NC, während die „konventionelle Beurteilung“ zur korrekten Diagnose führte ( 4 mal eine PD, 1 mal ein MR und 5 mal ein PR).

Beim Vergleich der „kombinierten Beurteilung“ mit der alleinigen Auswertung der serologischen Labordaten wurden bei 13 Untersuchungen diskrepante Ergebnisse gefunden, dabei wurde in 11 Fällen eine PD durch die alleinige Laborbeurteilung übersehen. Bei den 22 Untersuchungen, bei denen die „korrekte Diagnose“ eine PD war, versagte die alleinige Laborbeurteilung in 11 Fälle und zeigte dabei fälschlicherweise sogar 5 mal ein PR und 3 mal ein MR an. Die alleinige WBLD-MDCT-Beurteilung zeigte 4 der 22 tatsächlichen PD irrtümlicherweise als NC an. Durch die „kombinierte Beurteilung“ hingegen wurden alle 22 PD korrekt auch als solche erkannt.

Bezüglich der 2. Fragestellung zeigten sich in 8,7% der Untersuchungen bei 19% der Patienten pathologische Frakturen, was einem mittleren Risiko von 14% pro Jahr für MM-Patienten entspricht. Wobei alle Frakturen bei Patienten mit einem MM im Stadium III auftraten. Pathologische Frakturen traten in 12,4% der Untersuchungen auf, die insgesamt eine progressive Erkrankung oder ein Rezidiv anzeigten, in 8,2% der Untersuchungen bei rückläufiger Erkrankung und in 5,3% der Untersuchungen bei stabiler Erkrankung. Der Chi-Quadrat Likelihood-Ratio-Test ( $p > 0,05$ ) zeigte aber, dass die Häufigkeit von Frakturen nicht signifikant abhängig vom individuellen Gesamtverlauf der Erkrankung war. Frakturen traten bei 26% der Kontrolluntersuchungen mit progressiven Osteolysen auf und bei 7% der Untersuchungen mit stabilen Osteolysen ( $p <$

0,001). 36% der Patienten mit zunehmender extramedullärer Myelommanifestation, 17% der Patienten mit einem stabilen extramedullären Myelomverlauf und 7% der Patienten ohne extramedullären Tumor erlitten eine neue pathologische Fraktur. Des Weiteren zeigten sich Frakturen in 12% der Untersuchungen mit progressivem Verlauf der medullären Myelommanifestation, bei 11% der Untersuchungen mit regressivem Verlauf und bei 6% der Untersuchungen mit stabiler Knochenmarksbeteiligung. Folglich korreliert das Frakturrisiko bei Patienten mit multiplen Myelom signifikant sowohl mit dem Nachweis und dem Progress einer extramedullären Manifestation ( $p < 0,0001$ ) als auch mit dem Verlauf der Knochenmarksdichte in den trabekulären Knochen ( $p < 0,05$ ). Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von pathologischen Frakturen und dem Verlauf der beta-2-Mikroglobuline.

Das Maligne Myelom ist trotz deutlicher Therapiefortschritte weiterhin eine unheilbare maligne Erkrankung, auch nach einem ersten Therapieansprechen kommt es fast immer zu einem Rezidiv. Für die weitere Verbesserung der Therapie ist deshalb eine möglichst sensitive Überwachung des Krankheitsverlaufes essentiell.

Bisher beruht die Beurteilung des Verlaufes der Myelom-Behandlung hauptsächlich auf Messungen des Myelom-Paraproteins. Bei diesem Biomarker kann man allerdings nicht zwingend davon ausgehen, dass sein Wert zukünftige Veränderungen der Tumormasse prognostizieren kann, was durch Studien belegt ist. Es ist denkbar, dass in Folge von Chemotherapien die starke Assoziation von Paraproteinspiegel und Myelom-Tumormasse auf Grund klonaler Weiterentwicklung verloren geht und es zu M-Protein-unabhängigem extramedullärem oder medullärem Myelomwachstum kommt. Der genaue Prozess ist dabei noch nicht verstanden, allerdings wird davon ausgegangen, dass bei immer weiter verlängerter Überlebensdauer der Patienten die Wahrscheinlichkeit einer genetischen Weiterentwicklung der Erkrankung steigt und eine Dissoziation von Paraproteinspiegel und Tumormasse häufiger vorkommen könnte. Des Weiteren ist die Messung des M-Gradienten bei

Patienten mit einem Leichtketten-Myelom erschwert und bei nicht-sekretorischen Erkrankungsformen schlichtweg unmöglich.

Radiologische Studien haben gezeigt, dass eine effektive Behandlung des MM zu Erscheinungsveränderungen von medullären Läsionen und extramedullären Tumormanifestationen führt. Somit könnte eine sensitive bildgebende Diagnostik wesentlich zur Verbesserung der Genauigkeit der Myelom-Diagnostik beitragen. Im Vergleich aller radiologischen Verfahren hat sich das WBLD-MDCT als die am besten geeignete Methode herausgestellt. Es ist breit verfügbar, bildet sämtliche Manifestationen des MM ab und ermöglicht einen verlässlichen Vergleich zwischen Untersuchungen von verschiedenen Zeitpunkten. Aber auch das WBLD-MDCT stößt an seine Grenzen, wenn es den Verlauf niedriggradiger Knochenmarksinfiltrationen darstellen soll. Deshalb untersuchten wir die Vorteile der kombinierten Beurteilung von serologischen Laborparametern und Ganzkörper-CT-Bildgebung (WBLD-MDCT) bei Myelom-Patienten, die eine Bortezomib-basierte Therapie erhalten haben.

Dabei zeigte sich deutlich eine nur mäßige Sensitivität der auf Biomarkern basierenden Laborbeurteilung in Bezug auf den Nachweis einer Krankheitsprogression. In der Hälfte aller Fälle, in denen die korrekte Diagnose eine PD war, wurde dies nicht durch die Laborwerte angezeigt, in den meisten Fällen sogar fatalerweise als MR oder PR fehlgedeutet. Die alleinige WBLD-MDCT-Beurteilung zeigte immerhin nur in 18% der korrekten PD fälschlicherweise ein NC an.

Die Optimierung der diagnostischen Beurteilung wurde schließlich durch die "kombinierte Beurteilung" (Kombination der laborbasierten Daten und des WBLD-MDCT) erreicht, hierbei wurden alle Fälle, in denen eine PD vorlag, auch korrekt als eine solche erkannt.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass eine weit verbreitete Nutzung von kombinierter hämatologischer und WBLD-MDCT-Diagnostik die diagnostische Genauigkeit und die Verlässlichkeit der Beurteilung des Krankheitsverlaufes des multiplen Myeloms deutlich erhöhen kann. Dies ermöglicht eine Optimierung der Therapie und lässt einen insgesamt positiveren Krankheitsverlauf erhoffen.

Pathologische Frakturen sind ein bedeutendes Gesundheitsproblem für Patienten mit einem multiplen Myelom, sie können die funktionelle Unabhängigkeit beeinträchtigen und unter Umständen die Überlebenszeit verkürzen. 65% aller Myelom-Patienten erleiden eine solche Fraktur. Die Therapie mit Bisphosphonaten als starke Inhibitoren der Knochenresorption reduziert die skelettbezogenen Komplikationen bei diesen Patienten um bis zu 50%, kann diese aber nicht gänzlich vermeiden. In dieser Arbeit präsentierte sich das WBLD-MDCT auch in Bezug auf die Frakturdiagnostik als ein hervorragendes Diagnoseverfahren. Bei jedem Patienten mit den typischen Symptomen einer Fraktur zeigte sich auch ein entsprechendes Korrelat im WBLD-MDCT. Es fand sich bei 19% der untersuchten Patienten eine pathologische Fraktur, dabei befanden sich bei allen das MM im Stadium III. Ein interessantes Ergebnis dieser Untersuchung war, dass pathologische Frakturen sowohl bei Patienten mit progressivem, als auch mit stabilem und regressivem Erkrankungsverlauf vorkamen, ohne dass sich dabei die Inzidenz signifikant unterschied. So scheint sowohl der Zuwachs als auch die Abnahme der Myelom-Masse die Stabilität des Knochens zu beeinflussen. Außerdem wird der physiologische Knochenumbau durch das MM schwerwiegend gestört und kann auch durch Bisphosphonatgabe nicht vollständig normalisiert werden. Durch diesen Wirkstoff wird zwar die Osteoklastenaktivität gehemmt, aber weder die Differenzierung noch die Funktion der Osteoblasten stimuliert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten erwartungsgemäß eine deutliche Korrelation zwischen dem Auftreten von Frakturen und der Progression von Osteolysen. Außerdem wird ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Frakturrisiko und dem Vorhandensein von extramedullären Tumormanifestationen beschrieben, ohne dass die Ursache dafür bekannt ist. Allerdings zeigte sich keine signifikante Beziehung zwischen dem Vorhandensein bzw. dem Verlauf der medullären Myelommanifestationen und dem Vorkommen von pathologischen Frakturen. Auch die Evaluation eines möglichen Zusammenhanges zwischen spezifischen Laborwerten, wie dem Beta-2-Mikroglobulin, und dem Auftreten von pathologischen Frakturen ergab keine signifikanten Ergebnisse.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass pathologische Frakturen in allen Krankheitsstadien unabhängig von der Aktivität und dem Verlauf der Myelom-Erkrankung vorkommen können. Deshalb darf eine neu diagnostizierte Fraktur nicht zwangsläufig als Krankheitsprogression oder Therapieindikation missinterpretiert werden.

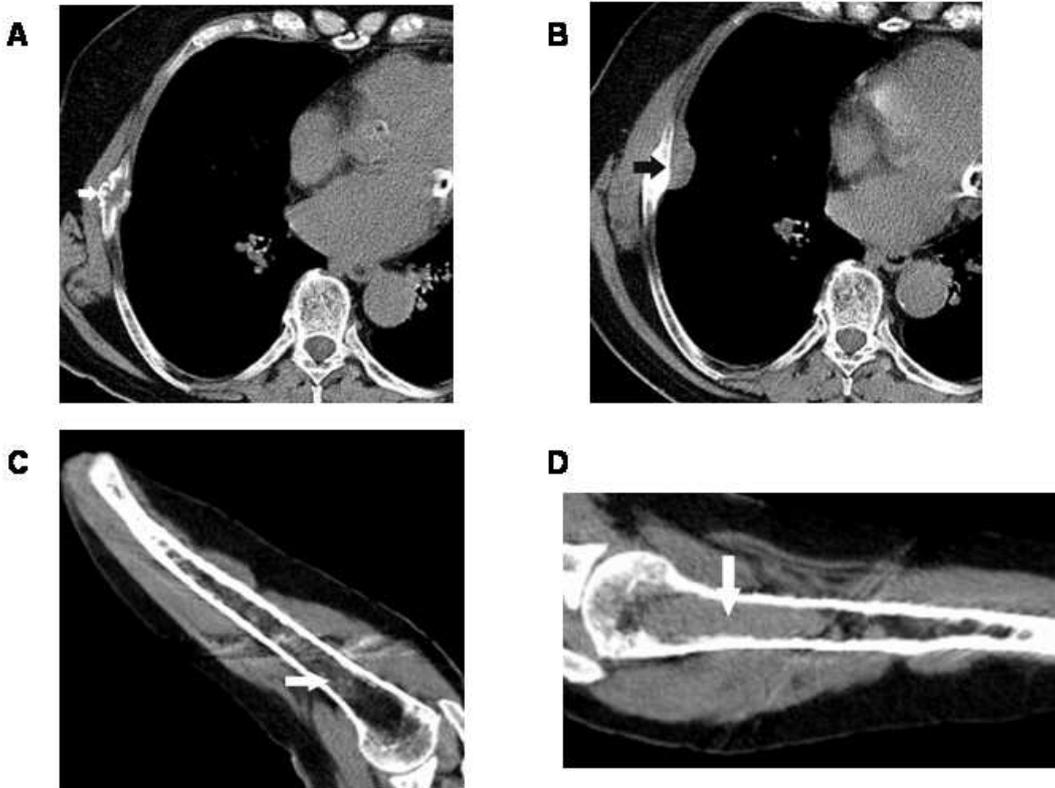
## 6. Abbildungen

**Abbildung 1 A, B, C und D:** 68-jähriger Patient mit einem Bence-Jones-Myelom im Stadium III, Erstdiagnose im November 2003.

*Nach verschiedenen Therapien (Melphalan, Bendamustin) zeigte der Patient erneut eine rezidivierende Erkrankung mit neu aufgetretenen medullären Plasmazellinfiltrationen im September 2006.*

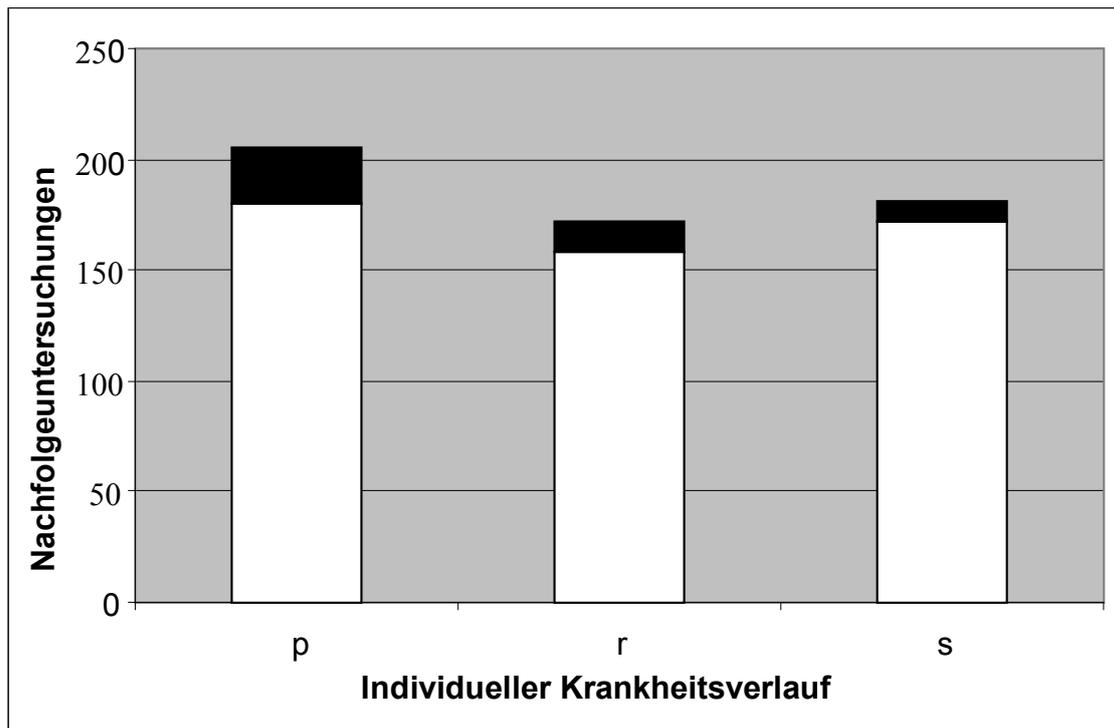
*Im Februar 2007 zeigte sich unter Therapie mit Bortezomib/Dexamethason eine Reduktion der Serum-Leichtketten (von 1010 mg/l auf 488 mg/l). Auch der Spiegel des Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulins und des Hämoglobins verbesserten sich. Allerdings zeigte das WBLD-MDCT zur gleichen Zeit eine Progression sowohl der extramedullären (Abb. 1B, im Vergleich zur Voruntersuchung Abb. 1A, siehe Pfeile) als auch der medullären Tumordinfiltration, dargestellt in der Diaphyse des Humerus (Abb. 1D, im Vergleich zur Voruntersuchung Abb. 1C, siehe Pfeile).*

*Ein weiteres Nachfolge-CT (nicht dargestellt) zeigte ein weiteres Fortschreiten der medullären Myelommanifestation mit stabilen Osteolysen. In der Folge entwickelten sich eine progressive Anämie und eine renale Insuffizienz.*



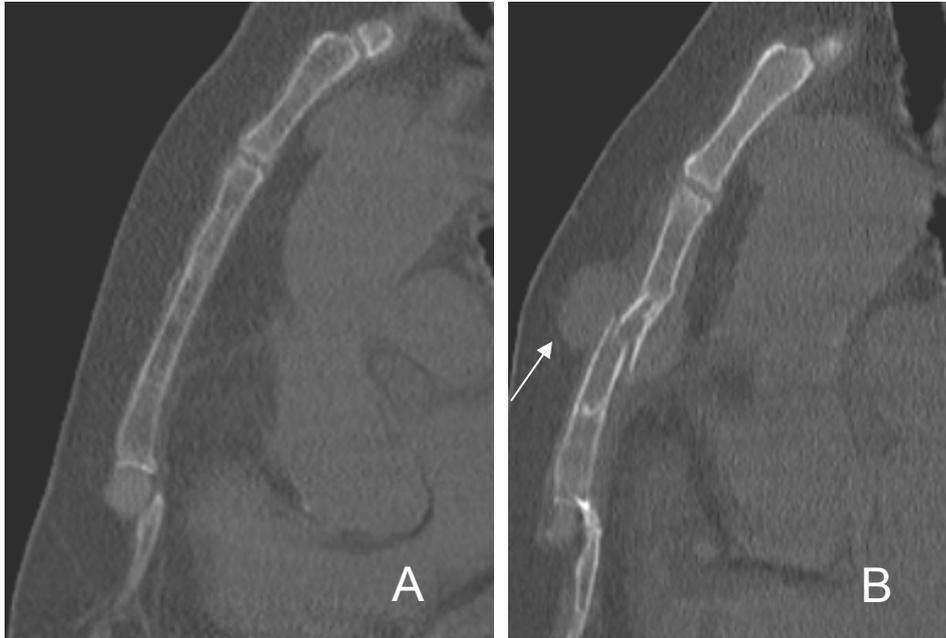
**Abbildung 2:** Zusammenhang zwischen individuellem Krankheitsverlauf bei Patienten mit MM und dem Auftreten von pathologischen Frakturen.

*y-Achse: Anzahl der Nachfolgeuntersuchungen, schwarzer Balken: Intervall mit neuen Frakturen, weißer Balken: keine neuen Frakturen. x-Achse: Krankheitsverlauf, p = Progression (PD & R), r = Remission (MR, PR & CR), s = stabil (NC).*



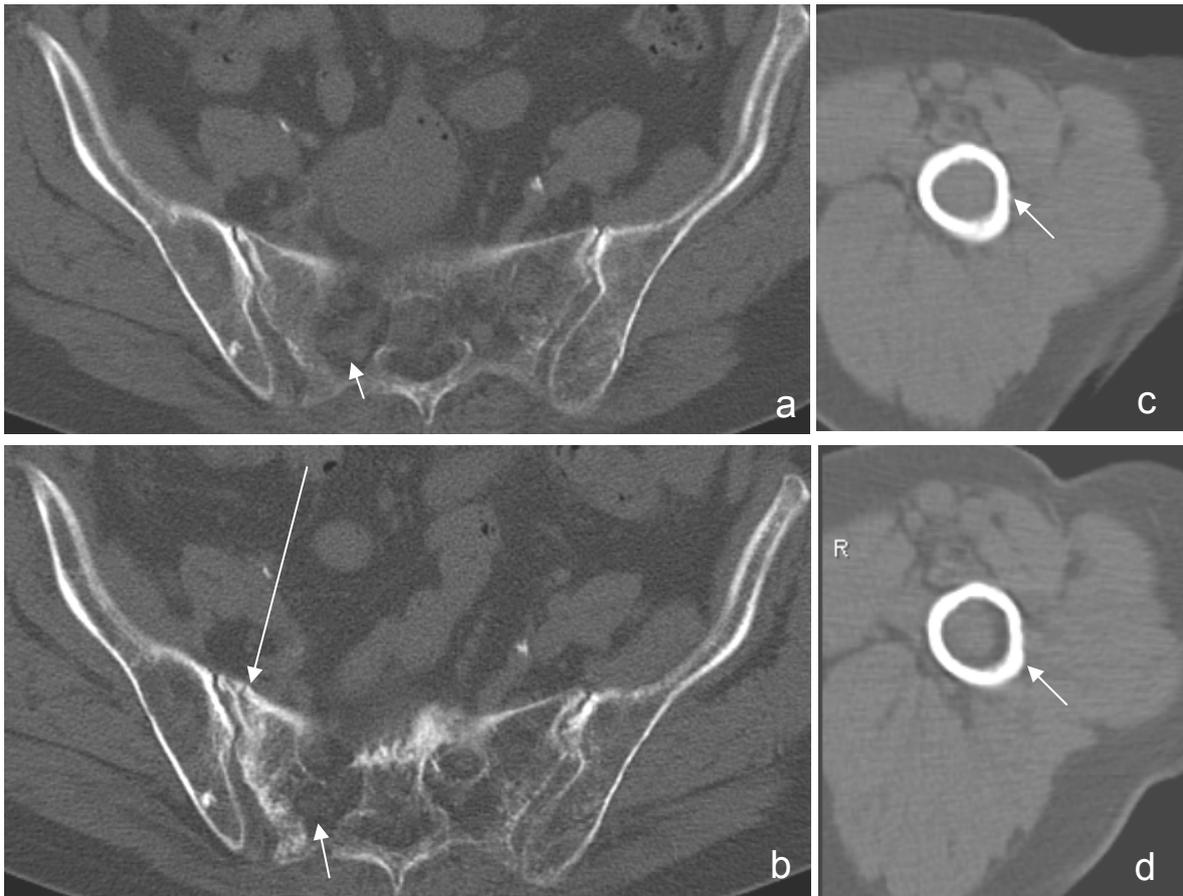
**Abbildung 3:** 72-jährige Patientin mit progressivem multiplem Myelom.

Sagittales MDCT-Bild (Abb. 3A) vor, und entsprechendes sagittales MDCT-Bild (Abb. 3B) nach Auftreten einer pathologischen Fraktur des Sternums. Man beachte die progressive extramedulläre Plasmazellproliferation (Pfeil in Abb. 3B).



**Abbildung 4:** 74jährige Patientin mit multipltem Myelom und Schmerzen im Becken, verstärkt im Stehen und beim Gehen.

*Zu diesem Zeitpunkt wurde ein teilweises Ansprechen auf die Therapie durch radiologische und hämatologische Kriterien festgestellt. Abb. 4a und 4c wurden vor, Abb. 4b und 4d nach dem Auftreten einer pathologischen Fraktur der rechten Ala ossis sacri (langer Pfeil in Abb. 4b) aufgenommen. Abb. 4c und 4d zeigen eine Myelommanifestation im rechten Humerus. Die Plasmazellproliferation zeigt sich in Bezug auf Größe und Dichte im Verlauf regressiv, sowohl im Becken als auch im Humerus (kleine Pfeile in allen Abb.).*



## 7. Tabellen

**Tabelle 1:** Übersicht über die Ergebnisse der Bildbeurteilungen von Patienten mit MM, die mit Bortezomib therapiert werden, im Vergleich zu den Laborbefunden (Patientengruppe A).

(BMA = „Bone marrow attenuation“ = Verlauf der Knochenmarkmanifestation des MM im Verlaufs-CT, EM (-) = keine extramedulläre Myelommanifestation, EM (+) = neu entdeckte extramedulläre Myelommanifestation, EM (++) = Zunahme einer bekannten extramedullären Myelommanifestation, EM (st.) = unveränderte, stabile extramedulläre Myelommanifestation, PD = progressiv disease, NC = no change, MR = minimal response, PR = partial response)

Radiologische Befunde (WBLD-MDCT)					Laborbefunde				
Osteolysen	BMA	EM	Anzahl Unter- suchungen	Anzahl falsche Bewertung	PD	NC	MR	PR	Anzahl falsche Bewertung
Zunahme	Zunahme	-	1	0 / 1	0	0	0	1	1 / 1
Zunahme	Zunahme	+	2	0 / 2	1	0	1	0	1 / 2
Zunahme	stabil	-	1	0 / 1	0	0	1	0	1 / 1
stabil	Zunahme	-	6	0 / 6	3	0	1	2	3 / 6
stabil	Zunahme	+	4	0 / 4	3	0	0	1	1 / 4
stabil	Zunahme	++	2	0 / 2	0	1	0	1	2 / 2
stabil	stabil	+	2	0 / 2	0	1	0	1	2 / 2
stabil	stabil	st.	4	0 / 4	0	4	0	0	0 / 4
stabil	stabil	-	23	10 / 23	4	13	1	5	0 / 23
stabil	Abnahme	-	25	0 / 25	0	1	5	19	1 / 25

**Tabelle 2:** Unterschiedliche Ergebnisse in der „konventionellen Beurteilung“ und der WBLD-MDCT-Beurteilung (Patientengruppe A).

(PD = *progressiv disease*, NC = *no change*, MR = *minimal response*, PR = *partial response*, **fett gedruckt** = korrekt)

Konventionelle Beurteilung	WBLD-MDCT-Beurteilung	Korrekte Diagnose
PD	NC	PD
NC	PD	PD
NC	PD	PD
NC	MR	MR
MR	NC	MR
MR	PR	PR
MR	PD	PD
PR	NC	PR
PR	PD	PD

**Tabelle 3:** Übersicht über alle Untersuchungen mit der „korrekten Diagnose“ PD, und deren Beurteilung mittels Laborbefunde, WBLD-MDCT, „konventioneller Beurteilung“ und „kombinierter Beurteilung“ (Patientengruppe A).

(BMA = „Bone marrow attenuation“ = Verlauf der Knochenmarkmanifestation des MM im Verlaufs-CT, EM (-) = keine extramedulläre Myelommanifestation, EM (+) = neu entdeckte extramedulläre Myelommanifestation, EM (++) = Zunahme einer bekannten extramedullären Myelommanifestation, PD = progressiv disease, NC = no change, MR = minimal response, PR = partial response, **fett gedruckt** = korrekt)

korrekte Diagnose	kombinierte Beurteilung	konventionelle Beurteilung	WBLD-MDCT	BMA	EM	Osteolysen	Labor-Beurteilung
PD	PD	PD	PD	Zunahme	-	stabil	PD
PD	PD	PD	NC	stabil	-	stabil	PD
PD	PD	PD	PD	Zunahme	+	stabil	PD
PD	PD	PD	NC	stabil	-	stabil	PD
PD	PD	PD	PD	Zunahme	-	Zunahme	PD
PD	PD	PD	PD	Zunahme	+	Zunahme	PD
PD	PD	PD	PD	Zunahme	+	stabil	PD
PD	PD	PD	PD	Zunahme	+	stabil	PD
PD	PD	PD	NC	stabil	-	stabil	PD
PD	PD	PD	NC	stabil	-	stabil	PD
PD	PD	PD	PD	stabil	-	Zunahme	MR
PD	PD	PD	PD	Zunahme	-	stabil	PD
PD	PD	PD	PD	Zunahme	+	Zunahme	MR
PD	PD	NC	PD	stabil	+	stabil	NC
PD	PD	NC	PD	Zunahme	++	stabil	NC
PD	PD	NC	PD	Zunahme	-	stabil	NC
PD	PD	MR	PD	Zunahme	-	stabil	MR
PD	PD	PR	PD	stabil	+	stabil	PR
PD	PD	PR	PD	Zunahme	++	stabil	PR
PD	PD	PR	PD	Zunahme	-	stabil	PR
PD	PD	PR	PD	Zunahme	-	stabil	PR
PD	PD	PR	PD	Zunahme	+	stabil	PR

**Tabelle 4:** Lokalisation der pathologischen Frakturen und der jeweilige Verlauf der Erkrankung (Patientengruppe B).

(Krankheitsverlauf: R = Rezidiv, PD = progressiv disease, NC = no change, MR = minimal response, PR = partial response, CR = complete remission, vereinfachter Krankheitsverlauf: p (=progress) beinhaltet PD und R, r (=response) beinhaltet CR, PR und MR, s (=stable) beinhaltet NC)

Lokalisation	Anzahl Frakturen	Anzahl Patienten	Krankheitsverlauf (vereinfacht)	Krankheitsverlauf
Wirbelsäule	n=29 (59 %)	16	p: n=12 r: n=10 s: n=7	R: n=1 PD: n=11 MR: n=1 CR: n=1 PR: n=8 NC: n=7
Rippen	n=9 (18 %)	9	p: n=6 r: n=2 s: n=1	PD : n=6 PR : n=2 NC: n=1
Becken	n=6 (12 %)	6		
Os sacrum	n=3 (6%)	3	p: n=2 r: n=1	PD: n=2 PR: n=1
Ramus superior ossis pubis	n=3 (6%)	3	p: n=2 s: n=1	PD: n=2 NC: n=1
Sternum	n=4 (8%)	4	p: n=3 s: n=1	PD : n=3 NC : n=1
Femur	n=1 (2%)	1	r: n=1	PR : n=1

**Tabelle 5:** Patientencharakteristika (Patientengruppe B).

	<b>Patienten mit pathologischen Frakturen (n=36)</b>	<b>Patienten ohne pathologische Frakturen (n=155)</b>
Durchschnittsalter (in Jahren)	61	59
<b>Myelom-Typ:</b>		
IgG (n=108)	(n=19) 53 %	(n=89) 57%
IgA (n=42)	(n=10) 28%	(n=32) 21%
Leichtketten-Myelom (n=34)	(n=7) 19%	(n=27) 17%
nicht-sekretorisch (n=6)	(n=0) 0%	(n=6) 4%
IgD (n=1)	(n=0) 0%	(n=1) 0,1%
extramedulläre Myelommanifestation (n=75)	(n=17) 47%	(n=58) 37%

**Tabelle 6:** Übersicht über den individuellen Krankheitsverlauf und die jeweils vorkommenden Frakturen (Patientengruppe B).

(R = Rezidiv, PD = progressiv disease, NC = no change, MR = minimal response, PR = partial response, CR = complete remission, p (=progress) beinhaltet PD und R, r (=response) beinhaltet CR, PR und MR, s (=stable) beinhaltet NC)

p (n=202; 36%) davon 25 mit Frakturen (12,4%)	R (n=25; 4%)	Frakturen (n=1)
		Keine Frakturen (n=24)
	PD (n=177; 32%)	Frakturen (n=24)
		Keine Frakturen (n=153)
r (n=171; 30%) davon 14 mit Frakturen (8,2%)	MR (n=26; 5%)	Frakturen (n=1)
		Keine Frakturen (n=25)
	CR (n=23; 4%)	Frakturen (n=1)
Keine Frakturen (n=22)		
	PR (n=122; 22%)	Frakturen (n=12)
		Keine Frakturen (n=110)
s (n=188; 34%) davon 10 mit Frakturen (5,3%)	NC (n=188; 34%)	Frakturen (n=10)
		Keine Frakturen (n=178)

## 8. Literaturverzeichnis

1. Durie BG. Staging and kinetics of multiple myeloma. Clin Haematol 1986;11:3-18.
2. Ishida, Tsuyoshi, Dorfman, Howard. Plasma cell myeloma in unusually young patients: a report of two cases and review of the literature. Skeletal Radiology 1995;24:47-51.
3. Durie BGM, Kyle RA et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Hematol J 2003;4:379-398.
4. DeVita TV, Hellmann S, Rosenberg SA. Cancer Principles & Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins 7<sup>th</sup> edition. Chapter 44;p. 2179-2180.
5. Kane RC, Bross PF, Farrell AT et al. Velcade: U.S. FDA Approval for the Treatment of Multiple Myeloma Progressing on Prior Therapy. The Oncologist 2003;8:508-513.
6. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. Journal of Clinical Oncology 2007;25(25):3892-3901.
7. Rosinol L, Oriol A, Mateos MV et al. Phase II pethema trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before Autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. Journal of Clinical Oncology;25(28):4452-4458.
8. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. Cancer 1975;36:842-854.
9. Greipp RP, Miguel JS, Durie BGM et al. International staging system for multiple myeloma. Journal of Clinical Radiology 2005;15:3412-3420.
10. Anagnostopoulos A, Hamilos G, Zorzou MP, Grigoraki V, Anagnostou D, Dimopoulos MA. Discordant response or progression in patients with myeloma treated with thalidomide-based regimens. Leukemia and Lymphoma 2004;45(1):113-116.

11. Riccardi A, Gobbi P, Ucci G, et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. *Eur J Cancer* 1991;27:1401-1405.
12. Saad F, Lipton A, Cook R, et al. Pathologic Fractures Correlate With Reduced Survival in Patients With Malignant Bone Disease. *Cancer* 2007;15:1860-1867.
13. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of Pamidronate in reducing Skeletal Events in Patients with Advanced Multiple Myeloma. *NEJM* 1996;334:488-493.
14. Kyle, R. A., Yee, G. C., Somerfield, M. R., et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25:2464-2472.
15. Berenson J R, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:593-602.
16. Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *British Journal of Haematology* 1998;102:1115-1123.
17. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-1473.
18. Strauss LG. Positron emission tomography: current role for diagnosis and therapy monitoring in oncology. *Oncologist* 1997;2:381-388.
19. Rahmouni A, Divine M, Mathieu D, Golli M, Haioun C, Dao T, Anglade MC, Reyes F and Vasile N. MR appearance of multiple myeloma of the spine before and after treatment. *AJR* 1993;160:1053-1057.
20. Horger M, Kanz L, Denecke B, Vonthein R, Pereira P, Claussen CD, Driessen C. The benefit of using whole-body, low-dose, nonenhanced, multidetector computed tomography for follow-up and therapy response monitoring in patients with multiple myeloma. *Cancer*. 2007 Apr 15;109(8):1617-26.

21. Durie BGM. The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon plus staging system. *European Journal of Cancer* 2006;42:1539-1543.
22. Angtuaco EJC, Fassas ABT, Walker R, Sethi R and Barlogie B. Multiple Myeloma: Clinical Review and Diagnostic Imaging. *Radiology* 2004;231:11-23.
23. Strauss LG. Positron emission tomography: current role for diagnosis and therapy monitoring in oncology. *Oncologist* 1997;2:381-388.
24. Rahmouni A, Divine M, Mathieu D, Golli M, Haioun C, Dao T, Anglade MC, Reyes F and Vasile N. MR appearance of multiple myeloma of the spine before and after treatment. *AJR* 1993;160:1053-1057.
25. Pirrotta MT, Gozzetti A, Cerase A, Bucalossi A, Bocchia M, Defina M, Lauria F. Unusual discordant responses in two multiple myeloma patients during bortezomib treatment. *Onkologie* 2008; 31: 45-47.
26. Anagnostopoulos A, Hamilos G, Zorzou MP, Grigoraki V, Anagnostou D, Dimopoulos MA. Discordant response or progression in patients with myeloma treated with thalidomide-based regimens. *Leukemia and Lymphoma* 2004;45(1):113-116.
27. Saad F, Olsson C, Schulman C, et al. Skeletal Morbidity in Men with Prostate Cancer: Quality-of-Life Considerations throughout the Continuum of Care. *European Urology* 2004;46:731-740.
28. Melton III LJ, Kyle RA, Achtnbach SJ, et al. Fracture risk with multiple myeloma: a population based study. *J Bone Min Res* 2005;20:487-493.
29. Mahnken A H, Wildberger J E, Gehbauer G, et al. Multidetector CT of the Spine in Multiple Myeloma: Comparison with MR Imaging and Radiography. *Am.J.Roentgenol.* 2002;178:1429-1436.
30. Roodman GD. Treatment strategies for bone disease. *Bone Marrow Transplantation* 2007;40:1139-1146.
31. Horger M, Claussen C D, Bross-Bach U, et al. Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *European Journal of Radiology* 2005;54:289-97.

32. Epstein J, Walker R. Myeloma and Bone Disease: "The Dangerous Tango". *Clinical Advances in Hematology&Oncology* 2006;4:300-306.
33. Dhodapkar MV, Singh J, Mehta J, et al. Anti-myeloma activity of pamidronate in vivo. *British Journal of Haematology* 1998;103:530-532.
34. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Michaux L, Jamart J, Maldague BE, Malghem J. Development of vertebral fractures in patients with multiple myeloma: does MRI enable recognition of vertebrae that will collapse? *J Comput Assist Tomogr.* 1998;22:430-436.

## **Danksagung**

Ich möchte mich herzlich bei der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen und ihrem ärztlichen Direktor Professor Dr. C. D. Claussen dafür bedanken, dass ich als Doktorand angenommen wurde und somit die Möglichkeit erhalten habe, diese Dissertationsschrift anzufertigen.

Besonderen Dank möchte ich dabei Herrn Prof. Dr. M. S. Horger aussprechen, von dem ich mich ausgezeichnet betreut gefühlt habe und welcher stets ein offenes Ohr und Zeit hatte, um mir bei Fragen und Problemen weiter zu helfen.

Und vor Allem möchte ich ganz herzlich meiner Familie, besonders meiner Mutter und meinem Vater, für ihre Unterstützung mit Rat und Tat zu jeder Zeit danken, ohne die mein Medizinstudium und diese Dissertationsarbeit nicht möglich gewesen wäre.

## Lebenslauf

---

### Persönliche Daten:

**Name:** Sebastian Peters  
**Geburtsdatum/-ort:** 02.07.1982, Paderborn  
**Nationalität:** deutsch  
**Familienstand:** ledig

---

**Schulbildung:**  
06/2002 **Abitur am Schickhardt-Gymnasium Herrenberg**

**Zivildienst:**  
09/2002 – 06/2003 **Stiftung Pfennigparade München**

---

**Studium:**  
10/2003 – 08/2005 **Eberhard-Karls-Universität Tübingen**  
Vorklinischer Studienabschnitt

08/2005 **Eberhard-Karls-Universität Tübingen**  
Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

08/2005 – 07/2008 **Eberhard-Karls-Universität Tübingen**  
klinischer Studienabschnitt

08/2008 – 07/2009 **Technische Universität München**  
Praktisches Jahr

20/10/2009 **Technische Universität München**  
Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

---

### Arbeitstätigkeit:

Seit 08/2010 **Städtisches Klinikum München**  
**Kinderklinik Schwabing**  
Assistenzarzt

---