

**Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Andreas Buck**

**$^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose- und  $^{11}\text{C}$ -Methionin-PET/CT bei  
Patient/-innen mit neu diagnostiziertem  
Multiplen Myelom:  
Ein Vergleich volumenbasierter PET-Biomarker**

**Inauguraldissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Oliver Vierung**

**aus Schweinfurt**

**Würzburg, Dezember 2022**

## **Referenten**

**Referent:** Prof. Dr. Andreas Buck

**Korreferent:** Prof. Dr. Martin Kortüm

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 26.05.2023

**Der Promovend ist Arzt.**

## **Widmung**

Diese Arbeit ist meinen Eltern Manuela und Harald Viering in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Multiples Myelom .....	1
1.1.1	Übersicht .....	1
1.1.2	Prämaligene Vorstufen .....	2
1.1.3	Pathogenese .....	3
1.1.4	Klinik.....	3
1.1.5	Diagnose .....	4
1.1.6	Klassifikation.....	7
1.1.7	Therapie .....	8
1.2	Bildgebung des Multiplen Myeloms .....	8
1.2.1	Übersicht .....	8
1.2.2	Computertomographie.....	9
1.2.3	Magnetresonanztomographie.....	9
1.2.4	PET/CT.....	10
1.2.4.1	Übersicht .....	10
1.2.4.2	<sup>18</sup> F-FDG-PET/CT .....	12
1.2.4.3	<sup>11</sup> C-MET-PET/CT.....	13
1.3	Zielsetzung der Arbeit.....	14
2	Material und Methoden.....	15
2.1	Übersicht.....	15
2.2	Patientenkollektiv .....	15
2.3	PET/CT-Akquisition .....	19
2.4	PET/CT-Auswertung.....	21
2.4.1	Analyse der MM-Infiltration.....	21
2.4.2	Definition der PET-Parameter .....	22
2.4.2.1	Standardized uptake value.....	22

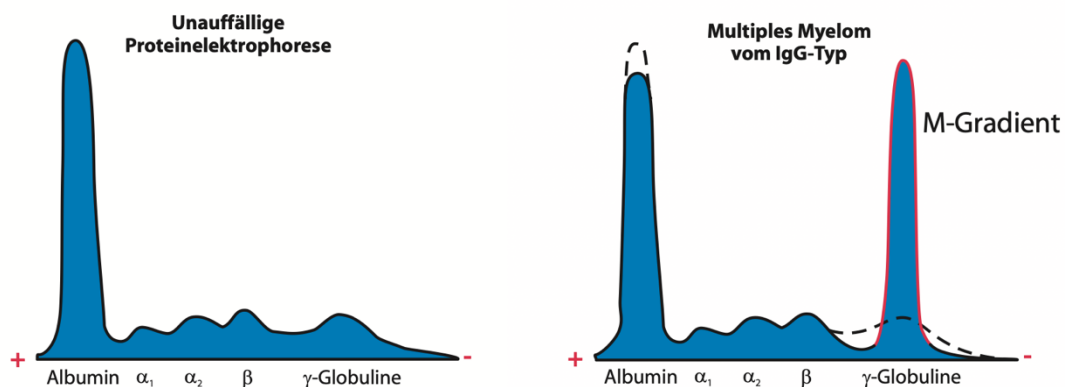
2.4.2.2	Volumenbasierte PET-Parameter .....	23
2.4.3	Bestimmung der PET-Parameter .....	24
2.5	Statistik .....	29
3	Ergebnisse .....	31
3.1	Patientenbasierte Analyse .....	31
3.2	Läsionsbasierte Analyse .....	32
3.3	PET-Biomarker .....	34
3.3.1	SUV-Parameter .....	34
3.3.2	TMTV und TLG/TLMU .....	35
3.4	Korrelation von PET-Biomarkern und laborchemischen Tumor-bezogenen Parametern .....	40
3.4.1	Übersicht .....	40
3.4.2	Anzahl fokaler Läsionen .....	40
3.4.3	$SUV_{mean}$ , $SUV_{max}$ und $SUV_{peak}$ .....	41
3.4.4	TMTV und TLG/TLMU .....	43
4	Diskussion .....	47
5	Zusammenfassung .....	54
6	Literaturverzeichnis .....	56
I	Abkürzungsverzeichnis .....	
II	Abbildungsverzeichnis .....	
III	Tabellenverzeichnis .....	
IV	Danksagung .....	
V	Lebenslauf .....	
VI	Wissenschaftlicher Werdegang/Publikationsliste .....	

# 1 Einleitung

## 1.1 Multiples Myelom

### 1.1.1 Übersicht

Das MM wird laut WHO-Definition den niedrig malignen B-Zell-Lymphomen zugeordnet und macht etwa 13 Prozent der hämatologischen sowie ein Prozent aller Krebserkrankungen aus, die jährliche Inzidenz in westlichen Nationen liegt bei etwa fünf Fällen pro 100.000 Einwohner/-innen [1, 2]. Das MM ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte maligne Erkrankung mit vermehrter Immunglobulin-Produktion, welche auch als „Paraprotein“ oder „M-Gradient“ bezeichnet wird und einhergehender Organdysfunktion [2]. Die Bezeichnung M-Gradient leitet sich dabei von der in Abbildung 1 dargestellten pathologischen Proteinelektrophorese mit erhöhter  $\gamma$ -Globulin-Bande ab.



**Abbildung 1 Proteinelektrophorese bei Patient/-innen mit MM**

Links: Unauffällige Proteinelektrophorese; rechts: Durch die vermehrte Immunglobulin-Produktion hervorgerufener M-Gradient (= M-Protein, Paraprotein) in der Proteinelektrophorese von Patient/-innen mit MM vom Typ IgG. Mit freundlicher Genehmigung der UNI-MED Verlag AG [3].

Die Immunglobuline treten entweder als komplette, monoklonale Immunglobuline (häufig: IgA, IgG; selten: IgM, IgE) oder als unvollständige Immunglobuline in Form von kappa- oder lambda-Leichtketten auf und sind im Serum und/oder Urin nachweisbar [4]. Es existiert außerdem eine seltene, asekretorische Form, bei welcher keine monoklonalen Immunglobuline produziert werden [1].

Das MM ist eine Erkrankung der älteren Bevölkerung, so beträgt das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnosestellung 69 Jahre [5]. Signifikante Prävalenzunterschiede bei Geschlecht und Ethnizität lassen auf eine genetische Veranlagung für das MM schließen [6]. Männer erkranken dabei häufiger als Frauen und in der afroamerikanischen Bevölkerung zeigt sich im Vergleich zur kaukasischen eine annähernd doppelt so hohe Inzidenz, die niedrigsten Inzidenzraten finden sich in China [4, 5].

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines MM gelten die Exposition mit ionisierenden Strahlen und Pestiziden sowie chronische Infektionen [4]. Auch Adipositas scheint die Entstehung eines MM zu begünstigen [7].

### **1.1.2 Prämaligne Vorstufen**

In den meisten Fällen geht dem MM ein prämaligener Zustand voraus, die „monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz“ (MGUS). Das Risiko für die Progredienz der MGUS in ein behandlungsbedürftiges MM liegt bei etwa 1 Prozent pro Jahr [6]. In der Bevölkerung liegt die Prävalenz der MGUS bei etwa drei Prozent bei den über 50-Jährigen und bei etwa fünf Prozent bei den über 70-Jährigen [8]. Bei der MGUS sind bereits klonale Plasmazellen im Knochenmark und monoklonales Protein im Serum und Urin nachweisbar, es fehlen jedoch die Myelom-definierenden Endorganschäden (siehe Tabelle 1) [9]. Als Zwischenstufe zwischen der MGUS und dem therapiebedürftigen MM findet sich das „Schwelende Myelom“ (engl. smouldering myeloma, SMM), das Risiko für die Progredienz in ein MM liegt hier bei etwa zehn Prozent pro Jahr [10]. Beim SMM sind ein im Vergleich zur MGUS höherer Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark, sowie höhere Konzentrationen monoklonalen Proteins im Serum und/oder Urin nachweisbar, es sind jedoch auch beim SMM keine Myelom-definierenden Endorganschäden nachweisbar [9].

### **1.1.3 Pathogenese**

Die genauen Ursachen für die Entstehung des MM sind unklar [4]. Zytogenetisch zeigen sich in den Myelom-Zellen zwei unterschiedliche, primäre chromosomale Veränderungen, diese werden entsprechend als hyperdiploide bzw. nicht-hyperdiploide Form bezeichnet [2, 11]. Beim hyperdiploiden Myelom liegt in den Myelom-Zellen eine chromosomale Trisomie vor, meist sind dabei die Chromosomen 3, 7, 9, 11, 15 oder 17 betroffen. Beim nicht-hyperdiploiden Myelom kommt es häufig zu einer Translokation mit Beteiligung des „IgH-Locus“ auf Chromosom 14, einer Genregion, die für die schweren Ketten der Immunglobuline kodiert [11]. Diese Veränderungen findet man auch bei der MGUS [12]. Durch weitere sekundäre chromosomale Aberrationen, wie etwa Deletionen (del(1p), del(13), del(17p)), Translokationen unter Beteiligung des Regulatorgens MYC oder Mutationen des Proto-Onkogens RAS kommt es zur weiteren Progredienz der Erkrankung [4, 11]. Ältere Publikationen beschreiben diese Progredienz des MM als eine lineare Entwicklung, bei der aus der Plasmazelle durch primäre genetische Aberrationen zunächst die MGUS entsteht. Durch weitere genetische Mutationen entwickelt sich diese zu einem intramedullären MM und schließlich zu einem auch extramedullär manifestierten MM [13]. Als extramedulläre Erkrankung werden dabei monoklonale Plasmazellherde außerhalb des Knochenmarks bezeichnet [4]. Im letzten Schritt kommt es zur Entstehung einer Plasmazell-Leukämie mit leukämischer Ausschwemmung der malignen Plasmazellen in die Blutbahn [2]. Neuere Studien von Keats et al. zeigen jedoch, dass häufig keine streng lineare Myelom-Entwicklung vorliegt, sondern jedes MM eine hohe intraklonale Heterogenität aufweist, wobei im Krankheitsverlauf unterschiedliche Klone dominieren können [14]. Dies könnte eine Erklärung für die hohe klinische und zytogenetische Heterogenität des MM darstellen.

### **1.1.4 Klinik**

Die häufigsten klinischen Symptome bei Diagnosestellung sind Knochenschmerzen, Asthenie, Dyspnoe, sowie Müdigkeit und Gewichtsverlust [15]. Etwa 20 bis 25 Prozent der Myelom-Patient/-innen sind bei Diagnosestellung symptomlos und häufig wird die Erkrankung erst durch das Auftreten von Komplikationen wie Anämie, Knochenschädigung und Nierenversagen klinisch auffällig [1, 4, 15]. Anämie, teilweise in Verbindung mit Blutungs- sowie Infektneigung, als Korrelat der Störung der drei Blutzellreihen, wurde lange Zeit durch eine Verdrängung der physiologischen Blutbildung durch die Myelom-Zellen erklärt. Neuere Untersuchungen haben jedoch



gezeigt, dass mehrere unter dem Einfluss der malignen Plasmazellen deregulierte Signalkaskaden, wie die des regulatorischen Proteins transforming growth factor beta (TGF $\beta$ ) dafür verantwortlich sind [16]. Osteolysen des Knochens, teils einhergehend mit Hyperkalzämie, Knochenschmerzen und Spontanfrakturen treten aufgrund einer erhöhten Aktivität der knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten) sowie verminderter Aktivität der knochenaufbauenden Zellen (Osteoblasten) auf [17], wiederum hervorgerufen durch gestörte Signalkaskaden. So kommt es unter dem Einfluss der Myelom-Zellen zu einem Ungleichgewicht zwischen zwei Regulatorproteinen des Knochenstoffwechsels, dem Receptor Activator of NF- $\kappa$ B (RANK) und dem Osteoprotegerin (OPG) und damit zu einer fehlregulierten Aktivität der Osteoklasten und Osteoblasten [2]. Die Myelom-Zellen selbst besitzen keine osteolytische Aktivität [1]. Weiterhin kommt es regelhaft zu Endorganschäden durch Paraprotein-Ablagerungen, häufig sind die Nieren davon betroffen. Dabei kommt es zu einer Schädigung des renalen Tubulus-Systems, seltener der Nierenkörperchen, aufgrund toxischer Effekte der Paraproteine, welche durch weitere Faktoren wie Hyperkalzämie, Dehydratation oder die Einnahme nephrotoxischer Medikamente weiter verstärkt werden [18].

### 1.1.5 Diagnose

Die Diagnose des MM erfolgt seit 2003 anhand der Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) [19]. Die Unterscheidung zwischen einem symptomatischen MM und den bereits erwähnten prämaligen Vorstufen MGUS und SMM hängt dabei vom Vorhandensein Myelom-definierender Endorganschäden ab [9], diese werden zusammengefasst als CRAB-Kriterien bezeichnet. CRAB ist dabei ein Akronym für die englischen Begriffe hyper**C**alcaemia, **R**enal failure, **A**nemia und **B**one lesions, entsprechend Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenbeteiligung [19]. Der Nachweis einer dieser Komplikationen ist dabei für den Befund eines Myelom-definierenden Endorganschadens ausreichend. Eine Übersicht der CRAB-Kriterien ist in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1 Myelom-definierende Endorganschäden (CRAB-Kriterien)**  
 modifiziert nach der deutschen Leitlinie des MM [4]

Kriterien	Definition
Hyperkalzämie (C)	Kalzium > 2,75 mmol/l (> 10,5 mg/dl) <u>oder</u> > 0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
Niereninsuffizienz (R)	Kreatinin ≥ 2,0 mg/dl (> 173 µmol/l) <u>oder</u> GFR < 40ml/min
Anämie (A)	Hämoglobin < 10,0 g/dl (< 6,21 mmol/l) <u>oder</u> ≥ 2,0 g/dl (> 1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Knochenbeteiligung (B)	Nachweis mindestens einer ossären Läsion in der Bildgebung

Im Jahr 2014 veröffentlichte die IMWG eine aktualisierte Version der Diagnosekriterien des MM, in welcher die CRAB-Kriterien um weitere serologische und radiologische Parameter ergänzt wurden. Deren Auftreten ist dabei mit einer 80-prozentigen Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung Myelom-bezogener Endorganschäden innerhalb der nächsten zwei Jahre assoziiert, daher wird bei deren Nachweis ebenfalls die Diagnose eines therapiebedürftigen MM gestellt [20]. Die Parameter sind definiert als ein klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark von mehr als 60 Prozent, einem erhöhten Quotienten der freien Leichtketten von mehr als 100 ( $\frac{\text{involvierte Leichtkette}}{\text{nicht-involvierte Leichtkette}}$ ) und dem Nachweis mehr als einer fokalen Läsion größer ein Zentimeter in der MRT. Diese Parameter werden auch als SLiM (ein Akronym für **S**ixty, **L**ight-Chain und **M**RI) und zusammen mit den CRAB-Kriterien als SLiM-CRAB-Kriterien bezeichnet [4]. Die genauen Definitionen der SLiM-Kriterien sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2 Serologische und radiologische Parameter (SLiM-Kriterien)**  
 modifiziert nach der deutschen Leitlinie des MM [4]

Kriterien	Definition
Knochenmarkinfiltration	Klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark > 60 % (zytologisch und histologisch)
Freie Leichtketten	Freier Leichtkettenquotient im Serum > 100
Fokale Läsionen im MRT	> 1 fokale Läsion > 1 cm in der MRT Bildgebung

Zusammengefasst kann die Diagnose eines behandlungsbedürftigen MM anhand des Anteils klonaler Plasmazellen im Knochenmark, des Nachweises monoklonalen Proteins im Serum und/oder Urin und des Vorhandenseins Myelom-definierender Endorganschäden (CRAB-Kriterien) gestellt werden. Daneben kann das Vorhandensein eines der SLiM-Kriterien die Diagnose des behandlungsbedürftigen MM sichern. Eine Übersicht der diagnostischen Kriterien des symptomatischen MM ist in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3 Diagnostische Kriterien des symptomatischen MM**  
 modifiziert nach der deutschen Leitlinie des MM [4]

Kriterien	Symptomatisches MM	
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	$\geq 10\%$ <u>und/oder</u>	$> 60\%$ <u>oder</u>
Monoklonales Protein im Serum	nachweisbar <u>und/oder</u>	
Monoklonales Protein im Urin	nachweisbar <u>und</u>	
Myelom-definierende Endorganschäden (CRAB)	nachweisbar	
Weitere serologische/radiologische Parameter (SLiM)	nachweisbar	

### 1.1.6 Klassifikation

Im Jahr 1975 entwickelten Salmon und Durie die gleichnamige Stadieneinteilung, welche die Korrelation zwischen Tumorlast und Endorganschäden darstellt [21], heute wird diese Einteilung allerdings nicht mehr verwendet [4]. Im Jahr 2005 veröffentlichte die IMWG das International Staging System (ISS). Dieses teilt das MM anhand der Serumkonzentrationen von Albumin und  $\beta$ 2-Mikroglobulin in drei prognostische Stadien ein [22]. Ergänzt wurde das ISS im Jahr 2016 um die Serumkonzentration von LDH, sowie das Vorhandensein von zytogenetischen Hochrisiko-Markern, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind [23]. Dabei handelt es sich um die Translokationen der Chromosomen 4 und 14 (t(4;14)) sowie der Chromosomen 14 und 16 (t(14;16)) und um die Deletion am kurzen Arm des Chromosoms 17 (del(17p)), wobei letztere zur Deregulation des Protoonkogens TP53 und damit zur Immortalisierung der Myelom-Zelle führt [24]. Die ergänzte Einteilung wird als revised-ISS (R-ISS) bezeichnet, die Kriterien sind in Tabelle 4 dargestellt

**Tabelle 4 Revised International Staging System (R-ISS)**  
modifiziert nach der deutschen Leitlinie des MM [4]

Stadium	Kriterien	Überlebensrate (5 Jahre, %)
I	$\beta$ 2-Mikroglobulin $\leq$ 3,5 mg/l <u>und</u> Albumin $\geq$ 3,5 g/dl <u>und</u> Zytogenetik-Standardrisiko <u>und</u> LDH $\leq$ oberer Normwert	82
II	weder Stadium I noch Stadium III	62
III	$\beta$ 2-Mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/l <u>und</u> Zytogenetik-Hochrisiko <u>oder</u> LDH $>$ oberer Normwert	40

### **1.1.7 Therapie**

Nach Empfehlung der IMWG sollte bereits bei Vorhandensein eines SLiM-CRAB-Kriteriums der Beginn einer Therapie erfolgen [20]. Die Therapie des MM hat sich in den letzten 20 Jahren deutlich weiterentwickelt [25], damit einhergehend hat sich die Prognose sowohl im Hinblick auf das progressionsfreie (PFS) als auch auf das Gesamtüberleben (OS) signifikant verbessert [26]. Vergleicht man die 5-Jahres-Überlebensrate der Myelom-Patient/-innen zwischen 1999 und 2007, so ist diese von 33,5 auf 45,1 Prozent gestiegen. Dazu beigetragen hat vor allem der Einsatz neuartiger Medikamente, wie etwa der immunmodulierenden Substanzen Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid, sowie der Proteasom-Inhibitoren Bortezomib und Carfilzomib [6]. Diese werden je nach Konstitution und Risikofaktoren der Patient/-innen mit einer Hochdosischemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation kombiniert, wobei verschiedene Therapiealgorithmen existieren [4].

Neben der systemischen Therapie und der Stammzelltransplantation kann aufgrund der Strahlensensibilität der Myelom-Zellen eine Bestrahlung zum Einsatz kommen. Diese wird vor allem dort eingesetzt, wo das MM frakturgefährdete Osteolysen oder starke Knochenschmerzen sowie neurologische Ausfälle hervorruft. Daneben werden zur unterstützenden Behandlung osteoprotektive Substanzen wie Bisphosphonate oder Denosumab eingesetzt [4, 27]. Weitere Therapieansätze, wie der Einsatz monoklonaler Antikörper oder immuntherapeutischer Ansätze befinden sich in Entwicklung oder werden bereits klinisch getestet [6].

Die Überprüfung des Therapieansprechens erfolgt anhand der Response-Kriterien der IMWG, welche 2006 veröffentlicht und 2016 überarbeitet wurden [28, 29]. Anhand der Reduktion bzw. des Anstiegs des M-Proteins, der freien Leichtketten, der klonalen Plasmazellen im Knochenmark und der extramedullären Weichteilmanifestationen wird der standardisierte Vergleich verschiedener Therapieregime ermöglicht [28].

## **1.2 Bildgebung des Multiplen Myeloms**

### **1.2.1 Übersicht**

Ossäre Läsionen treten bei etwa zwei Drittel der Patient/-innen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und bei nahezu allen Patient/-innen im Verlauf der Erkrankung auf und sind eine der Hauptursachen für die Morbidität und Mortalität des MM [30]. Bei Verdacht

auf ein MM dient die Bildgebung der Identifizierung ossärer Läsionen, die als Bestandteil der CRAB-Kriterien die Diagnose des symptomatischen MM sichern und einen sofortigen Therapiebeginn erfordern [20]. Des Weiteren dient sie dem Nachweis extramedullärer, also außerhalb des Knochenmarks lokalisierter, monoklonaler Plasmazellherde, die für Patient/-innen mit neu diagnostiziertem MM eine schlechte Prognose darstellen [31]. Im Verlauf der Erkrankung können mit Hilfe der Bildgebung Risikostellen für pathologische Frakturen mit eventuell einhergehenden neurologischen Komplikationen identifiziert werden, weiterhin dient sie der besseren Beurteilung des Therapieansprechens [32]. Die Bildgebung spielt daher bei der Diagnose und Behandlung des MM eine wichtige Rolle.

### **1.2.2 Computertomographie**

Die Ganzkörper-Niedrigdosis-Computertomographie (engl. whole-body-low-dose-CT, WBLDCT) wurde entwickelt, um Osteolysen im gesamten Körperskelett mit hoher Genauigkeit, ohne die Notwendigkeit von Kontrastmittel und mit niedrigeren Strahlendosen als beim konventionellen CT, darstellen zu können [33]. Mehrere Studien haben die Überlegenheit der WBLDCT gegenüber dem konventionellen Ganzkörper-Röntgen (engl. whole-body-x-ray, WBXR) beim Nachweis ossärer Myelom-Läsionen herausgestellt, einhergehend mit einer höheren Sensitivität und Detektionsrate [32]. Weitere Vorteile sind die kürzere Untersuchungsdauer sowie die bessere Beurteilbarkeit extraossärer Myelom-Manifestationen. Als Nachteile lassen sich die schlechte Abgrenzbarkeit benigner Osteolysen sowie die im Vergleich zum WBXR erhöhte Strahlenbelastung nennen [33]. Die deutsche Leitlinie empfiehlt die WBLDCT zur Beurteilung von Osteolysen, Osteopenie und zur Stabilitätsbeurteilung [4].

### **1.2.3 Magnetresonanztomographie**

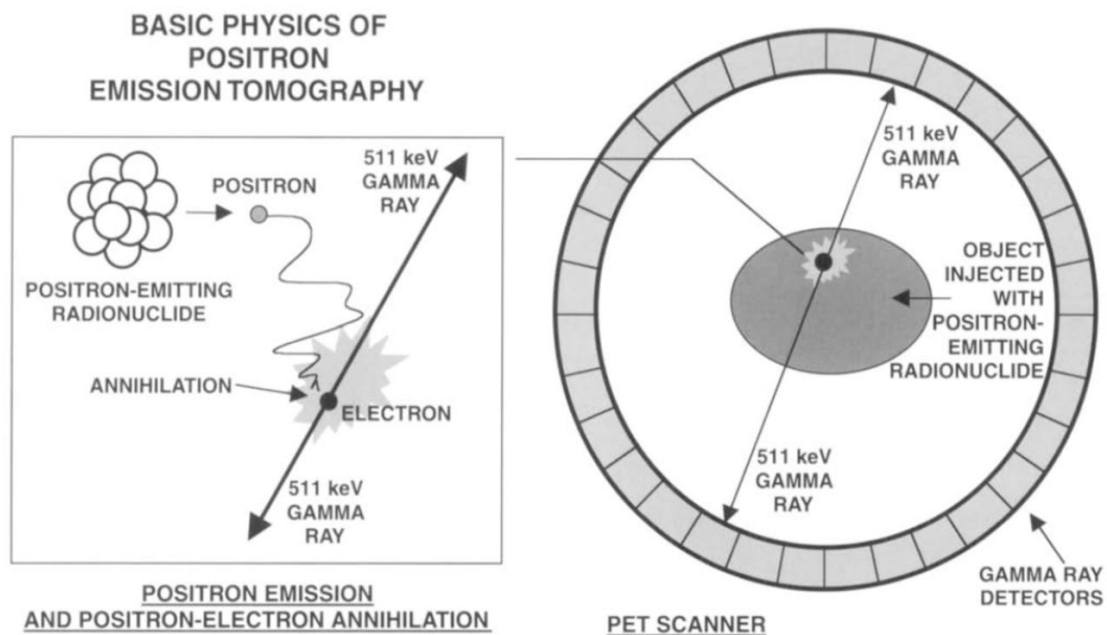
Eine weitere dem WBXR überlegene Technik zur Bildgebung des MM ist die Magnetresonanztomographie (MRT) [33]. Sie ist besonders zur Beurteilung der Knochenmarkinfiltration durch die Myelom-Zellen geeignet, wobei verschiedene Infiltrationsmuster unterschieden werden können: normal, fokal, diffus, gemischt (fokal-diffus) und bunt (auch Salz und Pfeffer genannt) [32]. Darüber hinaus besitzt diese Einteilung auch prognostische Aussagekraft, wobei das diffuse Infiltrationsmuster sowie eine hohe Anzahl fokaler Läsionen mit einer schlechten Prognose assoziiert sind [34, 35]. Die IMWG empfiehlt die MRT zur Unterscheidung zwischen dem asymptomatischen

SMM und dem symptomatischen MM und hat sie als Bestandteil der SLiM-CRAB-Kriterien den aktualisierten Diagnosekriterien hinzugefügt [20]. Ein weiterer Vorteil der MRT ist die gute Abgrenzbarkeit benigner Osteolysen, weiterhin können extramedulläre Myelom-Manifestationen sicher detektiert werden. Von Nachteil sind die lange Untersuchungsdauer und die hohen Kosten sowie Probleme bei Klaustrophobie oder bei Patient/-innen mit Herzschrittmachern und metallischen Prothesen [33]. Die deutsche Leitlinie empfiehlt die MRT als Ergänzung der WBLDCT zur Diagnostik diffuser Knochenmarkinfiltration, fokaler Knochenherde und extramedullärer Manifestationen sowie zur Abgrenzung des asymptomatischen SMM [4].

## **1.2.4 PET/CT**

### **1.2.4.1 Übersicht**

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nuklearmedizinisches Verfahren der funktionellen Bildgebung, bei welchem durch den Einsatz schwach radioaktiver Radiopharmaka (Tracer) Stoffwechselforgänge im menschlichen Körper dargestellt werden können. Diese Tracer bestehen dabei aus einem radioaktiven Isotop, das an ein Trägermolekül gekoppelt wird. Das Tracer-Prinzip, welches von George de Hevesy in den 1920er Jahren entwickelt wurde [36], beruht dabei auf der Idee, dass bestimmte Ionengruppen des Trägermoleküls durch radioaktive Isotope ersetzt werden, ohne dabei dessen chemische Eigenschaften zu verändern, so dass es analog der Ausgangssubstanz den natürlichen Stoffwechselforgängen im Körper zugeführt wird. Durch die Wahl verschiedener Trägermoleküle und Radioisotope können so unterschiedliche Stoffwechselforgänge untersucht werden [37]. Die bei der PET eingesetzten Radioisotope sind dabei  $\beta^+$ -Strahler, bei deren Kernzerfall Positronen emittiert werden. Treffen diese positiv geladenen Teilchen auf ein negativ geladenes Elektron, so löschen sie sich gegenseitig aus („Annihilation“) und es entstehen zwei Photonen, die sich einem Winkel von 180 Grad mit Lichtgeschwindigkeit voneinander fortbewegen (Vernichtungsstrahlung). Mit Hilfe eines Detektorrings können diese Photonen, die je 511 keV Energie besitzen, nachgewiesen werden. Somit kann auf den Ort der Vernichtung des Positronen-Elektronen-Paares und damit auch des Radiopharmakons geschlossen werden. Anhand des zeitlichen und räumlichen Verteilungsmusters können so transversale, sagittale und koronare Schichtebenen rekonstruiert werden [37, 38]. Eine Darstellung der Funktionsweise der PET zeigt die Abbildung 2.



**Abbildung 2 Funktionsweise der PET**

Der  $\beta^+$ -Zerfall mit entstehender entgegengesetzter Vernichtungsstrahlung mit je 511 keV kann mittels eines Detektorrings nachgewiesen und anhand des Verteilungsmusters dessen Position berechnet werden [39]. Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press (ILAR Journal).

Die häufigsten bei der PET eingesetzten Radio-Isotope sind Fluor ( $^{18}\text{F}$ ), Kohlenstoff ( $^{11}\text{C}$ ), Stickstoff ( $^{13}\text{N}$ ) und Sauerstoff ( $^{15}\text{O}$ ). Da diese oft nur eine kurze Halbwertszeit von wenigen Minuten besitzen ( $^{11}\text{C}$ : 20 min,  $^{13}\text{N}$ : 10 min,  $^{15}\text{O}$ : 2 min), sind ein Zyklotron und ein Radiochemielabor zur Herstellung der Tracer in der Nähe des PET-Geräts erforderlich. Lediglich  $^{18}\text{F}$  kann aufgrund seiner längeren Halbwertszeit von 109 Minuten auch in Kliniken ohne eigenes Zyklotron eingesetzt werden [37].

Bei der PET/CT wird die PET mit einer CT kombiniert, wodurch es möglich wird, den dargestellten Stoffwechselfvorgängen genaue anatomische Strukturen zuzuordnen. Durch die Unterbringung der CT und der PET in nur einem Gerät können beide Untersuchungen simultan durchgeführt werden. Aktuelle Geräte können so eine Ganzkörperuntersuchung in etwa 20 Minuten liefern. Nach Erstellung der PET- und CT-Aufnahmen werden diese mittels spezieller Software kombiniert und die fusionierten PET/CT-Aufnahmen erstellt.

Durch die Kombination der beiden Techniken können mit Hilfe der PET/CT bei der Bildgebung des MM sowohl intra- und extramedulläre hypermetabole Myelom-Manifestationen (PET) als auch Osteolysen (CT) nachgewiesen werden [33].



#### **1.2.4.2 <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT**

Ein häufig eingesetzter Tracer für die PET/CT ist <sup>18</sup>F-Fluordesoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG), wobei das  $\beta^+$ -emittierende Radionuklid <sup>18</sup>F anstelle einer Hydroxygruppe an das Kohlenstoffatom C2 der Glukose gekoppelt wird. Die <sup>18</sup>F-FDG wird analog der normalen Glukose über Glukosetransporter in die Körperzellen aufgenommen und dort durch das Enzym Hexokinase phosphoryliert. Die phosphorylierte Glukose kann jedoch aufgrund des radioaktiven Fluors an C2-Position nicht weiter verstoffwechselt werden und reichert sich so in den Zellen an („metabolisches Trapping“) [40, 41]. Otto Warburg beobachtete bereits 1924, dass Tumorzellen eine erhöhte Glykolyse-Utilisation und damit einen erhöhten Glukose-Bedarf aufweisen [42], was die Grundlage für die Funktionsweise der <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT bei der Bildgebung onkologischer Erkrankungen darstellt.

Im Vergleich zu den anderen bildgebenden Verfahren ist die <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT bei der Bildgebung des MM dem klassischen WBXR überlegen [43] und besitzt eine vergleichbare Sensitivität wie die MRT [44, 45].

Ein Nachteil der <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT ist die Anreicherung des Tracers auch in anderen Bereichen des Körpers mit erhöhter Glykolyserate, wie etwa Entzündungen oder Infektionen, wodurch es zu falsch-positiven Ergebnissen kommen kann. Auch im Gehirn findet sich eine hohe physiologische <sup>18</sup>F-FDG-Anreicherung, wodurch kleinere Osteolysen des Schädels übersehen werden können. Daneben zeigt sich eine geringe Sensitivität bei Patient/-innen mit diffuser Knochenmarkinfiltration [46]. Bei etwa zehn bis 15 Prozent der Patient/-innen mit MM sind die Myelom-Zellen nicht durch <sup>18</sup>F-FDG darstellbar [32]. Eine mögliche Erklärung für die fehlende <sup>18</sup>F-FDG-Avidität ist eine niedrige Expression der Hexokinase 2, welche den ersten Schritt der Glykolyse katalysiert und damit verringertem metabolischen Trapping von <sup>18</sup>F-FDG in den Myelom-Zellen [47]. Neue Studien von Abe et al. lassen vermuten, dass diese fehlende <sup>18</sup>F-FDG-Avidität womöglich mit einer besseren Prognose für neu diagnostizierte Patient/-innen mit MM assoziiert ist [48]. Weitere falsch-negative Befunde können durch die kürzliche Einnahme hochdosierter Glukokortikoide mit einhergehender Stoffwechselsuppression entstehen [46]. Aufgrund dieser Einschränkungen wurde die Anwendung weiterer Tracer der PET/CT bei der Bildgebung des MM erprobt, einer von ihnen ist das Aminosäure-Analogon <sup>11</sup>C-Methionin.

### **1.2.4.3 <sup>11</sup>C-MET-PET/CT**

Bei L-<sup>11</sup>C-Methionin (<sup>11</sup>C-MET) handelt es sich um einen weiteren Tracer für die PET/CT, wobei das radioaktive Kohlenstoffisotop <sup>11</sup>C, ebenfalls ein  $\beta^+$ -Strahler, an die essentielle Aminosäure L-Methionin gekoppelt wird. Das <sup>11</sup>C-MET konnte seinen Wert bislang vor allem beim Nachweis von Hirntumoren und Hirnmetastasen unter Beweis stellen, wobei die Aufnahme des <sup>11</sup>C-MET in die Tumorzellen hauptsächlich über natriumunabhängige L-Aminosäuretransporter erfolgt [49].

Die Proliferation von Zellen ist eng an die Proteinsynthese gekoppelt. Da Aminosäuren die natürlichen Bausteine von Proteinen darstellen, ist eine hohe Aufnahme dieser Ausgangsstoffe ein Merkmal schnell proliferierender Zellen. Der Aminosäuretransport sowie die Proteinsynthese sind daher bei vielen Krebsarten im Vergleich zum gesunden Gewebe erhöht [49]. Da das MM durch eine übermäßige Produktion monoklonaler Immunglobuline gekennzeichnet ist, welche wiederum aus Proteinen und damit Aminosäuren bestehen, erscheint der Einsatz von Tracern auf Aminosäurebasis zur Bildgebung des MM sinnvoll [50]. Erste Untersuchungen konnten dabei eine erhöhte Aufnahme radioaktiv markierten Methionins in die malignen Plasmazellen im Vergleich zu normalem Knochenmark zeigen, was die Möglichkeit der Bildgebung des MM mittels <sup>11</sup>C-MET-PET/CT weiter bekräftigt [51].

Erste klinische Studien deuten eine höhere Sensitivität des <sup>11</sup>C-MET-PET/CT beim Nachweis sowohl intra- als auch extramedullärer Myelom-Manifestationen gegenüber der <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT an [50, 52]. Im Maus-Modell zeigte sich eine Überlegenheit des <sup>11</sup>C-MET-PET/CT bei der Beurteilung des frühen Therapieansprechens, wobei eine frühzeitige Reduktion der <sup>11</sup>C-MET-Aufnahme in die Myelom-Zellen mit einer verbesserten Überlebensrate und einer reduzierten Tumorlast der Mäuse assoziiert war. Diese Korrelation war beim <sup>18</sup>F-FDG nicht nachweisbar. So scheinen frühe Veränderungen in der <sup>11</sup>C-MET-Aufnahme ein prognostisches Potenzial im Hinblick auf Therapie-Ansprechen und Überlebensrate zu besitzen [53]. Studien von Lapa et. al konnten eine bessere Beurteilung der Knochenmarkinfiltration durch die malignen Plasmazellen mittels <sup>11</sup>C-MET nachweisen. Daneben zeigten sich signifikante Korrelationen der <sup>11</sup>C-MET-Aufnahme und weiterer klinisch und laborchemischer Parameter, etwa der Konzentration freier Leichtketten und des  $\beta$ 2-Mikroglobulins, dessen Serum-Konzentration als Teil der R-ISS Kriterien prognostische Aussagekraft besitzt [23, 54].

### 1.3 Zielsetzung der Arbeit

Obwohl sich anhand bisheriger Erkenntnisse eine Überlegenheit der  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT gegenüber der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT bei der Bildgebung des MM andeutet, fehlen bisher aussagekräftige Studien, welche den Nutzen des  $^{11}\text{C}$ -MET bei der Bewertung der volumenbasierten Imaging Biomarker metabolic tumor volumen (MTV) und total lesion glycolysis (TLG) untersuchen. Die prognostische Aussagekraft dieser Biomarker beim Staging des MM durch die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT konnte bereits im Rahmen mehrerer Studien gezeigt werden.

Das Ziel dieser Arbeit ist daher ein Vergleich beider Tracer bezüglich einer Überlegenheit bei der Bildgebung von Patient/-innen mit neu diagnostiziertem unbehandeltem MM. Daneben soll die Eignung von  $^{11}\text{C}$ -MET für die Bewertung von volumenbasierten Imaging Parametern im Vergleich zu  $^{18}\text{F}$ -FDG untersucht werden.

Hierfür wurden die PET/CT-Aufnahmen von 22 Patient/-innen mit neu diagnostizierter Myelom-Erkrankung retrospektiv analysiert, welche zum Zeitpunkt der Bildgebung noch keine Myelom-spezifische Therapie erhalten hatten. Mittels spezieller Software wurden dabei sowohl ältere ( $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  und  $\text{SUV}_{\text{peak}}$ ) als auch neuere Imaging Parameter (TLG/TLMU und TMTV) ermittelt und verglichen, wobei diese neueren Imaging Parameter für  $^{11}\text{C}$ -MET bislang noch nicht untersucht worden waren und somit keine Vergleichsdaten vorlagen.

Daneben erfolgte in einem weiteren Schritt eine Korrelation der PET-basierten Parameter mit weiteren prognostisch relevanten klinischen und laborchemischen Parametern, um so eine mögliche prognostische Aussagekraft der Imaging Parameter zu untersuchen.

Es handelt sich bei dieser retrospektiven Arbeit um eine bizenrische Studie der nuklearmedizinischen Kliniken des Universitätsklinikums Würzburg und der Clinica Universidad de Navarra in Pamplona, Spanien.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Übersicht**

Patient/-innen mit neu diagnostiziertem unbehandeltem MM, welche im Rahmen der Routinediagnostik an zwei hochspezialisierten universitären Zentren eine doppelte Bildgebung mittels  $^{11}\text{C}$ -MET- und  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT erhalten hatten, wurden durch den Doktoranden (Oliver Viering) und eine nuklearmedizinische Assistenzärztin (Maria I. Morales-Lozano) und im Anschluss durch je eine PET/CT-Expert/-in des Universitätsklinikums Würzburg (Constantin Lapa) und der Clinica Universidad de Navarra (Maria J. Garcia-Velloso) retrospektiv untersucht.

Das Studienprotokoll erhielt ein positives Votum durch die Ethikkomitees des Universitätsklinikums Würzburg (212/13) und der Clinica Universidad de Navarra (161/2015). Alle Patient/-innen gaben gemäß der Deklaration von Helsinki eine schriftliche Einverständniserklärung zur Durchführung der  $^{18}\text{F}$ -FDG- und  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT Bildgebung.  $^{11}\text{C}$ -MET wurde unter den Bedingungen des deutschen und spanischen Arzneimittelgesetzes (Deutschland: Deutsches Arzneimittelgesetz, AMG §13 2b; Spanien: Real Decreto 1015/2009) und in Übereinstimmung mit den zuständigen Aufsichtsbehörden (Deutschland: Regierung von Unterfranken; Spanien: Spanish Agency of Medicines and Medical Products) angewendet.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Zweiundzwanzig Patient/-innen mit neu diagnostiziertem, unbehandeltem MM wurden eingeschlossen, welche eine doppelte PET/CT-Bildgebung mit den beiden Tracern  $^{18}\text{F}$ -FDG und  $^{11}\text{C}$ -MET in einem zeitlichen Intervall von maximal 14 Tagen erhalten hatten, davon 15 Patient/-innen am Universitätsklinikum Würzburg und sieben Patient/-innen an der Clinica Universidad de Navarra in Pamplona. Patient/-innen mit anderen malignen Plasmazellerkrankungen und prämaligen Vorstufen, wie SMM oder MGUS, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Während der Nachbeobachtung erlitten neun Patient/-innen (40,9 %) einen Krankheitsprogress und fünf Patient/-innen (22,7 %) verstarben an der Erkrankung. Eine Übersicht der Charakteristika der eingeschlossenen Patient/-innen zeigt Tabelle 5.

**Tabelle 5 Charakteristika der eingeschlossenen Patient/-innen**

IgA = Immunglobulin A; IgG = Immunglobulin G; Lk = Leichtketten-Myelom = Bence-Jones-Typ; m = männlich; n.a. = nicht angegeben; w = weiblich

Patient/-in	Geschlecht	Alter	Myelom-Typ	R-ISS-Stadium	Zytogenetisches Hochrisiko
1	m	75	IgG kappa	n.a.	n.a.
2	m	64	IgA kappa	II	ja
3	m	54	IgA kappa	II	nein
4	w	56	IgA lambda	II	n.a.
5	m	59	Lk kappa	I	nein
6	m	48	IgG kappa	I	nein
7	w	74	IgG lambda	II	nein
8	w	62	IgG kappa	I	nein
9	m	63	Lk kappa	III	ja
10	m	47	Lk kappa	II	nein
11	m	59	IgG kappa	I	nein
12	m	72	IgG lambda	II	nein
13	m	61	Lk kappa	II	ja
14	m	68	IgG kappa	II	ja
15	m	61	IgG kappa	I	nein
16	w	61	IgG kappa	II	ja

17	m	37	Lk kappa	I	nein
18	m	79	IgG kappa	n.a.	nein
19	m	68	Lk kappa	II	nein
20	w	43	IgG lambda	I	nein
21	m	46	Lk lambda	II	ja
22	w	44	IgG kappa	II	n.a.

Es wurden insgesamt 16 männliche (72,7 %) und sechs weibliche (27,3 %) Patient/-innen mit neu diagnostiziertem MM eingeschlossen. Darunter waren neun vom Typ IgG-kappa (40,9 %), drei vom Typ IgG-lambda (13,6 %), zwei vom Typ IgA-kappa (9,0 %) und eines vom Typ IgA-lambda (4,5 %). Die übrigen sieben Patient/-innen litten an einem Leichtketten-Myelom, davon sechs vom Typ kappa (27,3 %) und eines vom Typ lambda (4,5 %). Bei der Klassifikation mittels R-ISS waren sieben Patient/-innen im Stadium I (31,8 %), zwölf Patient/-innen im Stadium II (54,5 %) und ein Patient im Stadium III (4,5 %). In zwei Fällen war zum Zeitpunkt der PET-Bildgebung kein R-ISS Stadium ermittelt worden. Bei sechs Patient/-innen (27,3 %) lag eine zytogenetische Hochrisiko-Mutation vor, bei 13 Patient/-innen (59,1 %) zeigte sich ein normales Risiko und bei drei Patient/-innen (13,6 %) war keine zytogenetische Risiko-Analyse durchgeführt worden. Die Patient/-innen hatten zum Zeitpunkt der PET/CT-Aufnahmen noch keine systemische, erkrankungsspezifische Therapie erhalten. Die in Tabelle 6 aufgeführten Parameter wurden zum Zeitpunkt der beiden PET/CT-Untersuchungen dokumentiert und im Folgenden analysiert [22, 23, 55, 56].

**Tabelle 6 Klinische und laborchemische Parameter**

\* durch eine Knochenmarkbiopsie des Beckenkamms ermittelt; \*\* angegeben, soweit sinnvoll;

<b>Parameter</b>	<b>Anmerkung</b>	<b>Median**</b>	<b>Spanne**</b>
<b>Alter</b> (in Jahren)	Erhöhtes Alter mit schlechter Prognose assoziiert	61	37 - 79
<b>Geschlecht</b>	Weibliches Geschlecht mit gering erhöhter mittlerer Überlebenszeit assoziiert	-	-
<b>Hämoglobin</b> (in g/dl)	Anämie als Nachweis eines Endorganschadens, Bestandteil der CRAB-Kriterien	12	7 - 20
<b>Kalzium</b> (in mmol/l)	Hyperkalzämie als Nachweis eines Endorganschadens, Bestandteil der CRAB-Kriterien	2,4	2,1 - 8,8
<b>Kreatinin</b> (in mg/dl)	Nierenschädigung als Nachweis eines Endorganschadens, Bestandteil der CRAB-Kriterien	0,9	0,5 - 2,2
<b>CRP</b> (in mg/l)	Erhöhte Werte mit ungünstiger Prognose assoziiert	0,3	0 - 24
<b><math>\beta</math>2-Mikroglobulin</b> (in mg/l)	Erhöhte Werte bei hoher Tumormast und eingeschränkter Nierenfunktion, Bestandteil des R-ISS	2,5	1,7 - 17,8
<b>Albumin</b> (in g/l)	Erniedrigte Werte bei hoher Ausschüttung inflammatorischer Zytokine in der Mikroumgebung des Myeloms, Bestandteil des R-ISS	4,3	2,5 - 5,1
<b>M-Gradient / M-Protein</b> (in g/l)	Schwacher prognostischer Faktor, Bestandteil der ehemaligen Salmon/Durie-Klassifikation, nicht bei Leichtketten-Myelom	5,8	0 - 50

<b>Knochenmark- Infiltration *</b> (in %)	Erhöhte Werte mit schlechter Prognose assoziiert	34	1 - 90
<b>LDH</b> (in U/l)	Erhöhte Werte bei hoher Proliferationsrate der Myelom- Zellen und hoher Tumorlast, Bestandteil des R-ISS	185	101 - 720
<b>Freier Leichtkettenquotient</b>	Erhöhte Werte mit schlechter Prognose assoziiert	128	2 - 20756
<b>R-ISS</b>	Prognostische Klassifikation	II	I-III
<b>Zytogenetisches Hochrisiko</b>	Vorhandensein mit schlechter Prognose assoziiert, Bestandteil des R-ISS	-	-

### 2.3 PET/CT-Akquisition

Die Tracer  $^{18}\text{F}$ -FDG und  $^{11}\text{C}$ -MET wurden jeweils klinikintern mit einem 16 MeV-Zyklotron (Würzburg; GE PET trace 6; GE Healthcare, Milwaukee, USA) und einem 18 MeV-Zyklotron (Navarra; Zyklon 18/9, IBA Radiopharma Solutions, Belgien) synthetisiert. Die  $^{18}\text{F}$ -FDG- und  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT Aufnahmen wurden an beiden Institutionen mit einem PET/CT-Scanner (Siemens Biograph mCT 64, Siemens, Knoxville, USA) innerhalb eines mittleren Intervalls von einem Tag (Spanne: 0 - 11 Tage) durchgeführt. Die Patient/-innen waren mindestens vier Stunden vor Injektion der Tracer  $^{18}\text{F}$ -FDG und  $^{11}\text{C}$ -MET nüchtern. Es wurden keine unerwünschten Arzneimittel-Reaktionen im Zusammenhang mit der Radiotracer-Injektion beobachtet. Die PET/CT-Aufnahmen wurden nach 60 Minuten bei  $^{18}\text{F}$ -FDG und nach 20 Minuten bei  $^{11}\text{C}$ -MET unter Verwendung von kontrastverstärktem CT mit Dosis-Modulation und einer Qualitätsreferenz von 210 mAs (Würzburg) oder nicht-kontrastverstärktem CT mit Care Dose 4D und einer Qualitätsreferenz von 80 - 120 mAs (Würzburg, Navarra) aufgenommen, einschließlich des Schädels bis zu den proximalen Oberschenkeln oder inklusive der gesamten unteren Extremitäten. Anschließend wurden die PET-Emissionsdaten im 3D-Modus mit zwei Minuten (Würzburg) bzw. zwei bis drei Minuten (Navarra) Emissionszeit pro Bettposition vom Schädel bis zu den mittleren



Oberschenkeln und einer Minute pro Bettposition der unteren Extremitäten erfasst. Nach der Zerfall- und Streukorrektur wurden die erhobenen PET-Daten nach Standardprotokollen und iterativ durch normale poisson ordered subsets expectation maximization (OSEM, drei Iterationen, 21 Subsets) rekonstruiert und letztlich mittels Gauß'schem Filter geglättet (2 mm Halbwertsbreite). Eine Übersicht der technischen Daten zeigt Tabelle 7.

**Tabelle 7 Technische Daten der PET/CT nach Standort geordnet**  
 MBq = Megabecquerel; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Parameter	Universitätsklinikum Würzburg	Clinica Universidad de Navarra
Anzahl der Patient/-innen	15	7
<sup>18</sup> F-FDG-Dosis in MBq (MW ± SD)	303 ± 19	292 ± 47
<sup>11</sup> C-MET-Dosis in MBq (MW ± SD)	674 ± 153	411 ± 93
Tage zwischen <sup>18</sup> F-FDG und <sup>11</sup> C-MET (MW ± SD)	2 ± 3	0 ± 0
Scandauer pro Bettposition (min)		
Schädel bis Oberschenkel	2	2 - 3
Untere Extremitäten	1	1
Rekonstruktionsalgorithmus (Iteration / Subset)	OSEM (3 / 21)	
Größe der Matrix	200 x 200	
Filter (in mm)	Gaussian (2)	

## 2.4 PET/CT-Auswertung

### 2.4.1 Analyse der MM-Infiltration

Die anonymisierten PET/CT-Aufnahmen wurden zunächst durch den Doktoranden (Oliver Viering) und eine nuklearmedizinische Assistenzärztin (Maria I. Morales-Lozano) und im Anschluss erneut von zwei erfahrenen Fachärzt/-innen für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Würzburg (Constantin Lapa) und der Clinica Universida de Navarra (Maria J. Garcia-Velloso) ausgewertet, wobei alle Personen gegenüber den klinischen und laborchemischen Parametern verblindet wurden.

Die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Maximumintensitätsprojektion und die axialen, sagittalen und koronaren PET-Aufnahmen wurden untersucht und die Krankheitsmanifestationen des MM anhand der von Moreau et al. definierten Kriterien bestimmt [44]:

- **Fokale Läsionen**, definiert als Bereiche mit fokal erhöhter Tracer-Aufnahme innerhalb des Knochens im Vergleich zur normalen Hintergrund-Tracer-Aufnahme des übrigen Knochenmarks, mit oder ohne zugrunde liegender osteolytischer Läsion, welche auf mindestens zwei aufeinanderfolgenden Schnitten vorhanden sind und bei welchen Benignität ausgeschlossen ist.
- **Diffuse Knochenmarkinfiltration**, definiert als eine homogene Tracer-Aufnahme im axialen und appendikulären Skelett, die höher ist als die der Leber ist, oder als eine heterogene Tracer-Aufnahme unabhängig von deren Intensität.

Die  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT-Aufnahmen wurden anhand folgender Kriterien ausgewertet [51]:

- **Fokale Läsionen**, definiert als jegliche Tracer-Aufnahme mit einer höheren Aktivität als der des umgebenden Normalgewebes oder der kontralateralen anatomischen Struktur.
- **Diffuse Knochenmarkinfiltration**, definiert als eine fokal erhöhte  $^{11}\text{C}$ -MET-Aufnahme des Knochenmarks oder eine diffus erhöhte  $^{11}\text{C}$ -MET-Aufnahme des gesamten hämatopoetischen Knochenmarks mit oder ohne Ausdehnung in die distalen Anteile der langen Röhrenknochen.

Eine Knochenmarkbiopsie, die unabhängig von den klinischen und laborchemischen Parametern und der PET/CT-Auswertung durchgeführt wurde, diente in allen Fällen als Referenzstandard.

## 2.4.2 Definition der PET-Parameter

### 2.4.2.1 Standardized uptake value

Der standardized uptake value (SUV) ist ein dimensionsloser Parameter der PET zur Bestimmung der Radioaktivitätskonzentration beziehungsweise Tracer-Aufnahme innerhalb einer ausgewählten Körperregion (engl. region of interest, ROI). Der semiquantitative Parameter ist definiert als das Verhältnis der Aktivität pro Volumeneinheit einer ROI zur Aktivität des Gesamtkörpervolumens und dient zur Unterscheidung zwischen gutartigem (benignem) und bösartigem (malignem) Körpergewebe [57]. Der nach Körpergewicht adaptierte SUV berechnet sich nach folgender Formel [58]:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Aktivitätskonzentration} \left[ \frac{\text{Bq}}{\text{g}} \right] * \text{Körpergewicht} [\text{g}]}{\text{applizierte Aktivität} [\text{Bq}]}$$

Würde sich der gesamte applizierte Tracer gleichmäßig im Körper verteilen, so wäre der SUV überall eins, Werte größer eins beschreiben daher eine erhöhte Tracer-Aufnahme, Werte kleiner eins eine verminderte Tracer-Aufnahme [59]. Bereiche des Körpers mit physiologisch erhöhter Tracer-Anreicherung sind etwa das Gehirn, die Nieren, die Harnblase und die Leber [60]. Strukturen, die nur sehr wenig Tracer aufnehmen sind beispielsweise Fettgewebe oder Zysten.

Häufig verwendete SUV-Parameter sind  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  und  $\text{SUV}_{\text{peak}}$ :

- Der  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  ist der durchschnittliche SUV aller Voxel innerhalb einer ROI. Ein Voxel entspricht dabei einem Gitterpunkt in einem dreidimensionalen Raster und repräsentiert die Volumeneinheit eines zweidimensionalen Bildpunktes (engl. Pixel) [38]. Der  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  weist eine hohe Interobserver-Variabilität auf und kann durch Nekrosen innerhalb der ROI verändert werden [61].
- Der  $\text{SUV}_{\text{max}}$  ist der höchste Wert eines Voxels innerhalb einer ROI. Da die Messung von  $\text{SUV}_{\text{max}}$  einfach und beobachterunabhängig ist, ist er der am häufigsten verwendete Parameter in der klinischen Praxis. Er stellt jedoch nicht die gesamte Tumorerkrankung dar, da der Messwert nur von einem einzigen Voxel stammt. Weiterhin ist er empfindlich gegenüber Bildrauschen und ist stark von Patientencharakteristika und Darstellungsparametern abhängig [61, 62].

- Der  $SUV_{peak}$  beschreibt den mittleren SUV innerhalb einer Sphäre mit 1,2 cm Durchmesser, wobei das Zentrum der Sphäre der höchsten Tracer-Aufnahme innerhalb einer ROI entspricht. Der  $SUV_{peak}$  ist weniger störanfällig als der  $SUV_{max}$  und weist eine hohe Reproduzierbarkeit auf [61], es existieren jedoch bisher keine allgemeingültigen Standards seine Messung [62].

Obwohl sich der SUV als praktikabler Parameter für vergleichende Analysen etabliert hat, weist er einige Einschränkungen auf [37]. So ist er von vielen Faktoren abhängig, etwa der Größe der ROI, der injizierten Aktivität des Radiotracers, der Körpergröße und Körperzusammensetzung der Patient/-innen und je nach eingesetztem Tracer deren Blutglukosespiegel. Auf technischer Seite beeinflussen der Zeitabstand zwischen Tracer-Injektion und PET-Aufnahme, die Eigenschaften des PET-Scanners sowie die Genauigkeit des Bildrekonstruktionsalgorithmus die Berechnung des SUV [57].

#### **2.4.2.2 Volumenbasierte PET-Parameter**

Da es aufgrund zahlreicher Fehlerquellen zu Abweichungen von mehr als 50 Prozent bei der Bestimmung des SUV kommen kann [57], wurden weitere Parameter entwickelt, die eine interindividuelle Vergleichbarkeit ermöglichen und das metabolische Tumorkompartiment besser widerspiegeln sollen. Die volumenbasierten Imaging Parameter total lesion glycolysis (TLG) und metabolic tumor volume (MTV) wurden seit ihrer Entwicklung vielfach untersucht und konnten ihre prognostische Aussagekraft in Bezug auf progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei einer Vielzahl maligner Erkrankungen unter Beweis stellen, so etwa beim Mammakarzinom, Ösophaguskarzinom, Osteosarkom und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom [63-66]. Darüber hinaus konnten MTV und TLG ihre Nützlichkeit bei der Beurteilung des Therapie-Ansprechens zeigen, welche der rein morphologischen Beurteilung der Tumorverkleinerung überlegen ist. Daneben kann mit Hilfe der volumenbasierten Parameter eine genaue Abgrenzung des Tumors vom umliegenden, gesunden Gewebe erfolgen [62].

##### *2.4.2.2.1 Metabolic tumor volume*

Das MTV ist definiert als das Volumen einer Läsion innerhalb einer ROI mit erhöhter metabolischer Aktivität beziehungsweise erhöhter Tracer-Aufnahme. Um Läsionen vom gesunden Gewebe abzugrenzen, wird die PET-Aufnahme mit Hilfe eines festgelegten SUV-Schwellenwertes in Tumor und Hintergrund aufgeteilt, alle Voxel mit einem SUV

oberhalb des Schwellenwertes werden dem Tumor zugeordnet, alle Voxel mit einem SUV unterhalb des Schwellenwertes gehören zum Hintergrund. Es kommen dabei sowohl absolute als auch relative Schwellenwerte zum Einsatz [62]. Bei einem absoluten Schwellenwert wird ein fester SUV-Wert zur Differenzierung zwischen Tumor und Hintergrund definiert, so werden beispielsweise bei einem  $SUV = 3$  alle Voxel einer Läsion mit einem  $SUV \geq 3$  dem Tumor zugeordnet und daraus das MTV der Läsion berechnet. Bei einem relativen Schwellenwert wird ein prozentualer Anteil des  $SUV_{max}$  zur Differenzierung zwischen Tumor und Hintergrund verwendet. So werden bei einem festgelegten Wert von beispielsweise 40 Prozent alle Voxel einer Läsion mit einem  $SUV \geq 0,4 * SUV_{max}$  dem Tumor zugeordnet und daraus wiederum das MTV der Läsion berechnet.

Daneben existieren noch weitere Möglichkeiten für die Bestimmung des MTV. So wurden etwa von Takashi et al. eine Segmentierung auf Grundlage des CT-Bildes angewendet, wobei ein globaler Schwellenwert der Hounsfield-Einheit (HE) zur Segmentierung verwendet wurde [67]. Die HE stellt dabei ein Maß für die Dichte eines Gewebes und dessen Absorptionsfähigkeit dar, wodurch mit deren Hilfe zwischen verschiedenen Gewebetypen unterschieden werden kann [38].

#### 2.4.2.2.2 *Total lesion glycolysis*

Im Jahr 1999 führten Larson et. al. die so genannte total lesion glycolysis (TLG) ein [68], diese ist definiert als das Produkt der durchschnittlichen SUV und dem MTV:

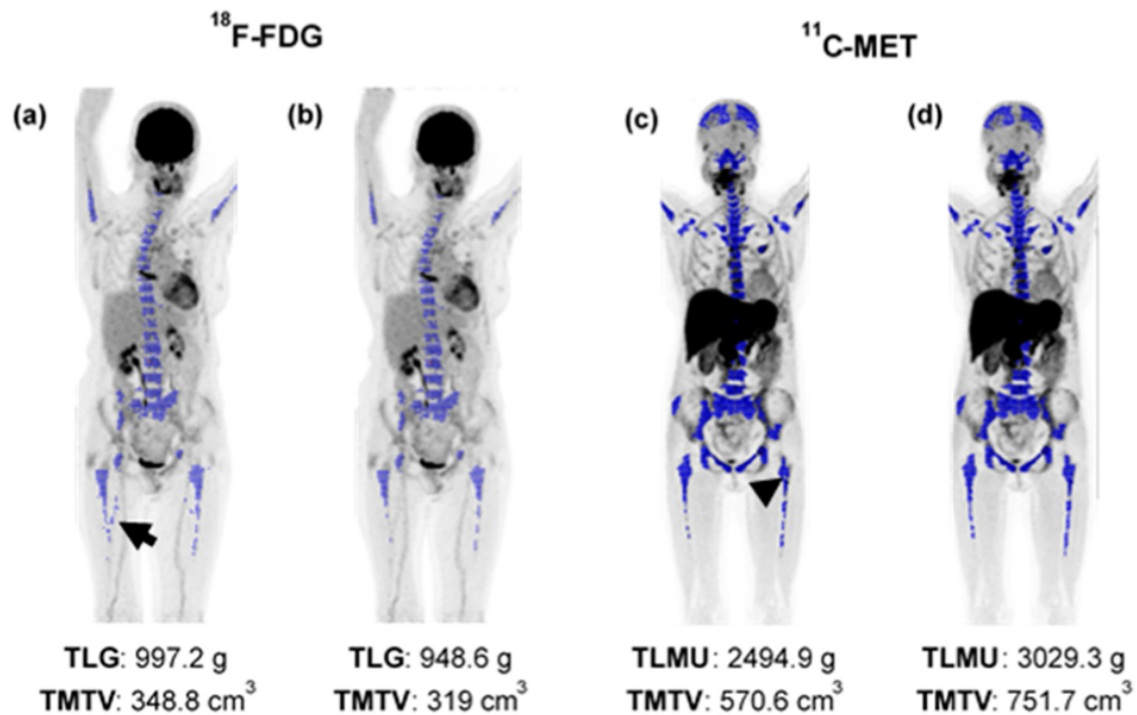
$$TLG = MTV * SUV_{mean}$$

Mit der TLG soll der Stoffwechselprozess umfänglicher über die gesamte Läsion definiert und damit genauer beschrieben werden als mit dem  $SUV_{max}$  [37].

### 2.4.3 **Bestimmung der PET-Parameter**

Die im Rahmen dieser Dissertation ausgewählten  $^{18}F$ -FDG- und  $^{11}C$ -MET-PET/CT-Aufnahmen wurden einer dreidimensionalen ROI-Analyse des axialen und appendikulären Skeletts mittels des "PET/CT-Viewer Beth Israel for FIJI" unterzogen [69-71] (open source, Bezugsquelle: <https://imagej.net/software/fiji/>). Diese Software ermöglicht die Berechnung von  $SUV_{mean}$ ,  $SUV_{max}$  und  $SUV_{peak}$  sowie der neuen volumenbasierten Imaging Biomarker MTV und TLG. Da beim  $^{11}C$ -MET nicht die

Glukose-Aufnahme und Glykolyse, sondern die Methionin-Aufnahme und dessen Verstoffwechslung gemessen wird, ist der äquivalente Begriff für die TLG beim  $^{11}\text{C}$ -MET der „total lesion methionin uptake“ (TLMU). Der TLMU wurde analog zur TLG als das Produkt aus  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  und MTV berechnet [72]. Das total metabolic tumor volume (TMTV) wurde für jede Patient/-in aus der Summe der MTV aller individuellen Läsionen der Patient/-in berechnet. Für die Berechnung der Imaging Biomarker TLG/TLMU und TMTV kalkulierte die Software automatisch das Tumervolumen, wobei die Bereiche des Körpers mit physiologischer Tracer-Aufnahme, wie etwa die Harnblase, das Gehirn, die Nieren und die Leber unter Aufsicht des Untersuchers von der Berechnung ausgeschlossen werden mussten. Zur Segmentierung von Erkrankungs-Manifestationen und gesundem Gewebe wurde ein Schwellenwert festgelegt, so dass die Software alle Voxel dem Tumor zuordnete, deren SUV oberhalb des Schwellenwertes lagen. Zusätzlich zu dem von der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (EANM) empfohlenen relativen Schwellenwert von 41 Prozent des  $\text{SUV}_{\text{max}}$  [73] wurden weitere absolute ( $\text{SUV} > 1, 3$  und  $4$ ) und relative Schwellenwerte ( $\text{SUV} > 30\%$  und  $50\%$  des  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) zur Auswertung der Bilder verwendet. Schließlich wurden die nach Eingabe des Schwellenwertes automatisch segmentierten Bilder beurteilt und der Schwellenwert ausgewählt, der sich am besten mit den visuell identifizierten, aktiven Myelom-Läsionen deckte. Bei der Auswertung der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT-Aufnahmen war der am häufigsten gewählte Schwellenwert für die Segmentierung ein relativer Schwellenwert von  $\text{SUV} > 41\%$  des  $\text{SUV}_{\text{max}}$  bei 15 Patient/-innen (68,2 %), während bei anderen Patient/-innen aufgrund einer Unter- oder Überschätzung der Myelom-Ausbreitung andere Schwellenwerte zur Anwendung kamen. Der am zweithäufigsten gewählte Schwellenwert war ein absoluter Schwellenwert von  $\text{SUV} > 4$  bei vier Patient/-innen (18,2 %), bei den übrigen Fällen wurde ein relativer Schwellenwert von  $\text{SUV} > 50\%$  des  $\text{SUV}_{\text{max}}$  bei zwei Patient/-innen (9,1 %) und ein absoluter Schwellenwert von  $\text{SUV} > 1$  bei einem Patienten (4,5 %) angewendet. Ein Beispiel für die Unter- bzw. Überschätzung der Myelom-Ausbreitung und die Wahl verschiedener Schwellenwerte ist in Abbildung 3 dargestellt.



**Abbildung 3 Wahl unterschiedlicher Schwellenwerte aufgrund Unter- oder Überschätzung der Myelom-Ausbreitung**

Dargestellt sind die PET-Aufnahmen einer 56-jährigen Patientin mit MM und einem R-ISS Stadium II. Die <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT zeigt eine diffuse Knochenmarkinfiltration, bei der <sup>11</sup>C-MET-PET/CT hingegen zeigt sich ein kombiniertes (fokal-diffuses) Infiltrationsmuster mit maximal drei fokalen Läsionen. Bei der <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT wurde ein relativer Schwellenwert von SUV > 50 % anstelle von SUV > 41 % des SUV<sub>max</sub> aufgrund einer geringen Überschätzung der Myelom-Ausbreitung im Bereich des Oberschenkels (Pfeil) gewählt. Bei der <sup>11</sup>C-MET-PET/CT wurde ein relativer Schwellenwert von SUV > 30 % anstelle von SUV > 41 % des SUV<sub>max</sub> gewählt, da die Krankheits-Ausbreitung sonst im Bereich des Hüftkopfes (siehe Pfeilspitze) unterschätzt worden wäre.

Bei der <sup>11</sup>C-MET-PET/CT wurde wie bei der <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT ein relativer Schwellenwert von SUV > 41 % des SUV<sub>max</sub> bei 16 Patient/-innen (72,7 %) am häufigsten gewählt, daneben wurde in einigen Fällen aufgrund einer Unter- bzw. Überschätzung der Myelom-Ausbreitung ein abweichender Schwellenwert ausgewählt. Bei vier Patient/-innen (18,2 %) wurde ein absoluter Schwellenwert von SUV > 4 und bei jeweils einer Patient/-in (4,5 %) ein relativer Schwellenwert von SUV > 30 % und SUV > 50 % des SUV<sub>max</sub> ausgewählt. Tabelle 8 zeigt eine Übersicht der gewählten Schwellenwerte, sowie das jeweils vorliegende Infiltrationsmuster der Erkrankung für die <sup>18</sup>F-FDG- und <sup>11</sup>C-MET-Aufnahmen.

**Tabelle 8 Gewählte SUV-Schwellenwerte und Infiltrationsmuster**\* kombiniert = fokal-diffus; \*\* bei relativem Schwellenwert jeweils in Prozent des SUV<sub>max</sub>

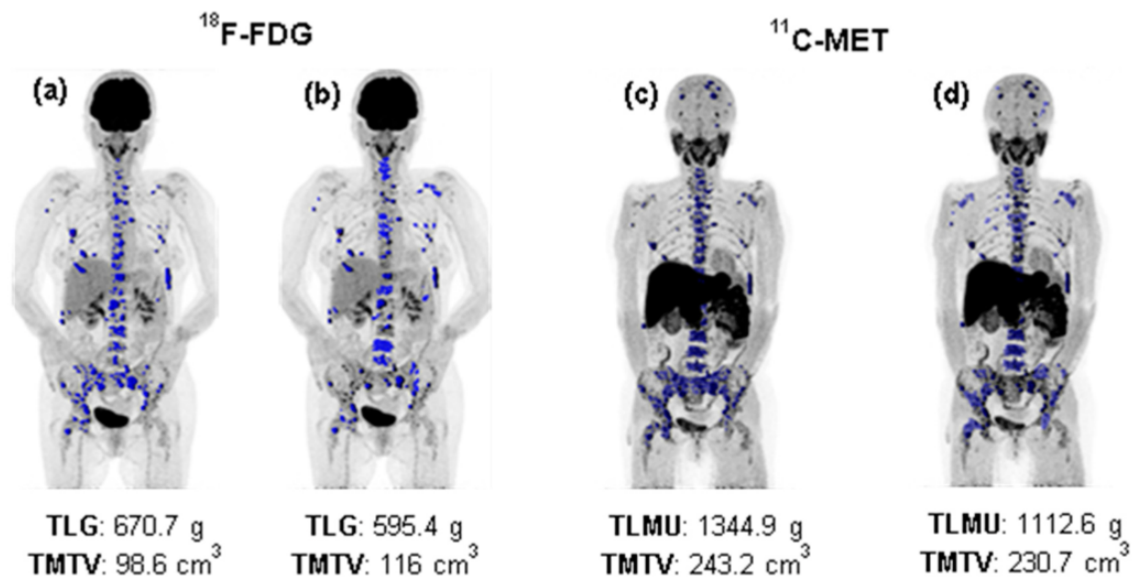
Patient/-in	Muster <sup>18</sup> F-FDG	Schwellenwert <sup>18</sup> F-FDG	Muster <sup>11</sup> C-MET	Schwellenwert <sup>11</sup> C-MET
1	Fokal	SUV > 4	Fokal	SUV > 4
2	Fokal	SUV > 4	Kombiniert*	SUV > 41 %**
3	Diffus	SUV > 41 %	Diffus	SUV > 41 %
4	Diffus	SUV > 50 %	Kombiniert	SUV > 30 %
5	Fokal	SUV > 41 %	Kombiniert	SUV > 41 %
6	Fokal	SUV > 41 %	Kombiniert	SUV > 41 %
7	Diffus	SUV > 50 %	Diffus	SUV > 41 %
8	Fokal	SUV > 41 %	Kombiniert	SUV > 41 %
9	Diffus	SUV > 41 %	Diffus	SUV > 50 %
10	Kombiniert	SUV > 41 %	Kombiniert	SUV > 4
11	Fokal	SUV > 1	Kombiniert	SUV > 41 %
12	Kombiniert	SUV > 41 %	Kombiniert	SUV > 41 %
13	Fokal	SUV > 4	Kombiniert	SUV > 41 %
14	Kombiniert	SUV > 41 %	Kombiniert	SUV > 41 %
15	Diffus	SUV > 41 %	Diffus	SUV > 41 %
16	Fokal	SUV > 4	Fokal	SUV > 4



17	Diffus	SUV > 41 %	Diffus	SUV > 41 %
18	Fokal	SUV > 41 %	Fokal	SUV > 41 %
19	Fokal	SUV > 41 %	Kombiniert	SUV > 4
20	Kombiniert	SUV > 41 %	Kombiniert	SUV > 41 %
21	Kombiniert	SUV > 41 %	Kombiniert	SUV > 41 %
22	Kombiniert	SUV > 41 %	Diffus	SUV > 41 %

Interessanterweise passte bei Vorliegen eines diffusen oder kombinierten (fokal-diffusen) Musters in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT in allen Fällen ein relativer Schwellenwert besser zum Maß der Krankheitsausbreitung. Dies zeigte sich auch bei der  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT, mit Ausnahme von zwei Fällen mit kombiniertem Infiltrationsmuster, bei denen ein absoluter Schwellenwert von SUV > 4 bevorzugt wurde.

Ein Beispiel für ein eingeschränktes Ergebnis bei der Wahl eines relativen Schwellenwertes von SUV > 41 % des  $\text{SUV}_{\text{max}}$  bei Vorliegen eines fokalen Erkrankungsmusters zeigt die Abbildung 4.



**Abbildung 4 Eingeschränktes Ergebnis bei der Wahl eines festen Schwellenwertes**

Dargestellt sind die PET-Aufnahmen eines 61-jährigen Patienten mit MM vom Typ IgG kappa und einem R-ISS Stadium II. Dieser Fall veranschaulicht die eingeschränkten Ergebnisse bei der Wahl eines relativen Schwellenwertes von  $SUV > 41\%$  des  $SUV_{max}$  (siehe Aufnahmen b und d) bei Vorliegen eines fokalen Erkrankungsmusters in der  $^{18}F$ -FDG-PET/CT. Zu beachten sind die multiplen Läsionen im Bereich des Beckens, die bei einem Schwellenwert von  $SUV > 41\%$  der  $SUV_{max}$  nicht berücksichtigt werden. In diesem Fall war der gewählte Schwellenwert für die beiden Tracer  $^{18}F$ -FDG und  $^{11}C$ -MET ein absoluter Schwellenwert von  $SUV > 4$  (siehe Aufnahmen a und c). Da nur das körpernahe Drittel der Oberschenkelknochen betroffen war, sind die distalen Anteile auf der vorliegenden Abbildung nicht dargestellt.

## 2.5 Statistik

Nach Auswertung der PET/CT-Aufnahmen wurde eine statistische Analyse der Anzahl nachgewiesener fokaler Läsionen, der semiquantitativen PET-Parameter  $SUV_{mean}$ ,  $SUV_{max}$  und  $SUV_{peak}$  sowie der neuen volumenbasierten Imaging Parameter MTV und TLG/TLMU und weiterer klinischer und laborchemischer Parameter, welche die Myelom-Ausdehnung widerspiegeln, durchgeführt (siehe Tabelle 6).

Zur Schätzung der linearen Beziehungen wurde die Spearman-Korrelation verwendet. Zum Vergleich der Häufigkeitsdaten zwischen unabhängigen Untergruppen wurde ein Chi-Quadrat-Test oder ein exakter Test nach Fisher durchgeführt. Zum Vergleich zweier verwandter beziehungsweise übereinstimmender Stichproben oder wiederholter Messungen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test als nichtparametrischer, statistischer Test durchgeführt. Ein Vergleich der quantitativen Werte von drei unabhängigen Gruppen wurde unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Die Übereinstimmung zwischen  $^{11}C$ -MET-PET/CT und  $^{18}F$ -FDG-PET/CT-Bildgebung wurde in einer Kreuztabelle dargestellt. Der Grad der Übereinstimmung zwischen den

beiden Auswertungen wurde durch Kappa-Statistiken ausgedrückt. Korrelationen zwischen kategorialen und quantitativen Variablen wurden mit dem Spearman'schen Rho-Test durchgeführt.

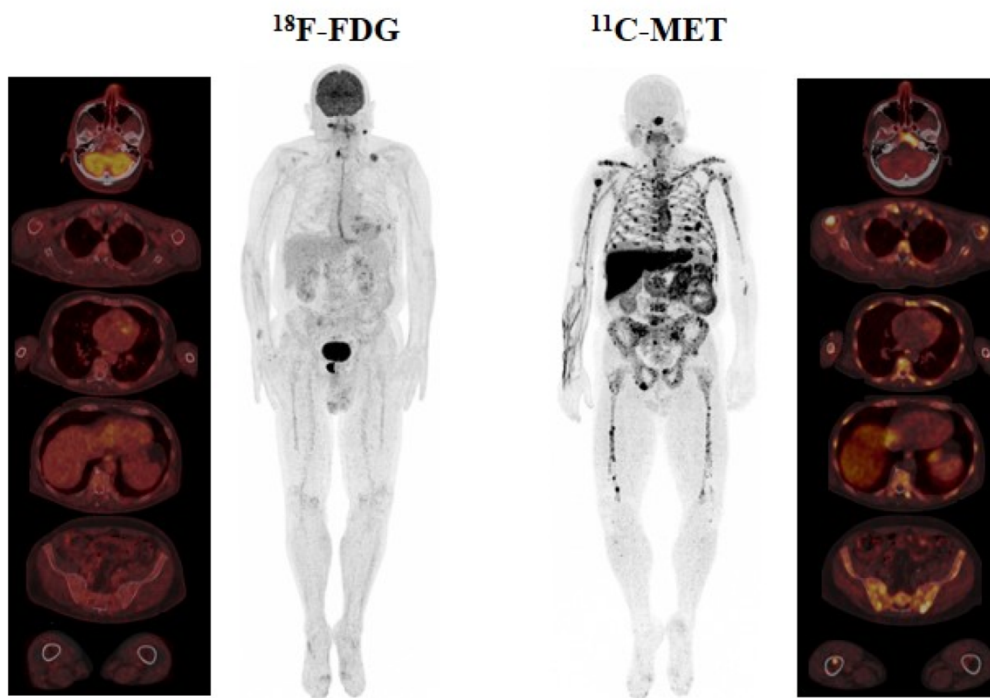
Die statistischen Analysen wurden mit R (Version 3.4.4, R Core Team, Wien, Österreich, 2018) und SPSS (Version 22.0; SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) durchgeführt. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt, und ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als Hinweis auf die statistische Signifikanz betrachtet. Quantitative Daten wurden, soweit zutreffend, als Median, Interquartilsabstand und Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenbasierte Analyse

Mit den beiden Tracern  $^{18}\text{F}$ -FDG und  $^{11}\text{C}$ -MET konnten bei allen Patient/-innen pathologische Tracer-Anreicherungen aufgrund von Myelom-Manifestationen nachgewiesen werden und somit für beide Techniken innerhalb des Studienkollektivs eine Sensitivität von 100 Prozent beobachtet werden.

In der  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT zeigte sich eine diffuse Knochenmarkinfiltration als vorliegendes Erkrankungsmuster bei sechs Patient/-innen (27,3 %), ein fokales Muster bei drei Patient/-innen (13,6 %) und ein kombiniertes (fokal-diffuses) Muster bei 13 Patient/-innen (59,1%). Bei der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT fand sich eine diffuse Knochenmarkinfiltration bei sechs Patient/-innen (27,3 %), ein fokales Muster bei zehn Patient/-innen (45,5 %) und ein kombiniertes (fokal-diffuses) Muster bei sechs Patient/-innen (27,3 %). Somit konnte mit der  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT häufiger ein kombiniertes Infiltrationsmuster nachgewiesen werden (13 Fälle bei  $^{11}\text{C}$ -MET gegenüber sechs Fällen bei  $^{18}\text{F}$ -FDG), wohingegen sich in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT häufiger ein rein fokales Muster zeigte (Tabelle 9,  $p = 0,003$ ). Daneben konnte bei einer größeren Zahl von Patient/-innen eine diffuse Knochenmarkinfiltration durch die malignen Plasmazellen identifiziert werden (19 Fälle bei  $^{11}\text{C}$ -MET gegenüber zwölf Fällen bei  $^{18}\text{F}$ -FDG). Die Abbildung 5 stellt die PET/CT-Aufnahmen eines Patienten mit unterschiedlichen Infiltrationsmustern in der  $^{18}\text{F}$ -FDG- und  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT dar. Ein zufälliger Befund, der sich als eine fokale Tracer-Aufnahme im rechten Prostatalappen eines Patienten zeigte, war nur in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT nachweisbar und erwies sich als Adenokarzinom der Prostata.



**Abbildung 5 Unterschiedliche Infiltrationsmuster in der  $^{18}\text{F}$ -FDG- und  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT**

Dargestellt sind die PET- und die kombinierten PET/CT-Fusions-Aufnahmen eines 68-jährigen Patienten mit Leichtketten-Myelom vom Typ kappa und einem R-ISS Stadium II. In der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT konnten fokale Läsionen am rechten Schilddrüsenknorpel und am Kreuzbein identifiziert werden. Die fokalen Tracer-Anreicherungen im unteren Halsbereich und der linken Clavicula entsprachen einem Lymphknoten beziehungsweise einer Fraktur und wurden als unspezifische Befunde und daher nicht als Myelom-Manifestationen gewertet. Die diffuse Knochenmark-Aufnahme des Tracers in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT war homogen und lag unterhalb der Tracer-Aufnahme der Leber, weshalb sie nicht als Myelom-Infiltration gewertet wurde. In der  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT hingegen zeigte sich ein kombiniertes Infiltrationsmuster mit diffuser Knochenmarkinfiltration und mehr als zehn fokalen Läsionen, deren Korrelate in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT fehlten. Nur in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT zeigte sich die bereits erwähnte pathologische Tracer-Anreicherung im Bereich des rechten Prostatalappens, die sich als Adenokarzinom der Prostata herausstellte.

### 3.2 Läsionsbasierte Analyse

Bei der läsionsbasierten Analyse wurde eine Unterscheidung zwischen mehr bzw. maximal drei fokalen Läsionen getroffen, welche sich in vorherigen Studien als Grenze mit prognostischer Aussagekraft gezeigt hatte [74, 75]. Bei der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT konnten maximal drei fokale Läsionen bei neun Patient/-innen (40,9 %) nachgewiesen werden, dabei zeigte sich bei vier Patient/-innen ein rein fokales und bei fünf Patient/-innen ein kombiniertes (fokal-diffuses) Muster. Mehr als drei fokale Läsionen fanden sich bei sieben Patient/-innen (31,8 %), davon wiesen sechs Patient/-innen ein rein fokales und ein Patient ein kombiniertes Infiltrationsmuster auf. In der  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT ließen sich bei sechs Patient/-innen (27,3 %) drei fokale Läsionen oder weniger nachweisen, wobei bei allen Patient/-innen ein kombiniertes Infiltrationsmuster vorlag. Mehr als drei

fokale Läsionen zeigten sich bei zehn Patient/-innen (45,5 %), dabei lag bei drei Patient/-innen ein rein fokales und bei sieben Patient/-innen ein kombiniertes Infiltrationsmuster vor.

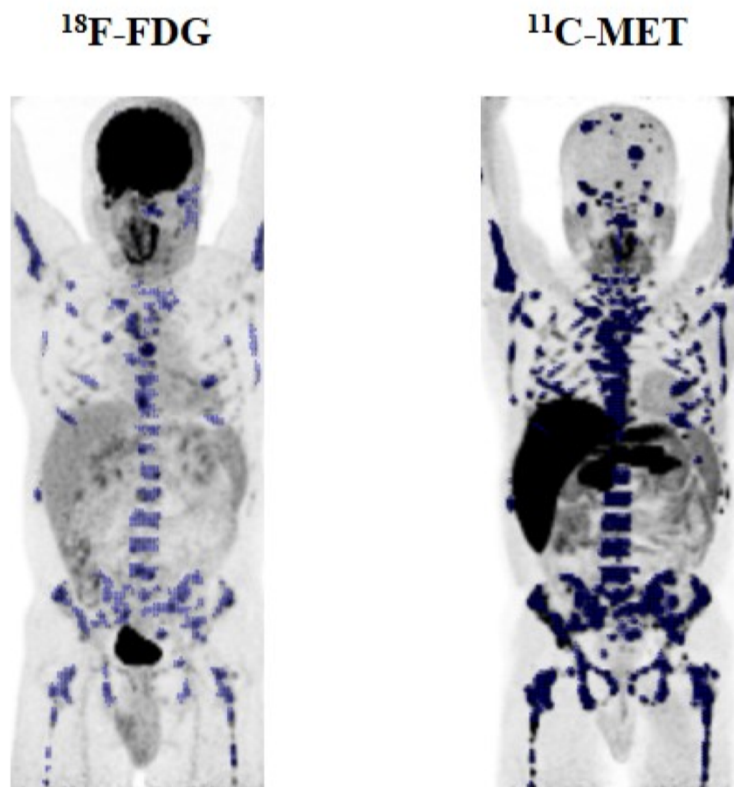
Mit beiden Techniken konnte bei sechs Patient/-innen (27,3 %) ein rein diffuses Infiltrationsmuster nachgewiesen werden. Eine Übersicht der läsionsbasierten Ergebnisse für die <sup>18</sup>F-FDG und <sup>11</sup>C-MET-PET/CT zeigt Tabelle 9.

**Tabelle 9 Vergleich der diagnostischen Ergebnisse für <sup>18</sup>F-FDG- und <sup>11</sup>C-MET-PET/CT**  
 FL = fokale Läsionen; <3 FL = maximal 3 FL

PET/CT Results		MET-PET			Total	
		Focal, >3 FL	Combined, <3 FL	Combined, >3 FL		Diffuse
FDG-PET	Focal, <3 FL	0	1	3	0	4
	Focal, >3 FL	3	0	3	0	6
	Combined, <3 FL	0	4	0	1	5
	Combined, >3 FL	0	0	1	0	1
	Diffuse	0	1	0	5	6
Total		3	6	7	6	22

Mit der <sup>11</sup>C-MET-PET/CT konnte bei elf Patient/-innen eine höhere Anzahl fokaler Läsionen detektiert werden (50 %,  $p < 0,01$ ), dabei zeigte sich bei drei Patient/-innen ein rein fokales Infiltrationsmuster und bei acht Patient/-innen ein kombiniertes (fokal-diffuses) Infiltrationsmuster. Die <sup>18</sup>F-FDG- und <sup>11</sup>C-MET-PET/CT zeigten Übereinstimmungen für mehr als drei fokale Läsionen bei sieben Patient/-innen, für drei fokale Läsionen oder weniger bei fünf Patient/-innen und für ein rein diffuses Infiltrationsmuster bei fünf Patient/-innen (Cohens Kappa = 0,66).

Nur bei einem Patienten (4,5 %) konnten mehr fokale Läsionen mit der <sup>18</sup>F-FDG- als mit der <sup>11</sup>C-MET-PET/CT nachgewiesen werden. Die Abbildung 6 zeigt exemplarisch die PET-Aufnahmen eines Patienten, bei dem mit der <sup>11</sup>C-MET-PET/CT mehr fokale Läsionen nachgewiesen werden konnten.



**Abbildung 6 Unterschiedliche Anzahl fokaler Läsionen in der  $^{18}\text{F}$ -FDG- und  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT**  
 Dargestellt sind die PET-Aufnahmen eines 47-jährigen Patienten mit MM und einem R-ISS Stadium II. Ein kombiniertes (fokal-diffuses) Infiltrationsmuster mit diffuser Knochenmarkinfiltration und mehr als drei fokalen Läsionen konnte mit der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT nachgewiesen werden. Die gleichen Läsionen zeigten sich auch in der  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT, doch es können dort deutlich mehr fokale Läsionen nachgewiesen werden, beispielsweise im Bereich des Schädels. Dies führt zu einer ausgeprägten Differenz für das TMTV (TMTV- $^{11}\text{C}$ -MET: 726  $\text{cm}^3$  gegenüber TMTV- $^{18}\text{F}$ -FDG: 357  $\text{cm}^3$ ) und für die TLG beziehungsweise den TLMU (TLMU- $^{11}\text{C}$ -MET: 6061 g gegenüber TLG- $^{18}\text{F}$ -FDG: 1300 g).

### 3.3 PET-Biomarker

#### 3.3.1 SUV-Parameter

Die semiquantitativen SUV-Parameter  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  und  $\text{SUV}_{\text{peak}}$  für die  $^{18}\text{F}$ -FDG- und  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT wurden mittels der Software „PET/CT-Viewer Beth Israel for FIJI“ ermittelt. Bei den  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Werten waren der Median und der Interquartilabstand (IQR) für die  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT signifikant höher als für die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT ( $^{11}\text{C}$ -MET: 16,4 (12,1 - 19,3) gegenüber  $^{18}\text{F}$ -FDG: 8,8 (6,2 - 13,4),  $p = 0,008$ ).

Signifikant höhere Werte wurden auch für  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  ( $^{11}\text{C}$ -MET: 4,6 (3,9 - 5,4) gegenüber  $^{18}\text{F}$ -FDG: 3,6 (2,8 - 4,9),  $p = 0,022$ ) und  $\text{SUV}_{\text{peak}}$  ( $^{11}\text{C}$ -MET: 10,7 (9,2 - 13,7) gegenüber  $^{18}\text{F}$ -FDG: 6,6 (4,2 - 9,6),  $p = 0,005$ ) beobachtet. Eine Übersicht der Ergebnisse zeigt die Tabelle 10.

Tabelle 10 SUV-Parameter der <sup>18</sup>F-FDG- und <sup>11</sup>C-MET-PET/CT

SUV-Parameter	<sup>18</sup> F-FDG	<sup>11</sup> C-MET	p
SUV <sub>mean</sub> (Median (IQR))	3,6 (2,8 - 4,9)	4,6 (3,9 - 5,4)	0,022
SUV <sub>max</sub> (Median (IQR))	8,8 (6,2 - 13,4)	16,4 (12,1 - 19,3)	0,008
SUV <sub>peak</sub> (Median (IQR))	6,6 (4,2 - 9,6)	10,7 (9,2 - 13,7)	0,005

Einen graphischen Vergleich der SUV-Parameter für die <sup>18</sup>F-FDG- und <sup>11</sup>C-MET-PET/CT zeigt die Abbildung 7.

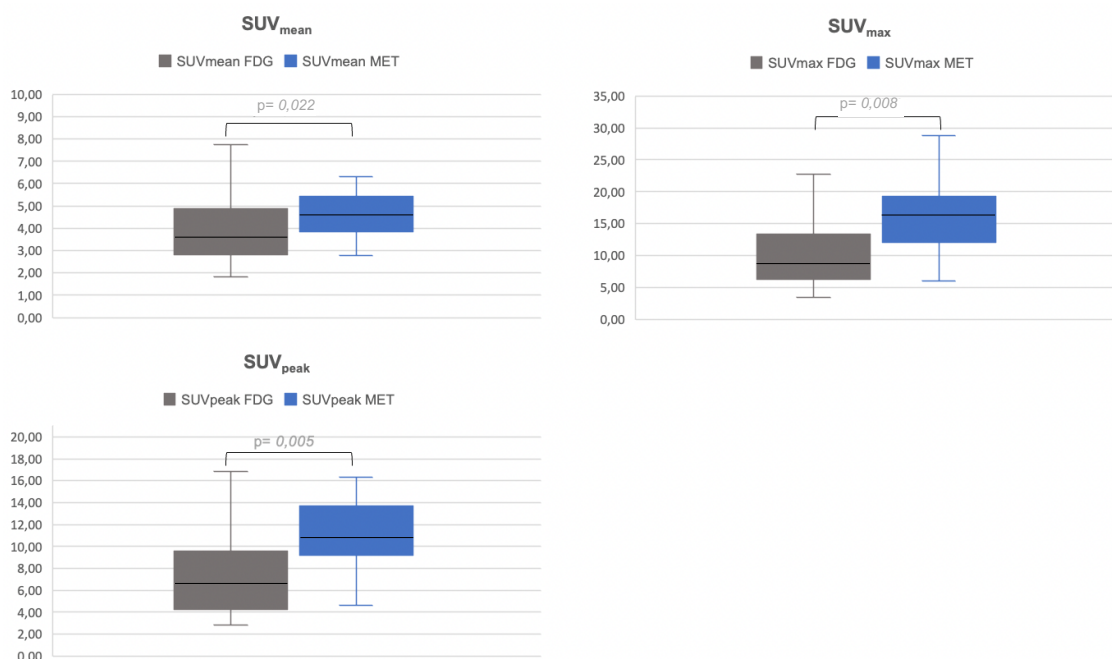


Abbildung 7 Vergleich der SUV-Parameter für <sup>18</sup>F-FDG- und <sup>11</sup>C-MET-PET/CT

### 3.3.2 TMTV und TLG/TLMU

Die volumenbasierten Imaging Biomarker TMTV und TLG/TLMU wurden ebenfalls durch die Software „PET/CT-Viewer Beth Israel for FIJI“ berechnet. Wie bei den semiquantitativen SUV-Parametern waren in Bezug auf das TMTV der Median, sowie



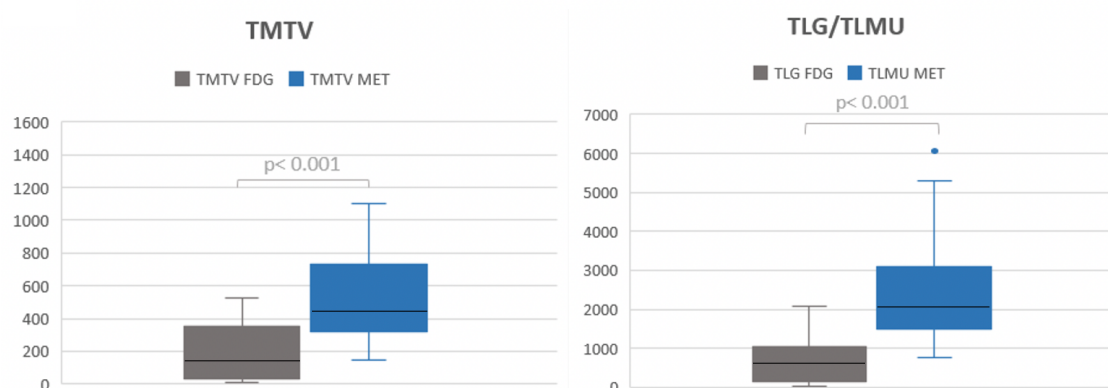
der Interquartilabstand für die  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT signifikant höher als für die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT ( $^{11}\text{C}$ -MET: 443,4  $\text{cm}^3$  (321,5 - 727,8) gegenüber  $^{18}\text{F}$ -FDG: 134,8  $\text{cm}^3$  (30,1 - 350,6),  $p < 0,001$ ).

Betrachtet man den TLMU bei  $^{11}\text{C}$ -MET sowie die TLG bei  $^{18}\text{F}$ -FDG so findet sich dort ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Tracern ( $^{11}\text{C}$ -MET-TLMU: 2021,4 g (1488,1 - 3079,6) gegenüber  $^{18}\text{F}$ -FDG-TLG: 598,4 g (153,3 - 1031,7),  $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse für die volumenbasierten PET-Parameter TMTV und TLG/TLMU sind in Tabelle 11 dargestellt.

**Tabelle 11 Volumenbasierte PET-Parameter für  $^{18}\text{F}$ -FDG- und  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT**

Parameter	$^{18}\text{F}$ -FDG	$^{11}\text{C}$ -MET	p
TMTV in $\text{cm}^3$ (Median (IQR))	134,8 (30,1 - 350,6)	443,4 (321,5 - 727,8)	< 0,001
TLG/TLMU in g (Median (IQR))	598,4 (153,3 - 1031,7)	2021,4 (1488,1 - 3079,6)	< 0,001

Eine graphische Darstellung der Ergebnisse in Bezug auf die neuen volumenbasierten PET-Parameter TMTV und TLG/TLMU zeigt die Abbildung 8.



**Abbildung 8 Vergleich von TMTV und TLG/TLMU für  $^{18}\text{F}$ -FDG- und  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT**

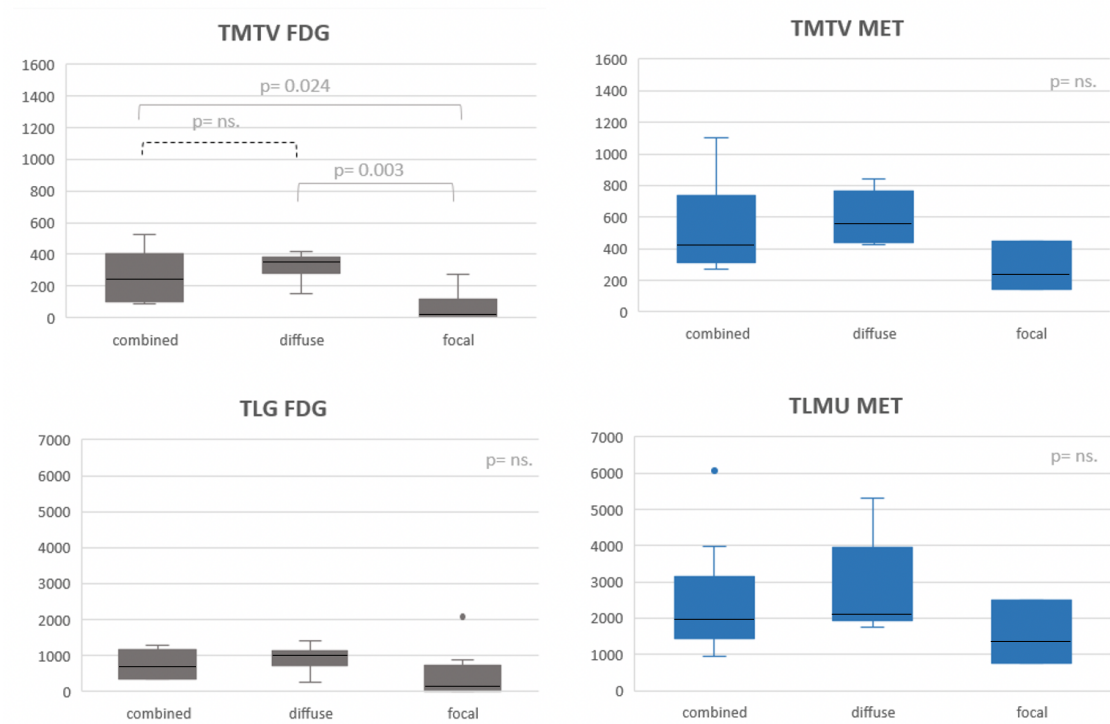
Ordnet man das TMTV nach der Art des Infiltrationsmusters (fokal, diffus, kombiniert), so zeigt sich nur bei  $^{18}\text{F}$ -FDG teilweise ein signifikanter Unterschied zwischen der Höhe

des TMTV und dem vorliegenden Infiltrationsmuster, so etwa zwischen dem kombinierten (fokal-diffusen) und dem fokalen Muster ( $p = 0,024$ ), sowie zwischen dem diffusen und dem fokalen Muster ( $p = 0,003$ ). Zwischen dem kombinierten und diffusen Infiltrationsmuster zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Bei der  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT fand sich keinerlei signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe von TMTV und dem vorliegenden Infiltrationsmuster. Auch der TLMU bzw. die TLG wurden nach dem vorliegenden Infiltrationsmuster geordnet, allerdings zeigte sich hier weder bei der  $^{18}\text{F}$ -FDG- noch bei der  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Infiltrationsmuster und der Höhe des TLMU bzw. der TLG. Eine Übersicht der nach Infiltrationsmuster geordneten volumenbasierten PET-Parameter zeigt die Tabelle 12.

**Tabelle 12 Volumenbasierte PET-Parameter nach Infiltrationsmuster für  $^{18}\text{F}$ -FDG- und  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT**

	$^{18}\text{F}$ -FDG	$^{11}\text{C}$ -MET
<b>Infiltration</b>	<b>TMTV in <math>\text{cm}^3</math> (Median (IQR))</b>	
Fokal	25,1 (5,9 - 118,3)	243,2 (145,2 - 446,0)
Diffus	345,9 (276,6 - 381,5)	563,9 (436,6 - 760,6)
Kombiniert	238,6 (100,3 - 402,9)	427,7 (312,9 - 738,8)
	<b>TLG/TLMU in g (Median (IQR))</b>	
Fokal	126,5 (23,1 - 721,6)	1344,9 (761,6 - 2492,0)
Diffus	988,1 (730,9 - 1137,0)	2102,5 (1928,4 - 3958,0)
Kombiniert	658,9 (346,7 - 1163,0)	1996,0 (1439,5 - 3129,9)

Eine graphische Darstellung der volumenbasierten PET-Parameter in Bezug auf die Art des Infiltrationsmusters zeigt die Abbildung 9.



**Abbildung 9 Vergleich von TMTV und TLG/TLMU nach Infiltrationsmuster für  $^{18}\text{F}$ -FDG- und  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT**

Zusammengefasst wurde bei allen Patient/-innen durch  $^{11}\text{C}$ -MET ein höheres TMTV und höhere Werte für TLG/TLMU als durch  $^{18}\text{F}$ -FDG nachgewiesen. Die Unterschiede zwischen TMTV und TLG/TLMU zwischen den beiden Tracern auf Basis einer individuellen Patientenanalyse sind in Abbildung 10 dargestellt.

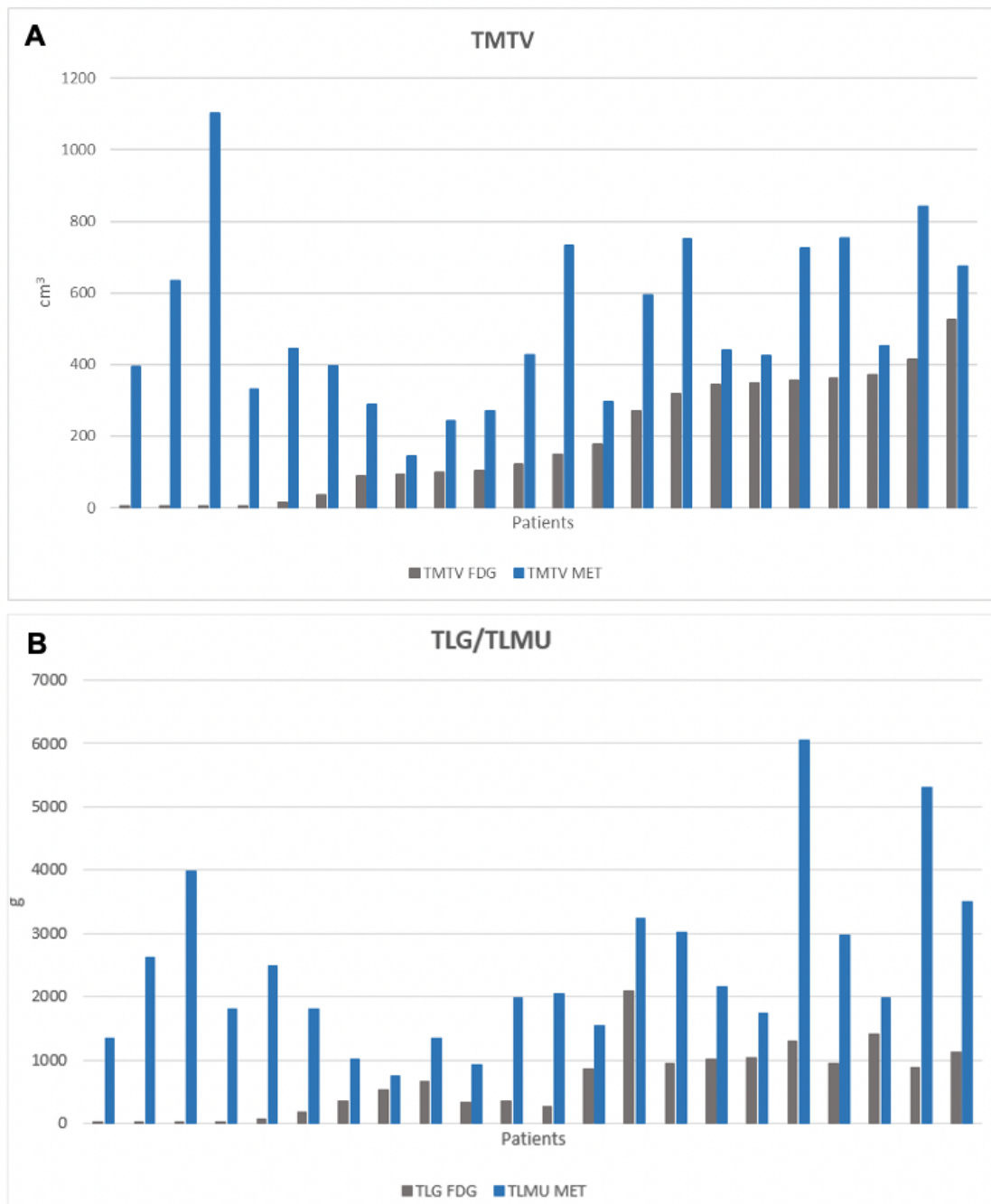


Abbildung 10 Patientenbasierte Analyse von TMTV (A) und TLG/TLMU (B)

### 3.4 Korrelation von PET-Biomarkern und laborchemischen Tumorbezogenen Parametern

#### 3.4.1 Übersicht

In der statistischen Auswertung wurden die Korrelationen zwischen der Anzahl fokaler Läsionen, den semiquantitativen Parametern  $SUV_{mean}$ ,  $SUV_{max}$  und  $SUV_{peak}$  und den neuen volumenbasierten Imaging Biomarkern TMTV und TLG/TLMU und den klinischen und laborchemischen Parametern, welche die Myelom-Belastung widerspiegeln, analysiert (siehe Tabelle 6). Für die Korrelationen zwischen den PET-Parametern und dem M-Protein wurden die Patient/-innen mit Leichtketten-Myelom ausgeschlossen.

#### 3.4.2 Anzahl fokaler Läsionen

Bei der  $^{18}F$ -FDG-PET/CT zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen der Anzahl fokaler Läsionen und der Höhe des Albumins ( $p = 0,016$ ), der LDH ( $p = 0,004$ ) und des M-Proteins ( $p = 0,007$ ). Beim  $^{11}C$ -MET konnte ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl fokaler Läsionen und der Höhe des Albumins ( $p = 0,039$ ) festgestellt werden. Für die anderen klinischen und laborchemischen Parameter konnten weder bei  $^{18}F$ -FDG noch bei  $^{11}C$ -MET weitere signifikante Zusammenhänge zur Anzahl fokaler Läsionen gefunden werden (siehe Tabelle 13).

**Tabelle 13 Korrelationen (p-Werte) zwischen der Anzahl fokaler Läsionen und den klinischen/laborchemischen Parametern für  $^{18}F$ -FDG- und  $^{11}C$ -MET-PET/CT**  
fett gedruckt = statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ); \* unter Berücksichtigung des Myelom-Typs

Tracer	$^{18}F$ -FDG	$^{11}C$ -MET
Parameter	Anzahl fokaler Läsionen	
Hämoglobin	0,610	0,674
Kalzium	0,618	0,204
Kreatinin	0,645	0,958
CRP	0,893	0,678

$\beta$ 2-Mikroglobulin	0,578	0,918
Albumin	<b>0,016</b>	<b>0,039</b>
M-Gradient/ M-Protein *	<b>0,007</b>	0,499
Knochenmark- infiltration	0,101	0,836
LDH	<b>0,004</b>	0,128
Freier Leichtketten- quotient	0,650	0,918
R-ISS	0,400	0,884
Zytogenetisches Hochrisiko	0,373	0,821

### 3.4.3 SUV<sub>mean</sub>, SUV<sub>max</sub> und SUV<sub>peak</sub>

Bei der Analyse der semiquantitativen PET-Parameter SUV<sub>mean</sub>, SUV<sub>max</sub> und SUV<sub>peak</sub> konnte bei der <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT eine signifikante Korrelation von SUV<sub>max</sub> und SUV<sub>peak</sub> mit der  $\beta$ 2-Mikroglobulin-Konzentration gefunden werden (SUV<sub>max</sub>: p = 0,032; SUV<sub>peak</sub>: p = 0,043). Daneben zeigte sich für SUV<sub>mean</sub> eine signifikante Korrelation zum Grad der Knochenmarkinfiltration durch die klonalen Plasmazellen (p = 0,021) und für SUV<sub>max</sub> eine signifikante Korrelation zum Serum-Kreatinin (p = 0,038). Für <sup>11</sup>C-MET konnte lediglich ein signifikanter Zusammenhang von SUV<sub>max</sub> und SUV<sub>peak</sub> mit der Serum-Konzentration von LDH gefunden werden (SUV<sub>max</sub>: p = 0,013; SUV<sub>peak</sub>: p = 0,011). Für die übrigen Parameter zeigten sich keine weiteren signifikanten Korrelationen. Eine Übersicht der Korrelationen zwischen den SUV-Parametern und den weiteren klinischen und laborchemischen Parametern ist in Tabelle 14 dargestellt.

**Tabelle 14 Korrelationen (p-Werte) zwischen den SUV-Parametern und den klinischen/laborchemischen Parametern für <sup>18</sup>F-FDG- und <sup>11</sup>C-MET-PET/CT**  
 fett gedruckt = statistisch signifikant (p < 0,05); \* unter Berücksichtigung des Myelom-Typs

Tracer	<sup>18</sup> F-FDG			<sup>11</sup> C-MET		
	SUV <sub>mean</sub>	SUV <sub>max</sub>	SUV <sub>peak</sub>	SUV <sub>mean</sub>	SUV <sub>max</sub>	SUV <sub>peak</sub>
Hämoglobin	0,283	0,522	0,601	0,720	0,518	0,450
Kalzium	0,759	0,223	0,223	0,465	0,892	0,796
Kreatinin	0,072	<b>0,038</b>	0,053	0,629	0,270	0,299
CRP	0,934	0,321	0,303	0,531	0,464	0,466
<i>β</i> 2-Mikroglobulin	0,053	<b>0,032</b>	<b>0,043</b>	0,986	0,428	0,413
Albumin	0,232	0,550	0,636	0,168	0,078	0,126
M-Gradient/ M-Protein *	0,070	0,194	0,151	0,134	0,880	0,940
Knochenmark- infiltration	<b>0,021</b>	0,161	0,185	0,619	0,168	0,194
LDH	0,157	0,545	0,594	0,275	<b>0,013</b>	<b>0,011</b>
Freier Leichtketten- quotient	0,209	0,600	0,511	0,378	0,739	0,952
R-ISS	0,890	0,728	0,872	0,781	0,577	0,626
Zytogenetisches Hochrisiko	0,196	0,306	0,229	0,396	1,000	0,900

### 3.4.4 TMTV und TLG/TLMU

Schließlich wurden die Korrelationen zwischen den neuen volumenbasierten Imaging Biomarkern TMTV und TLG/TLMU für die beiden Tracer  $^{18}\text{F}$ -FDG- und  $^{11}\text{C}$ -MET und den klinischen und laborchemischen Parametern untersucht. Es wurde eine positive Korrelation zwischen TMTV und  $\beta$ 2-Mikroglobulin sowohl in der  $^{18}\text{F}$ -FDG- ( $r = 0,434$ ,  $p = 0,044$ ) als auch der  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT ( $r = 0,569$ ,  $p = 0,006$ ) gefunden, wobei sich bei  $^{11}\text{C}$ -MET eine stärkere Korrelation zeigte. Darüber hinaus wurden bei der  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT signifikante Korrelationen zwischen dem TMTV und der M-Komponente ( $r = 0,781$ ,  $p = 0,003$ ), der Knochenmarkinfiltration ( $r = 0,571$ ,  $p = 0,007$ ) sowie dem Serum-Hämoglobin ( $r = -0,508$ ,  $p = 0,016$ ) festgestellt.

In Bezug auf die TLG zeigten sich bei  $^{18}\text{F}$ -FDG keine signifikanten Korrelationen zwischen TLG und den klinischen und laborchemischen Parametern. Bei  $^{11}\text{C}$ -MET hingegen konnten mäßige bis hohe positive Korrelationen zwischen dem TLMU und der Kalzium-Konzentration im Serum ( $r = 0,491$ ,  $p = 0,028$ ), dem  $\beta$ 2-Mikroglobulin ( $r = 0,428$ ,  $p = 0,047$ ), der M-Komponente ( $r = 0,616$ ,  $p = 0,033$ ) und dem Grad der Knochenmarkinfiltration ( $r = 0,450$ ,  $p = 0,041$ ) nachgewiesen werden. Für die übrigen untersuchten Serumparameter fanden sich keine signifikanten Korrelationen. Eine Übersicht der Korrelationen zwischen den neuen Imaging Parametern und den weiteren klinischen und laborchemischen Parametern zeigt die Tabelle 15.

**Tabelle 15 Korrelationen (p-Werte) zwischen TMTV und TLG/TLMU und den klinischen/laborchemischen Parametern für  $^{18}\text{F}$ -FDG- und  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT**  
 fett gedruckt = statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ); \* unter Berücksichtigung des Myelom-Typs

Tracer	$^{18}\text{F}$ -FDG		$^{11}\text{C}$ -MET	
	TMTV	TLG	TMTV	TLMU
Hämoglobin	0,085	0,309	<b>0,016</b>	0,064
Kalzium	0,580	0,642	0,097	<b>0,028</b>
Kreatinin	0,053	0,461	0,081	0,190
CRP	0,110	0,171	0,446	0,218



$\beta$ 2-Mikroglobulin	<b>0,044</b>	0,547	<b>0,006</b>	<b>0,047</b>
Albumin	0,841	0,986	0,625	0,849
M-Gradient/ M-Protein *	0,704	0,991	<b>0,003</b>	<b>0,033</b>
Knochenmark- infiltration	0,678	0,680	<b>0,007</b>	<b>0,041</b>
LDH	0,944	0,494	0,777	0,797
Freier Leichtketten- quotient	0,454	0,231	0,755	0,936
R-ISS	0,197	0,346	0,613	0,634
Zytogenetisches Hochrisiko	0,499	0,801	0,229	0,266

Eine Gesamtübersicht aller Korrelationen zwischen den PET-Parametern (Anzahl fokaler Läsionen,  $SUV_{mean}$ ,  $SUV_{max}$  und  $SUV_{peak}$ , TMTV und TLG/TLMU) und den weiteren klinischen und laborchemischen Parametern zeigt die Tabelle 16.

**Tabelle 16** Korrelationen (p-Werte) zwischen den PET-Parametern und den klinischen/laborchemischen Parametern für  $^{18}F$ -FDG- und  $^{11}C$ -MET-PET/CT  
fett gedruckt = statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ); \* unter Berücksichtigung des Myelom-Typs

$^{18}F$ -FDG						
Parameter	Anzahl fokaler Läsionen	$SUV_{mean}$	$SUV_{max}$	$SUV_{peak}$	TMTV	TLG
Hämoglobin	0,610	0,283	0,522	0,601	0,085	0,309

Kalzium	0,618	0,759	0,223	0,223	0,580	0,642
Kreatinin	0,645	0,072	<b>0,038</b>	0,053	0,053	0,461
CRP	0,893	0,934	0,321	0,303	0,110	0,171
$\beta$ 2-Mikroglobulin	0,578	0,053	<b>0,032</b>	<b>0,043</b>	<b>0,044</b>	0,547
Albumin	<b>0,016</b>	0,232	0,550	0,636	0,841	0,986
M-Gradient/ M-Protein *	<b>0,007</b>	0,070	0,194	0,151	0,704	0,991
Knochenmark- infiltration	0,101	<b>0,021</b>	0,161	0,185	0,678	0,680
LDH	<b>0,004</b>	0,157	0,545	0,594	0,944	0,494
Freier Leichtketten- quotient	0,650	0,209	0,600	0,511	0,454	0,231
R-ISS	0,400	0,890	0,728	0,872	0,197	0,346
Zytogenetisches Hochrisiko	0,373	0,196	0,306	0,229	0,499	0,801
<b><sup>11</sup>C-MET</b>						
<b>Parameter</b>	<b>Anzahl fokaler Läsionen</b>	<b>SUV<sub>mean</sub></b>	<b>SUV<sub>max</sub></b>	<b>SUV<sub>peak</sub></b>	<b>TMTV</b>	<b>TLMU</b>
Hämoglobin	0,674	0,720	0,518	0,450	<b>0,016</b>	0,064
Kalzium	0,204	0,465	0,892	0,796	0,097	<b>0,028</b>
Kreatinin	0,958	0,629	0,270	0,299	0,081	0,190

CRP	0,678	0,531	0,464	0,466	0,446	0,218
<b><math>\beta</math>2-Mikroglobulin</b>	0,918	0,986	0,428	0,413	<b>0,006</b>	<b>0,047</b>
Albumin	<b>0,039</b>	0,168	0,078	0,126	0,625	0,849
M-Gradient/ M-Protein *	0,499	0,134	0,880	0,940	<b>0,003</b>	<b>0,033</b>
Knochenmark- infiltration	0,836	0,619	0,168	0,194	<b>0,007</b>	<b>0,041</b>
LDH	0,128	0,275	<b>0,013</b>	<b>0,011</b>	0,777	0,797
Freier Leichtketten- quotient	0,918	0,378	0,739	0,952	0,755	0,936
R-ISS	0,884	0,781	0,577	0,626	0,613	0,634
Zytogenetisches Hochrisiko	0,821	0,396	1,000	0,900	0,229	0,266

## 4 Diskussion

Der Einsatz der PET/CT kann sowohl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch bei der späteren Beurteilung des Therapieansprechens einen wichtigen Zusatznutzen bei der Bildgebung des MM liefern. Neben der prognostischen Aussagekraft kann aufgrund der Funktionsweise der PET/CT die Tumorlast und Stoffwechselaktivität des Myeloms präzise beurteilt werden [20, 46].

Der bislang hauptsächlich verwendete Tracer  $^{18}\text{F}$ -FDG besitzt in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien eine hohe Detektionsrate bei allerdings auch hoher Spannweite (59 - 100 %) zwischen den einzelnen Publikationen, wobei geringe Detektionsraten möglicherweise durch inhomogene Patientenkollektive in unterschiedlichen Behandlungsstadien bedingt sein könnten, wie von Shortt et al. diskutiert [76]. So konnten etwa Fonti et al. eine weit höhere Sensitivität von etwa 97 % bei Patient/-innen mit neu diagnostizierter, bislang unbehandelter Myelom-Erkrankung zeigen, bei einer Detektionsrate von allerdings nur etwa 67 % bezogen auf Läsionen der Wirbelsäule und des Beckens [45].

Die Sensitivität der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT bei MM ist der der klassischen WBXR [43] überlegen und etwa vergleichbar mit der der MRT [44, 45]. Die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT besitzt weiterhin Vorteile bei der Identifizierung extramedullärer Myelom-Manifestationen [77], welche bei neu diagnostiziertem MM eine ungünstige Prognose darstellen [31]. Weitere prognostisch ungünstige Prädiktoren bei Diagnosestellung sind das Vorhandensein von mehr als drei Läsionen sowie ein  $\text{SUV}_{\text{max}}$  von mehr als 4,2 [74, 75]. Die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT kann so zum Zeitpunkt der Diagnose hilfreiche prognostische Informationen liefern, welche unter anderem die Behandlungsentscheidung beeinflussen können [32].

In Anbetracht der Möglichkeit, mittels der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT zwischen aktiver und inaktiver, beispielsweise fibrotischer Erkrankung unterscheiden zu können, gilt sie als ein wertvolles bildgebendes Verfahren zur Bewertung und Überwachung des metabolischen Therapieansprechens [32, 46]. So konnte gezeigt werden, dass Patient/-innen mit kompletter Remission gemäß den IMWG-Kriterien, welche weiterhin PET-positive Läsionen aufwiesen, eine deutlich reduzierte PFS sowie ein signifikant reduziertes OS aufwiesen [30]. Daneben zeigte sich, dass die PET-Negativität nach medikamentöser Therapie oder autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation mit einem längeren PFS assoziiert ist. Weiterhin kann die Beurteilung des

Therapieansprechens früher als etwa mit der MRT erfolgen [46]. Studien von Fonti et al. und McDonald et al. konnten zeigen, dass die neuen volumenbasierten Imaging Biomarker MTV und TLG prognostische Aussagekraft bei der Beurteilung des MM besitzen, wobei erhöhte Werte mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind [78, 79].

Auch bei der Beurteilung der prämaligen Myelom-Vorstufen kann die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT sinnvolle Informationen liefern, wobei die Datenlage zu diesem Thema bislang sehr eingeschränkt ist. Durie et al. zeigten etwa, dass MGUS-Patient/-innen mit  $^{18}\text{F}$ -FDG-positiven Läsionen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines behandlungsbedürftigen MM aufweisen [80]. Somit könnten in Zukunft Hochrisiko-Patient/-innen bereits in den prämaligen Stadien detektiert und somit gegebenenfalls einer frühzeitigen Therapie zugeführt werden.

Doch wie bereits erwähnt, weist die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT einige Nachteile auf. Der Tracer reichert sich auch in anderen Bereichen des Körpers mit erhöhter Glykolyserate, wie etwa Entzündungen oder Infektionen, an und kann so falsch-positive Ergebnisse liefern - auf der anderen Seite kann dies auch zu einer früheren Detektion therapiebedingter Nebenwirkungen beitragen. Auch im Gehirn findet sich eine hohe physiologische  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung, wodurch kleinere Osteolysen des knöchernen Schädels übersehen werden könnten (siehe Abbildung 6). Daneben zeigt sich eine geringe Sensitivität bei Patient/-innen mit diffuser Knochenmarkinfiltration [46]. Bei etwa zehn bis 15 Prozent der Patient/-innen mit MM sind die malignen Plasmazellen nicht durch  $^{18}\text{F}$ -FDG darstellbar [32]. Weitere falsch-negative Befunde können durch die kürzlich erfolgte Einnahme hochdosierter Glukokortikoide mit einhergehender Stoffwechselsuppression entstehen [46].

Aufgrund dieser Einschränkungen erschien die Anwendung weiterer Tracer der PET/CT sinnvoll, so wie das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Aminosäure-Analogon  $^{11}\text{C}$ -MET. Obwohl  $^{18}\text{F}$ -FDG bisher den Goldstandard bei der PET-basierten Bildgebung des MM darstellt, deuten die in der vorgelegten Dissertationsarbeit erhobenen Daten in Übereinstimmung mit bisherigen Untersuchungsergebnissen darauf hin, dass  $^{11}\text{C}$ -MET aufgrund einer höheren Detektionsrate gegenüber  $^{18}\text{F}$ -FDG ein potenziell überlegener Radiotracer für die Bildgebung der Myelom-Erkrankung sein könnte [81].

Die im Rahmen dieser Dissertation beschriebene retrospektive Analyse, die bei Patient/-innen mit neu diagnostiziertem, unbehandeltem MM durchgeführt wurde, welche jeweils

eine PET/CT-Bildgebung mit den Tracern  $^{18}\text{F}$ -FDG und  $^{11}\text{C}$ -MET innerhalb eines Zeitraums von maximal 14 Tagen erhalten hatten, bestätigte die höhere Detektionsrate der  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT. So konnten in Übereinstimmung mit den bisherigen Studienergebnissen bei elf der 22 untersuchten Patient/-innen mit  $^{11}\text{C}$ -MET mehr fokale Läsionen als mit  $^{18}\text{F}$ -FDG identifiziert werden [50, 52, 54, 81]. Auch scheint  $^{11}\text{C}$ -MET das Infiltrationsmuster der Myelom-Erkrankung genauer darzustellen. Bei sieben Patient/-innen konnte ein kombiniertes (fokal-diffuses) Infiltrationsmuster identifiziert werden, welche in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT ein lediglich fokales Muster zeigten und so die diffuse Knochenmarkinfiltration mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG nicht detektiert werden konnte. Diese Überlegenheit des  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT bei der Beurteilung der Knochenmarkinfiltration durch die malignen Plasmazellen deckt sich mit den Ergebnissen früherer Studien [23, 54].

Darüber hinaus wurden im Rahmen dieser Arbeit erstmals die volumenbasierten Imaging Biomarker TMTV und TLG/TLMU bei der Bildgebung des MM mittels  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT untersucht. Dabei konnten signifikant positive Korrelationen mit den etablierten prognostischen, klinischen und laborchemischen Parametern gefunden werden, so etwa für das M-Protein, den Grad der Knochenmarkinfiltration durch die Myelom-Zellen, das  $\beta 2$ -Mikroglobulin sowie für die Konzentrationen von Hämoglobin und Kalzium im Serum. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei  $^{18}\text{F}$ -FDG in Bezug auf die volumenbasierten Imaging Biomarker lediglich eine signifikante Korrelation mit  $\beta 2$ -Mikroglobulin, während kein Zusammenhang mit anderen Krankheitsindikatoren wie Albumin, FLCR, M-Protein oder dem Grad der Knochenmarkinfiltration durch die malignen Plasmazellen gefunden wurde. Obwohl sich auch bei der statistischen Auswertung der übrigen PET-Parameter, wie der Anzahl fokaler Läsionen oder der semiquantitativen SUV-Parameter  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  und  $\text{SUV}_{\text{peak}}$  vereinzelt signifikante Korrelationen zeigten, fanden sich bei den volumenbasierten PET-Parametern TMTV und TLMU bei der  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT die meisten signifikanten Zusammenhänge. Somit könnte  $^{11}\text{C}$ -MET als hochempfindlicher Radiotracer betrachtet werden, der als nicht-invasive Technik zur Beurteilung der Erkrankungsaktivität bei der Bildgebung der Myelom-Erkrankung zum Einsatz kommen könnte, einschließlich des Nachweises einer minimalen residuellen Resterkrankung (MRD).

Auf der anderen Seite bleibt die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT aufgrund ihrer besseren Verfügbarkeit und der umfangreichen Erfahrung in verschiedenen klinischen Bereichen die

Standardtechnik für die nuklearmedizinische Beurteilung des Myeloms. Über die reine diagnostische Genauigkeit hinaus hat  $^{18}\text{F}$ -FDG seinen prognostischen Wert in verschiedenen Studien bewiesen und andere bildgebende Verfahren, wie die MRT, in Bezug auf die Therapieüberwachung und die Beurteilung des Therapieansprechens sogar übertroffen [44, 46]. Wie bereits erwähnt konnten neuere Studien von McDonald et al. und Fonti et al. die prognostische Aussagekraft der volumenbasierten Tumorlast-Biomarker TMTV und TLG bei der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT und deren Einfluss auf die Überlebensprognose der Patient/-innen zeigen [78, 79].

Das Ziel der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Analyse bestand vor allem darin, die Bewertung der diagnostischen Imaging Parameter mittels  $^{11}\text{C}$ -MET im Vergleich zu  $^{18}\text{F}$ -FDG bei Patient/-innen mit neu diagnostiziertem, behandlungsnaivem MM zu untersuchen. Eine Beurteilung der prognostischen Aussagekraft der  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT bezogen auf PFS und OS war aufgrund der geringen Patientenzahl, des retrospektiven Charakters der Auswertung, der kurzen Nachbeobachtungszeit und der Heterogenität der Behandlung, welche die Patient/-innen im Anschluss an die Staging-Untersuchungen erhalten hatten, nicht möglich. Wie jedoch bereits erwähnt, fanden sich signifikante Korrelationen zwischen den volumenbasierten Imaging Parametern TMTV und TLG/TLMU und den weiteren prognostischen Parametern bei der  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT deutlich häufiger als bei der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT.

Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass aufgrund der kurzen Halbwertszeit des radioaktiven Kohlenstoffisotops  $^{11}\text{C}$  von lediglich zwanzig Minuten ein Zyklotron und ein Radiochemielabor in der Nähe des PET/CT-Geräts vorhanden sein müssen, was aktuell nur an großen nuklearmedizinischen Zentren gegeben ist. Dies könnte eine wesentliche Einschränkung für die weit verbreitete Anwendung des Tracers  $^{11}\text{C}$ -MET darstellen.

Darüber hinaus besteht nach wie vor Bedarf an einer Standardisierung der Segmentierungsmethoden zur Unterscheidung zwischen Tumor und gesundem Gewebe bei der Berechnung des TMTV. In der vorliegenden Arbeit wurde entschieden, die PET-Aufnahmen individuell durch einen absoluten oder relativen Schwellenwert zu segmentieren. Andere Möglichkeiten, wie die von Takahashi et al. beschriebene Verwendung eines globalen Schwellenwertes des CT-Bildes [67] oder der von Fonti et al. verwendete relative Schwellenwert von 40 % des  $\text{SUV}_{\text{max}}$  [78] lieferten im Rahmen dieser Auswertung keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Bei der Analyse der

Aufnahmen zeigte sich, dass bei Verwendung eines festen Schwellenwertes für alle Patient/-innen die Krankheitsausbreitung teilweise nicht optimal dargestellt wurde und Krankheitsmanifestationen unberücksichtigt blieben (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4), insbesondere bei einem ausschließlich fokalen Erkrankungsmuster. Anhand der Erfahrungen dieser Arbeit wird daher die Verwendung eines relativen Schwellenwertes (beispielsweise  $SUV > 41\%$  des  $SUV_{max}$ ) immer dann empfohlen, wenn ein diffuses oder kombiniertes (fokal-diffuses) Erkrankungsmuster vorliegt, während bei einem rein fokalen Muster die Ergebnisse nicht eindeutig und weitere Studien zur Ermittlung eines optimalen Schwellenwertes erforderlich sind. Obwohl die Wahl des Schwellenwertes im Rahmen dieser Arbeit im Konsens mit mehreren PET-CT-Expert/-innen des Universitätsklinikums Würzburg und der Clinica Universidad de Navarra getroffen wurde, unterlag sie dennoch einem gewissen Maß an Subjektivität und weist mutmaßlich eine gewisse Interobserver-Variabilität auf.

Daneben muss ergänzt werden, dass die im Rahmen dieser Dissertation beobachtete sehr hohe Detektionsrate von 100 % für beide PET-Tracer insbesondere durch die retrospektive Auswahl der PET-Daten bedingt sein könnte. In einem zufällig gewählten Patientenkollektiv dürften diese auch unter Berücksichtigung der bisherigen Forschungsergebnisse für beide Tracer niedriger liegen. Als weitere durch den retrospektiven Charakter dieser Arbeit bedingte Einschränkung muss das Fehlen einzelner Parameter zum Zeitpunkt der PET-Bildgebung erwähnt werden, so war beispielsweise für drei Patient/-innen keine Analyse zur Ermittlung des zytogenetischen Risikos erfolgt und in zwei Fällen lagen keine Daten zum R-ISS vor. Weiterhin unterliegen die statistischen Ergebnisse aufgrund der geringen Patientenzahl einem gewissen Maß an zufälliger Schwankung und sind primär als Orientierung zu verstehen. So sollten die im Rahmen dieser Dissertation gefundenen signifikanten Korrelationen in größeren Patientenkollektiven mit erwartungsgemäß höherer statistischer Power erneut untersucht und gegebenenfalls bestätigt werden. Die im Rahmen dieser Arbeit gefundenen Zusammenhänge liefern jedoch bereits einen Anhalt, auf welche Parameter im Rahmen künftiger Untersuchungen ein spezielles Augenmerk gelegt werden sollte.

Zusammengefasst bietet die PET-basierte Bildgebung sowohl für  $^{11}\text{C}$ -MET als auch  $^{18}\text{F}$ -FDG eine insgesamt hohe Detektionsrate bei der Bildgebung des MM, im Rahmen dieser Dissertation konnte unter oben genannter Einschränkung eine Sensitivität von 100 % für beide Techniken bei Patient/-innen mit neu diagnostizierter Myelom-Erkrankung



beobachtet werden. Daneben kann die PET/CT sinnvolle prognostische Informationen sowohl bei der primären Diagnostik als auch bei der späteren Überwachung des Therapieansprechens durch die metabolische Beurteilung der Krankheitsmanifestationen liefern. Insbesondere  $^{18}\text{F}$ -FDG konnte im Rahmen bisheriger Studien bereits seinen Wert bei der Bildgebung des MM im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren zeigen und wichtige prognostische Zusatzinformationen liefern, für die  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT liegen diesbezüglich bislang keine Daten vor. Die größten Limitationen der PET/CT, sowohl für  $^{11}\text{C}$ -MET als auch  $^{18}\text{F}$ -FDG, sind die bereits erwähnte fehlende Standardisierung bei der Bestimmung bzw. Wertung der SUV- sowie insbesondere auch der neuen Imaging Parameter TMTV und TLG/TLMU. Weitere große Nachteile der PET-basierten Bildgebung sind neben ihren hohen Kosten auch die geringe Verfügbarkeit, insbesondere des Tracers  $^{11}\text{C}$ -MET, welcher aufgrund der kurzen Halbwertszeit des gebundenen Radioisotops  $^{11}\text{C}$  nur an nuklearmedizinischen Zentren mit eigenem Zyklotron zum Einsatz kommen kann.

Trotz aller oben erwähnten Einschränkungen ist die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführte bizenrische Studie die erste, die die volumenbasierten Imaging Parameter TMTV und TLG/TLMU bei der  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT untersucht hat und signifikante Korrelationen zwischen diesen neuen volumenbasierten  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT-Biomarkern und anderen Prognosefaktoren der Myelom-Erkrankung nachweisen konnte. Des Weiteren konnten bei 50 Prozent der Patient/-innen eine größere Zahl fokaler Läsionen mit  $^{11}\text{C}$ -MET im Vergleich zu  $^{18}\text{F}$ -FDG nachgewiesen und eine höhere Detektionsrate in Bezug auf die Knochenmarkinfiltration, insbesondere im Rahmen eines kombinierten (fokal-disseminierten) Infiltrationsmuster erzielt werden, was mit den bisherigen Studienergebnissen übereinstimmt. Ob diese Ergebnisse auch mit einer prognostischen Überlegenheit der  $^{11}\text{C}$ -MET- gegenüber der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT einhergeht und einen Einfluss auf die Therapieentscheidung haben könnten, sollte durch weitere, insbesondere auch prospektive Studien untersucht werden.

Obwohl das MM mit etwa einem Prozent aller malignen Erkrankungen und einer jährlichen Inzidenz von ungefähr fünf Fällen pro 100.000 Einwohner/-innen eine seltene Erkrankung darstellt, ist in Zukunft allein aufgrund der sich verschiebenden Altersstrukturen in der Bevölkerung ein Anstieg der Fallzahlen um rund 30 Prozent bis zum Jahr 2040 zu erwarten [4]. Dies bekräftigt umso mehr die Wichtigkeit präziser bildgebender Verfahren.

Neben den in dieser Arbeit beschriebenen Tracern  $^{18}\text{F}$ -FDG und  $^{11}\text{C}$ -MET werden aktuell weitere neue PET-Tracer untersucht, die auf verschiedene Stoffwechselwege und Rezeptoren des MM abzielen [46]. So konnten in einer ersten Untersuchung mit  $^{11}\text{C}$ -Cholin, einem Tracer zur Darstellung des Phospholipidstoffwechsels [37], bei 40 Prozent der untersuchten Patient/-innen mehr fokale Läsionen als mit  $^{18}\text{F}$ -FDG detektiert und somit eine höhere Sensitivität erreicht werden [82].

Ein weiterer aussichtsreicher Tracer für die Bildgebung des MM ist  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor. Dieses bindet an den Oberflächenrezeptor CXCR4 (CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4), welcher eine wichtige Rolle bei der Entstehung, dem Progress, der Invasion und der Metastasierung vieler Tumoren spielt und auf der Oberfläche der Myelom-Zellen teilweise verstärkt exprimiert wird [83-85]. In einer ersten Studie konnten mit  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor nicht nur mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG unentdeckte Myelom-Manifestationen nachgewiesen, sondern die Überexpression des CXCR4 auf der Zelloberfläche der Myelom-Zellen als negativer prognostischer Faktor identifiziert werden, welcher mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert war [86]. Daneben wurde der CXCR4-Rezeptor als mögliches therapeutisches Ziel und der radioaktiv markierte CXCR4-Ligand als neuartiger Therapieansatz bei der Behandlung der weit fortgeschrittenen Myelom-Erkrankung getestet. Auch hier lieferten erste Untersuchungen erfolgsversprechende Ergebnisse [87].

Der zunehmend verwendete Radiotracer  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI, der an das Fibroblasten-Aktivierungsprotein (FAP), eine transmembrane Serinprotease vom Typ II, bindet, welche insbesondere von Epitheltumoren übermäßig exprimiert wird [88], konnte bisher keinen Vorteil bei der Bildgebung des MM liefern. Dieser könnte jedoch als ergänzender Radiotracer bei  $^{18}\text{F}$ -FDG-negativen MM sinnvoll sein [89].

Bis eine eindeutige Aussage getroffen werden kann, welcher Radiotracer für die PET-basierte Bildgebung der Myelom-Erkrankung am besten geeignet ist und die präzisesten prognostischen Informationen liefern kann, bedarf es noch einiger zukünftiger Untersuchungen, insbesondere auch mit einem prospektiven Studiendesign. Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführte Analyse soll dabei einen Schritt in diese Richtung darstellen.

## 5 Zusammenfassung

$^{11}\text{C}$ -Methionin ( $^{11}\text{C}$ -MET) ist ein alternatives Radiopharmakon für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Patient/-innen mit Multiplem Myelom (MM). Frühe Daten legen eine höhere Sensitivität und Spezifität als bei dem bisherigen Standardtracer  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) nahe. Es fehlen bislang jedoch Untersuchungen, welche die neuen, aus PET-Daten abgeleiteten Parameter „metabolic tumor volume“ (MTV) und „total lesion glycolysis / total lesion methionin uptake“ (TLG/TLMU) in diesen Vergleich miteinbeziehen. In früheren Studien konnte bereits eine prognostische Aussagekraft dieser neuen Imaging Parameter für die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT gezeigt werden. Das Ziel dieser bizzentrischen Studie war es, die sich im Rahmen bisheriger Studienergebnisse andeutende Überlegenheit von  $^{11}\text{C}$ -MET für das Staging des MM zu überprüfen und seine Eignung für die Bewertung von metabolischen Imaging Parametern im Vergleich zu  $^{18}\text{F}$ -FDG zu untersuchen.

Zweiundzwanzig Patient/-innen mit neu diagnostiziertem unbehandeltem MM, davon 15 Patient/-innen des Universitätsklinikums Würzburg und sieben Patient/-innen der Clinica Universidad de Navarra in Pamplona, die eine doppelte PET/CT-Bildgebung unter Verwendung der beiden Tracer  $^{11}\text{C}$ -MET und  $^{18}\text{F}$ -FDG innerhalb eines Zeitraums von maximal 14 Tagen erhalten hatten, wurden retrospektiv durch den Doktoranden (Oliver Viering) sowie eine nuklearmedizinische Assistenzärztin (Maria I. Morales-Lozano) und im Anschluss durch je eine PET/CT-Expert/-in des Universitätsklinikums Würzburg (Constantin Lapa) und der Clinica Universidad de Navarra (Maria J. Garcia-Velloso) untersucht.

Hierfür wurden die  $^{18}\text{F}$ -FDG- und  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT-Aufnahmen einer dreidimensionalen Analyse mit Hilfe des "PET/CT-Viewer Beth Israel for FIJI" unterzogen. Diese open source Software ermöglichte die Berechnung von  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  und  $\text{SUV}_{\text{peak}}$  sowie der neuen Imaging Biomarker MTV und TLG/TLMU. Die genannten PET-Parameter wurden mit klinischen und laborchemischen Parametern (Hämoglobin, Calcium, Kreatinin, CRP,  $\beta$ 2-Mikroglobulin, Albumin, M-Gradient/M-Protein, Knochenmarkinfiltration, LDH, freier Leichtketten-quotient, R-ISS, zytogenetisches Risiko) korreliert, welche in früheren Studien als prognostisch relevante Parameter der Myelom-Erkrankung identifiziert worden waren.

Bei elf der 22 Patient/-innen (50 %) wurden mithilfe von  $^{11}\text{C}$ -MET mehr fokale Läsionen als mit  $^{18}\text{F}$ -FDG nachgewiesen ( $p < 0,01$ ), daneben konnte bei einer größeren Zahl von Patient/-innen eine diffuse Knochenmarkinfiltration durch die malignen Plasmazellen identifiziert werden ( $^{11}\text{C}$ -MET: 19,  $^{18}\text{F}$ -FDG: 12). Sowohl die SUV-Parameter ( $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  und  $\text{SUV}_{\text{peak}}$ ) als auch die neuen Imaging Parameter (TMTV und TLG/TLMU) waren bei der  $^{11}\text{C}$ -MET- signifikant höher als bei der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT ( $p < 0,05$ ).

In Bezug auf die neuen Imaging Parameter zeigten sich für  $^{11}\text{C}$ -MET häufiger signifikante Korrelationen mit den prognostisch relevanten klinischen und laborchemischen Parametern als für  $^{18}\text{F}$ -FDG. Bei TMTV konnten für die  $^{11}\text{C}$ -MET-PET/CT signifikante Korrelationen für  $\beta 2$ -Mikroglobulin ( $p = 0,006$ ), die M-Komponente ( $p = 0,003$ ), den Grad der Knochenmarkinfiltration ( $p = 0,007$ ) und das Serum-Hämoglobin ( $p = 0,016$ ) gefunden werden, wohingegen sich bei  $^{18}\text{F}$ -FDG lediglich eine signifikante Korrelation für  $\beta 2$ -Mikroglobulin ( $p = 0,044$ ) zeigte. In Bezug auf die TLG/TLMU konnten bei  $^{18}\text{F}$ -FDG keine signifikanten Korrelationen zwischen TLG und den klinischen und laborchemischen Parametern nachgewiesen werden. Bei  $^{11}\text{C}$ -MET zeigten sich hingegen signifikante Korrelationen zwischen dem TLMU und der Kalzium-Konzentration im Serum ( $p = 0,028$ ), dem  $\beta 2$ -Mikroglobulin ( $p = 0,047$ ), der M-Komponente ( $p = 0,033$ ) und dem Grad der Knochenmarkinfiltration ( $p = 0,041$ ).

Trotz zahlreicher Limitationen dieser Arbeit, wie etwa der geringen Patientenzahl und des retrospektiven Charakters der Auswertung bekräftigt auch diese Studie in Übereinstimmung mit den bisherigen Studienergebnissen, dass  $^{11}\text{C}$ -MET im Vergleich zu  $^{18}\text{F}$ -FDG ein sensitiverer Marker für die Beurteilung der Myelom-Tumorlast sein könnte. Eine Untersuchung der prognostischen Aussagekraft von  $^{11}\text{C}$ -MET in Bezug auf progressionsfreies- und Gesamtüberleben im Zuge der primären Bildgebung der Erkrankung war aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit und der Heterogenität der Behandlung, welche die Patient/-innen im Anschluss an die Staging-Untersuchungen erhalten hatten, nicht möglich und muss im Rahmen zukünftiger, insbesondere prospektiver Studien weiter untersucht werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Herold, G., *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. 2019, Herold, Köln.
2. Palumbo, A. and K. Anderson, *Multiple myeloma*. N Engl J Med, 2011. **364**(11): p. 1046-60.
3. Natusch, W.B., *Patienten Handbuch Multiples Myelom 2019*. Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg, UNI-MED Verlag AG, Bremen.
4. Wörman, B., et al., *Leitlinie Multiples Myelom*. 2018. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Berlin.
5. Institute, N.C. *Cancer Stat Facts: Myeloma*. 2019. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>.
6. Braggio, E., K.M. Kortum, and A.K. Stewart, *SnapShot: Multiple Myeloma*. Cancer Cell, 2015. **28**(5): p. 678-678 e1.
7. Wallin, A. and S.C. Larsson, *Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies*. Eur J Cancer, 2011. **47**(11): p. 1606-15.
8. Kyle, R.A., et al., *Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance*. N Engl J Med, 2006. **354**(13): p. 1362-9.
9. Rajkumar, S.V., *Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma*. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2016. **35**: p. e418-23.
10. Kyle, R.A., et al., *Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma*. N Engl J Med, 2007. **356**(25): p. 2582-90.
11. Bergsagel, P.L. and M. Chesi, V. *Molecular classification and risk stratification of myeloma*. Hematol Oncol, 2013. **31 Suppl 1**: p. 38-41.
12. Mikulasova, A., et al., *The spectrum of somatic mutations in monoclonal gammopathy of undetermined significance indicates a less complex genomic landscape than that in multiple myeloma*. Haematologica, 2017. **102**(9): p. 1617-1625.
13. Hallek, M., P.L. Bergsagel, and K.C. Anderson, *Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process*. Blood, 1998. **91**(1): p. 3-21.
14. Keats, J.J., et al., *Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma*. Blood, 2012. **120**(5): p. 1067-76.
15. Kariyawan, C.C., et al., *Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis*. QJM, 2007. **100**(10): p. 635-40.
16. Bruns, I., et al., *Multiple myeloma-related deregulation of bone marrow-derived CD34(+) hematopoietic stem and progenitor cells*. Blood, 2012. **120**(13): p. 2620-30.
17. Hameed, A., et al., *Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management*. Cancer Growth Metastasis, 2014. **7**: p. 33-42.
18. Dimopoulos, M.A., et al., *Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma*. Leukemia, 2008. **22**(8): p. 1485-93.
19. International Myeloma Working, G., *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. Br J Haematol, 2003. **121**(5): p. 749-57.
20. Rajkumar, S.V., et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. Lancet Oncol, 2014. **15**(12): p. e538-48.
21. Durie, B.G. and S.E. Salmon, *A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival*. Cancer, 1975. **36**(3): p. 842-54.

22. Greipp, P.R., et al., *International staging system for multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(15): p. 3412-20.
23. Palumbo, A., et al., *Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group*. J Clin Oncol, 2015. **33**(26): p. 2863-9.
24. Sonneveld, P., et al., *Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group*. Blood, 2016. **127**(24): p. 2955-62.
25. Willenbacher, E., A. Balog, and W. Willenbacher, *Short overview on the current standard of treatment in newly diagnosed multiple myeloma*. Memo, 2018. **11**(1): p. 59-64.
26. Kumar, S.K., et al., *Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies*. Blood, 2008. **111**(5): p. 2516-20.
27. Terpos, E., et al., *European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications*. Haematologica, 2015. **100**(10): p. 1254-66.
28. Kumar, S., et al., *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. Lancet Oncol, 2016. **17**(8): p. e328-e346.
29. Durie, B.G., et al., *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia, 2006. **20**(9): p. 1467-73.
30. Zamagni, E. and M. Cavo, *The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma*. Br J Haematol, 2012. **159**(5): p. 499-513.
31. Usmani, S.Z., et al., *Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents*. Haematologica-the Hematology Journal, 2012. **97**(11): p. 1761-1767.
32. Zamagni, E., et al., *Bones in Multiple Myeloma: Imaging and Therapy*. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018. **38**: p. 638-646.
33. Terpos, E., M.A. Dimopoulos, and L.A. Moulopoulos, *The Role of Imaging in the Treatment of Patients With Multiple Myeloma in 2016*. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2016. **35**: p. e407-17.
34. Mai, E.K., et al., *A magnetic resonance imaging-based prognostic scoring system to predict outcome in transplant-eligible patients with multiple myeloma*. Haematologica, 2015. **100**(6): p. 818-825.
35. Moulopoulos, L.A., et al., *Diffuse pattern of bone marrow involvement on magnetic resonance imaging is associated with high risk cytogenetics and poor outcome in newly diagnosed, symptomatic patients with multiple myeloma: A single center experience on 228 patients*. American Journal of Hematology, 2012. **87**(9): p. 861-864.
36. Hevesy, G., *The Absorption and Translocation of Lead by Plants: A Contribution to the Application of the Method of Radioactive Indicators in the Investigation of the Change of Substance in Plants*. Biochem J, 1923. **17**(4-5): p. 439-45.
37. Mohnike, W.H., Gustav, *PET/CT Atlas*. 2016. Springer Berlin/Heidelberg.
38. Reiser, M.K., Fritz-Peter; Debus, Jürgen, *Radiologie*. 2017. Georg Thieme Verlag.
39. Cherry, S.R. and S.S. Gambhir, *Use of positron emission tomography in animal research*. ILAR J, 2001. **42**(3): p. 219-32.
40. Miele, E., et al., *Positron Emission Tomography (PET) radiotracers in oncology--utility of 18F-Fluoro-deoxy-glucose (FDG)-PET in the management of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC)*. J Exp Clin Cancer Res, 2008. **27**: p. 52.
41. Mankoff, D.A., et al., *Tumor-specific positron emission tomography imaging in patients: [18F] fluorodeoxyglucose and beyond*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(12): p. 3460-9.

42. Chen, Z., et al., *The Warburg effect and its cancer therapeutic implications*. J Bioenerg Biomembr, 2007. **39**(3): p. 267-74.
43. Zamagni, E., et al., *A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma*. Haematologica, 2007. **92**(1): p. 50-5.
44. Moreau, P., et al., *Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [(18)F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study*. J Clin Oncol, 2017. **35**(25): p. 2911-2918.
45. Fonti, R., et al., *18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in evaluation of patients with multiple myeloma*. J Nucl Med, 2008. **49**(2): p. 195-200.
46. Cavo, M., et al., *Role of F-18-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group*. Lancet Oncology, 2017. **18**(4): p. E206-E217.
47. Rasche, L., et al., *Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma*. Blood, 2017. **130**(1): p. 30-34.
48. Abe, Y., et al., *Low hexokinase-2 expression-associated false-negative (18)F-FDG PET/CT as a potential prognostic predictor in patients with multiple myeloma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. **46**(6): p. 1345-1350.
49. Glaudemans, A.W., et al., *Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. **40**(4): p. 615-35.
50. Nakamoto, Y., et al., *Clinical value of C-11-methionine PET/CT in patients with plasma cell malignancy: comparison with F-18-FDG PET/CT*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013. **40**(5): p. 708-715.
51. Dankerl, A., et al., *Multiple Myeloma: Molecular Imaging with 11C-Methionine PET/CT--Initial Experience*. Radiology, 2007. **242**(2): p. 498-508.
52. Lapa, C., et al., *(11)C-Methionine-PET in Multiple Myeloma: A Combined Study from Two Different Institutions*. Theranostics, 2017. **7**(11): p. 2956-2964.
53. Luckerath, K., et al., *11C-Methionine-PET: a novel and sensitive tool for monitoring of early response to treatment in multiple myeloma*. Oncotarget, 2015. **6**(10): p. 8418-29.
54. Lapa, C., et al., *11C-Methionine-PET in Multiple Myeloma: Correlation with Clinical Parameters and Bone Marrow Involvement*. Theranostics, 2016. **6**(2): p. 254-61.
55. Bataille, R., et al., *C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system*. Blood, 1992. **80**(3): p. 733-7.
56. Hanbali, A., et al., *The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma*. Adv Hematol, 2017. **2017**: p. 4812637.
57. Paulino, A.C.T., Bin S., *PET-CT in Radiotherapy Treatment Planing*. 2008. Saunders Elsevier.
58. Zaidi, H., *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. 2006. Springer Science + Business Media, Inc.
59. Kinahan, P.E. and J.W. Fletcher, *Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy*. Semin Ultrasound CT MR, 2010. **31**(6): p. 496-505.
60. Ahmad Sarji, S., *Physiological uptake in FDG PET simulating disease*. Biomed Imaging Interv J, 2006. **2**(4): p. e59.

61. Lin, E.C.A., Abass, *PET and PET/CT - A clinical guide*. 2019: Thieme Medical Publishers, Inc.
62. Im, H.J., et al., *Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better?* Nucl Med Mol Imaging, 2018. **52**(1): p. 5-15.
63. O, J.H., et al., *The Prognostic Value of (18)F-FDG PET/CT for Early Recurrence in Operable Breast Cancer: Comparison with TNM Stage*. Nucl Med Mol Imaging, 2013. **47**(4): p. 263-7.
64. Costelloe, C.M., et al., *F-18-FDG PET/CT as an Indicator of Progression-Free and Overall Survival in Osteosarcoma*. Journal of Nuclear Medicine, 2009. **50**(3): p. 340-347.
65. Hyun, S.H., et al., *Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume Measured by (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients with Esophageal Carcinoma*. Annals of Surgical Oncology, 2010. **17**(1): p. 115-122.
66. Chen, H.H., et al., *Prognostic value of whole-body total lesion glycolysis at pretreatment FDG PET/CT in non-small cell lung cancer*. Radiology, 2012. **264**(2): p. 559-66.
67. Takahashi, M.E.S., et al., *Proposal for a Quantitative (18)F-FDG PET/CT Metabolic Parameter to Assess the Intensity of Bone Involvement in Multiple Myeloma*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 16429.
68. Larson, S.M., et al., *Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis*. Clin Positron Imaging, 1999. **2**(3): p. 159-171.
69. Kanoun, S., et al., *Influence of Software Tool and Methodological Aspects of Total Metabolic Tumor Volume Calculation on Baseline [18F]FDG PET to Predict Survival in Hodgkin Lymphoma*. PLoS One, 2015. **10**(10): p. e0140830.
70. Mettler, J., et al., *Metabolic Tumour Volume for Response Prediction in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma*. J Nucl Med, 2018.
71. Vija Racaru, L., et al., *Fluorine-18-fluorocholine PET/CT parameters predictive for hematological toxicity to radium-223 therapy in castrate-resistant prostate cancer patients with bone metastases: a pilot study*. Nucl Med Commun, 2018. **39**(7): p. 672-679.
72. Kobayashi, K., et al., *Prognostic value of volume-based measurements on (11)C-methionine PET in glioma patients*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42**(7): p. 1071-80.
73. Boellaard, R., et al., *FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(1): p. 181-200.
74. Zamagni, E., et al., *Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation*. Blood, 2011. **118**(23): p. 5989-95.
75. Bartel, T.B., et al., *F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma*. Blood, 2009. **114**(10): p. 2068-76.
76. Shortt, C.P., et al., *Whole-Body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity*. AJR Am J Roentgenol, 2009. **192**(4): p. 980-6.
77. Lu, Y.Y., et al., *FDG PET or PET/CT for detecting intramedullary and extramedullary lesions in multiple Myeloma: a systematic review and meta-analysis*. Clin Nucl Med, 2012. **37**(9): p. 833-7.
78. Fonti, R., et al., *Metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma*. J Nucl Med, 2012. **53**(12): p. 1829-35.



79. McDonald, J.E., et al., *Assessment of Total Lesion Glycolysis by (18)F FDG PET/CT Significantly Improves Prognostic Value of GEP and ISS in Myeloma*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(8): p. 1981-1987.
80. Durie, B.G., et al., *Whole-body (18)F-FDG PET identifies high-risk myeloma*. J Nucl Med, 2002. **43**(11): p. 1457-63.
81. Okasaki, M., et al., *Comparison of (11)C-4'-thiothymidine, (11)C-methionine, and (18)F-FDG PET/CT for the detection of active lesions of multiple myeloma*. Ann Nucl Med, 2015. **29**(3): p. 224-32.
82. Nanni, C., et al., *11C-choline vs. 18F-FDG PET/CT in assessing bone involvement in patients with multiple myeloma*. World J Surg Oncol, 2007. **5**: p. 68.
83. Burger, J.A. and A. Peled, *CXCR4 antagonists: targeting the microenvironment in leukemia and other cancers*. Leukemia, 2009. **23**(1): p. 43-52.
84. Domanska, U.M., et al., *A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: no place to hide*. Eur J Cancer, 2013. **49**(1): p. 219-30.
85. Demmer, O., et al., *PET imaging of CXCR4 receptors in cancer by a new optimized ligand*. ChemMedChem, 2011. **6**(10): p. 1789-91.
86. Lapa, C., et al., *[(68)Ga]Pentixafor-PET/CT for imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in multiple myeloma - Comparison to [(18)F]FDG and laboratory values*. Theranostics, 2017. **7**(1): p. 205-212.
87. Herrmann, K., et al., *First-in-Human Experience of CXCR4-Directed Endoradiotherapy with 177Lu- and 90Y-Labeled Pentixather in Advanced-Stage Multiple Myeloma with Extensive Intra- and Extramedullary Disease*. J Nucl Med, 2016. **57**(2): p. 248-51.
88. Huang, R., et al., *FAPi-PET/CT in Cancer Imaging: A Potential Novel Molecule of the Century*. Front Oncol, 2022. **12**: p. 854658.
89. Elboga, U., et al., *Comparison of [68Ga]-FAPi PET/CT and [18F]-FDG PET/CT in Multiple Myeloma: Clinical Experience*. Tomography, 2022. **8**(1): p. 293-302.

## I Abkürzungsverzeichnis

Bq	Becquerel
C.L.	Constantin Lapa
cm	Zentimeter
cm <sup>3</sup>	Kubikzentimeter
CRAB	HyperCalcaemia, Renal failure, Anemia, Bone lesions
CRP	C-reaktives Protein
<sup>11</sup> C-MET	<sup>11</sup> C-Methionin
CT	Computertomographie
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
Del	Deletion
dl	Deziliter
EANM	Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin
engl.	Englisch
et al.	et alii
FAPi	Fibroblasten-Aktivierungsprotein
<sup>18</sup> F-FDG	<sup>18</sup> F-Fluordesoxyglucose
FLCR	Freier Leichtkettenquotient (engl. free light chain ratio)
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HE	Hounsfield-Einheit
Ig	Immunglobulin
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
IQR	Interquartilabstand (engl. interquatile range)

keV	Kiloelektronenvolt
KM	Knochenmark
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
Lk	Leichtketten-Myelom
mAs	Milliamperesekunde
MBq	Megabecquerel
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
M.I.M.-L.	Maria I. Morales-Lozano
min	Minute
M.J.G.-V.	Maria J. Garcia-Velloso
ml	Milliliter
MM	Multiplres Myelom
mmol	Millimol
MTV	Metabolic tumor volume
MYC	Myelocytomatose
MRD	Minimale Resterkrankung (engl. minimal residual disease)
MRT/MRI	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n.a.	Nicht angegeben
n.s.	Nicht signifikant
OPG	Osteoprotegerin
OSEM	Ordered subsets expectation maximization
O.V.	Oliver Viering
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
R-ISS	Revised International Staging System

RANK	Receptor activator of NF $\kappa$ B
RAS	Rat sarcoma
ROI	Region of interest
SD	Standardabweichung
SLIM	Sixty, Light-Chain, MRI
SMM	Schwelendes Myelom (engl. Smouldering Myeloma)
TGF $\beta$	Transforming growth factor beta
TLG	Total lesion glycolysis
TLMU	Total lesion methionin uptake
TMTV	Total metabolic tumor volume
WBXR	Whole-body-X-Ray
WBLDCT	Whole-body-low-dose CT
WHO	World Health Organization
$\mu$ mol	Mikromol

## II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Proteinelektrophorese von Patient/-innen mit MM.....	1
Abbildung 2 Funktionsweise der PET.....	11
Abbildung 3 Wahl unterschiedlicher Schwellenwerte aufgrund Unter- oder Überschätzung der Myelom Ausbreitung.....	26
Abbildung 4 Eingeschränktes Ergebnis bei der Wahl eines festen Schwellenwertes.....	29
Abbildung 5 Unterschiedliche Infiltrationsmuster in der <sup>18</sup> F-FDG- und <sup>11</sup> C-MET-PET/CT. .....	32
Abbildung 6 Unterschiedliche Anzahl fokaler Läsionen in der <sup>18</sup> F-FDG- und <sup>11</sup> C-MET-PET/CT.....	34
Abbildung 7 Vergleich der SUV-Parameter für <sup>18</sup> F-FDG- und <sup>11</sup> C-MET-PET/CT.....	35
Abbildung 8 Vergleich von TMTV und TLG/TLMU für <sup>18</sup> F-FDG- und <sup>11</sup> C-MET-PET/CT .....	36
Abbildung 9 Vergleich von TMTV und TLG/TLMU nach Infiltrationsmuster für <sup>18</sup> F-FDG- und <sup>11</sup> C-MET-PET/CT .....	38
Abbildung 10 Patientenbasierte Analyse von TMTV (A) und TLG/TLMU (B) .....	39

### III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Myelom-definierende Endorganschäden (CRAB-Kriterien).....	5
Tabelle 2 Serologische und radiologische Parameter (SLiM-Kriterien).....	6
Tabelle 3 Diagnostische Kriterien des symptomatischen MM.....	6
Tabelle 4 Revised International Staging System (R-ISS).....	7
Tabelle 5 Charakteristika der eingeschlossenen Patient/-innen.....	16
Tabelle 6 Klinische und laborchemische Parameter.....	18
Tabelle 7 Technische Daten der PET/CT nach Standort geordnet.....	20
Tabelle 8 Gewählte SUV-Schwellenwerte und Infiltrationsmuster.....	27
Tabelle 9 Vergleich der diagnostischen Ergebnisse für <sup>18</sup> F-FDG- und <sup>11</sup> C-MET-PET/CT .....	33
Tabelle 10 SUV-Parameter der <sup>18</sup> F-FDG- und <sup>11</sup> C-MET-PET/CT .....	35
Tabelle 11 Volumenbasierte PET-Parameter für <sup>18</sup> F-FDG- und <sup>11</sup> C-MET-PET/CT.....	36
Tabelle 12 Volumenbasierte PET-Parameter nach Infiltrationsmuster für <sup>18</sup> F-FDG- und <sup>11</sup> C-MET-PET/CT .....	37
Tabelle 13 Korrelationen (p-Werte) zwischen der Anzahl fokaler Läsionen und den klinischen/laborchemischen Parametern für <sup>18</sup> F-FDG- und <sup>11</sup> C-MET-PET/CT.....	40
Tabelle 14 Korrelationen (p-Werte) zwischen den SUV-Parametern und den klinischen/laborchemischen Parametern für <sup>18</sup> F-FDG- und <sup>11</sup> C-MET-PET/CT.....	42
Tabelle 15 Korrelationen (p-Werte) zwischen TMTV und TLG/TLMU und den klinischen/laborchemischen Parametern für <sup>18</sup> F-FDG- und <sup>11</sup> C-MET-PET/CT.....	43
Tabelle 16 Korrelationen (p-Werte) zwischen den PET-Parametern und den klinischen/laborchemischen Parametern für <sup>18</sup> F-FDG- und <sup>11</sup> C-MET-PET/CT.....	44

## **IV Danksagung**

Ich möchte mich zunächst bei Prof. Buck, Prof. Kortüm und Prof. Lapa für die Betreuung dieser Arbeit bedanken. Ein großer Dank geht speziell an Prof. Lapa, der mich bei jeder Phase dieser Dissertation tatkräftig unterstützt hat und für jede Frage offen war sowie an Prof. Buck, der mir insbesondere bei der finalen Ausarbeitung des Projektes eine große Unterstützung war. Ein weiterer großer Dank geht an die spanischen Kolleginnen, insbesondere Dr. Maria I. Morales-Lozano, welche mich bei der Auswertung der Bilder und späteren Datenerhebung, sei es persönlich oder über die Landesgrenzen hinweg, mit großem Einsatz unterstützt hat.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner gesamten Familie für die Unterstützung während des Studiums und insbesondere dieser Dissertation bedanken. Ohne euch wäre Vieles nicht möglich gewesen.

## V Lebenslauf

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## VI Wissenschaftlicher Werdegang/Publikationsliste

1. Morales-Lozano MI, **Viering O**, Samnick S, Rodriguez-Otero P, Buck AK, Marcos-Jubilar M, Rasche L, Prieto E, Kortüm KM, San-Miguel J, Garcia-Velloso MJ, Lapa C. 18F-FDG and 11C-Methionine PET/CT in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: Comparison of Volume-Based PET Biomarkers. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 23;12(4):1042 (IF: 6.639).
2. **Viering O**, Kircher M, Lapa C, Buck, A. [68Ga]Pentixafor PET/CT is superior to [18F]FDG PET/CT in newly diagnosed marginal zone lymphoma. *J Nucl Med*. 2019;60:614 (IF: 11.082; meeting abstract)