

AUS DER ABTEILUNG
FÜR NUKLEARMEDIZIN
PROF. DR. DIRK HELLWIG
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Bildbasierte Biomarker aus der F-18-FDG-PET/CT
bei der Immuntherapie des malignen Melanoms

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Casey Huber

2023

AUS DER ABTEILUNG
FÜR NUKLEARMEDIZIN
PROF. DR. DIRK HELLWIG
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Bildbasierte Biomarker aus der F-18-FDG-PET/CT
bei der Immuntherapie des malignen Melanoms

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Casey Huber

2023

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

2. Berichterstatter:

PD Dr. Sebastian Haferkamp, Ph.D.

Tag der mündlichen Prüfung:

27.06.2023

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
1.1 Immuntherapie beim malignen Melanom	3
1.2 F-18-FDG-PET/CT	5
1.3 Response-Assessment beim malignen Melanom	7
1.4 Metabolisches Tumervolumen und weitere Prognosefaktoren	10
1.5 Immunaktivität in der F-18-FDG-PET/CT	13
1.6 Fragestellungen	14
2. Material und Methoden.....	16
2.1 Patienten	16
2.2 F-18-FDG-PET/CT-Untersuchung.....	16
2.3 Auswertung der F-18-FDG-PET/CT-Aufnahmen	17
2.4 Statistische Analyse.....	18
3. Ergebnisse	20
3.1 Patientenkollektiv.....	20
3.1.1 Therapieansprechen	22
3.1.2 Laborparameter.....	22
3.1.3 Häufigkeit von irAEs.....	22
3.1.4 Ergebnisse der Überlebensanalysen	23
3.2 Messergebnisse der F-18-FDG-PET/CT-Untersuchungen	23
3.3 Analyse der Serum-Parameter und deren Korrelation mit dem tMTV	28
3.4 Ergebnisse der Überlebensanalyse	28
3.4.1 tMTV und Überleben.....	28
3.4.2 SUR ₀ und Überleben	32
3.5 Vorhersage von irAE.....	33
3.5.1 SUR und Hepatitis	33
3.5.2 SUR und Colitis.....	35
3.5.3 Vergleich der F-18-FDG-Anreicherung im Knochenmark mit Immunmonitoring-Markern	36
3.5.4 SUR und Thyreoiditis.....	38
3.5.5 tMTV und irAE	40
3.6 Vorhersage des Ansprechens	40
4. Diskussion.....	42
4.1 Ansprechraten auf ICI-Therapie.....	42

4.2 Korrelation des tMTV mit laborchemischen Biomarkern.....	44
4.3 Prognostische Aussagekraft des tMTV	44
4.4 Nicht-tumorale F-18-FDG-Aufnahme und Überleben.....	46
4.5 Nicht-tumorale F-18-FDG-Aufnahme und irAE.....	48
4.6 Differenzierung von Progression und Pseudoprogression	50
4.7 Limitationen	52
5. Zusammenfassung.....	53
6. Literaturverzeichnis	54

1. Einleitung

1.1 Immuntherapie beim malignen Melanom

Das maligne Melanom ist eine Tumorentität mit zunehmender Inzidenz. Dazu tragen die vermehrte Entstehung nach UV-Exposition mit den Freizeitgewohnheiten bei (1). Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts gab es im Jahr 2016 in Deutschland 23.240 Neuerkrankungen und 2.926 Todesfälle aufgrund von malignen Melanomen (2). Auch wenn die Mortalität im Verhältnis zur Inzidenz gering ist, stellt die Behandlung des metastasierenden malignen Melanoms eine Herausforderung dar.

Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) konnten sich in den letzten Jahren zunehmend in der Therapie verschiedener Tumorentitäten etablieren, auch beim fortgeschrittenem malignem Melanom (3–9). Der große Erfolg dieser neuen Therapieform liegt darin begründet, dass ICI eine bessere Wirksamkeit als bisherige Therapien zeigen bei gleichzeitig günstigerem Nebenwirkungsprofil (10,11). Unter den sich derzeit auf dem Markt befindlichen ICI unterscheidet man anhand ihres Wirkmechanismus drei Gruppen. Die erste Gruppe ist gegen *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4) gerichtet und werden auch als α CTLA-4-ICI bezeichnet. Diese bewirken eine gesteigerte Aktivität von T-Zellen. Damit es zur Aktivierung eines T-Lymphozyten kommt, sind zwei Interaktionen zwischen der T-Zelle und einer Antigen-präsentierenden Zelle nötig. Zum einen muss der T-Zell-Rezeptor an das vom *major histocompatibility complex II* (MHC II) präsentierte Antigen binden. Zum anderen muss das CD28 der T-Zelle an das CD80/86 der Antigen-präsentierenden Zelle binden. Diese beiden Interaktionen vermitteln jeweils ein stimulatorisches Signal, welche miteinander zur Aktivierung der T-Zelle führen. Wird nur der T-Zell-Rezeptor aktiviert, ohne dass CD28 an CD80/86 bindet, bleibt die Aktivierung aus und die T-Zelle tritt in den Zustand der Anergie über, in welchem eine Aktivierung der T-Zelle erschwert ist. Durch die Aktivierung der T-Zelle kommt es unter anderem auch zu einer vermehrten Expression von CTLA-4 an der Oberfläche der Zelle. Dieses bindet ebenfalls an CD80/86, jedoch mit einer höheren Affinität als CD28, welches somit vom CD80/86 verdrängt wird. Bindet CTLA-4 an CD80/86, so vermittelt dies ein inhibitorisches Signal, welches zusammen mit der nun ausbleibenden Co-Stimulation durch CD28 die Aktivierung der T-Zelle begrenzt. Ziel der Inhibition ist es, eine überschießende Immunantwort zu verhindern, wie diese beispielsweise bei Autoimmunkrankheiten zu beobachten ist. ICI, die gegen CTLA-4 gerichtet sind, blockieren die Bindung von CTLA-4 an CD80/86 und damit die

dadurch ausgelöste Inhibition. In Folge dessen kommt es zu einer stärkeren Aktivierung der T-Zellen und damit zu einer verstärkten Immunantwort gegenüber Tumorzellen (12–15).

Die zweite Gruppe an ICI ist gegen *programmed cell death protein 1* (PD-1) gerichtet und wird auch als α PD-1-ICI bezeichnet. PD-1 ist ein Rezeptor, der von verschiedenen Zellen des Immunsystems exprimiert wird. PD-1 wird von *programmed cell death 1 ligand 1* (PD-L1) aktiviert, ein Oberflächenprotein, welches auf verschiedenen Immunzellen und von einigen Zellen in anderen Geweben exprimiert wird. Alternativ kann *programmed cell death 1 ligand 2* (PD-L2) an PD-1 binden, welches von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert wird. Kommt es zu einer Aktivierung von PD-1, so führt dies zu einer Hemmung der Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen zugunsten von immunsuppressiven Zytokinen sowie zu einer Hemmung der Aktivität von aktivierten T-Zellen. Die Bindung von PD-L1 an PD-1 kann zudem die Apoptose von aktivierten T-Zellen auslösen, beziehungsweise die Apoptose von den immunsuppressiv wirkenden regulatorischen T-Zellen hemmen. Dies alles führt zu einer Dämpfung der Immunantwort mit dem Ziel, eine überschießende Reaktion zu verhindern. Tumorzellen machen sich diesen Mechanismus zunutze, indem sie vermehrt PD-L1 oder PD-L2 exprimieren und so eine immunsuppressive Umgebung schaffen, die es ihnen erlaubt, sich dem Zugriff durch das Immunsystem zu entziehen. ICI, die gegen PD-1 gerichtet sind, binden an PD-1 und blockieren dadurch den damit verbundenen Signalweg, womit die Hemmung des Immunsystems entfällt und dieses in der Folge wieder den Tumor bekämpfen kann (11,12,15,16).

Die dritte Gruppe an ICI ist gegen PD-L1 gerichtet. Sie blockieren, genauso wie die gegen PD-1 gerichteten ICI, die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1, mit dem Unterschied, dass sie an PD-L1 binden und nicht an PD-1. Aufgrund der vergleichbaren Wirkungsweise werden diese beiden letztgenannten Arten an ICI oft zu einer gemeinsamen Gruppe (α PD-1/PD-L1-ICI) zusammengefasst (11,12,15,16).

Die Wirkung von ICI beruht zusammengefasst also darauf, dass sie Signalwege blockieren, die die Aktivität des Immunsystems, speziell der T-Zellen, hemmen. Die α CTLA-4-ICI blockieren einen Mechanismus, der die initiale Aktivierung der T-Zellen limitiert, wohingegen die α PD-1/PD-L1-ICI einen Signalweg unterbinden, über welchen der Tumor das Immunsystem in seiner Aktivität hemmt. Diese Signalwege dienen allerdings auch dazu, gesunde Organe und Gewebe vor einer überschießenden Reaktion des Immunsystems zu schützen. Schaltet man diese Mechanismen mittels ICI aus, so kann es durch die erhöhte Aktivität der Immunzellen zu Autoimmunphänomenen kommen, welche prinzipiell jedes Organ betreffen können und mitunter

einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen können. Diese Autoimmunphänomene bezeichnet man als *immune-related adverse effects* (irAE). Am häufigsten werden irAE im endokrinen und gastrointestinalen System sowie an der Haut beobachtet, aber auch in der Lunge und im muskuloskelettalen System kommen sie regelhaft vor. Die Inzidenz der einzelnen irAE schwankt je nach eingesetzter Wirkstoffklasse und behandelter Tumorentität. So zum Beispiel werden irAE beim malignen Melanom häufiger beobachtet als bei anderen Tumorarten. ICI, die gegen CTLA-4 gerichtet sind, zeigen eine tendenziell höhere Rate an irAE als ICI, die gegen PD-1/PD-L1 gerichtet sind. Bei einer Kombination von ICI mit verschiedenen Wirkmechanismen ist zudem das Risiko, irAE zu entwickeln, höher als bei den jeweiligen Monotherapien (12,17–20).

Das Auftreten von irAE ist grundsätzlich mit einer günstigeren Prognose assoziiert. Bei den meisten Tumorentitäten ist die Studienlage relativ einheitlich, lediglich beim malignem Melanom kommen die einzelnen Studien gelegentlich zu unterschiedlichen Ergebnissen (19,21–25).

1.2 F-18-FDG-PET/CT

Bei der ^{18}F -Fluor-desoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (F-18-FDG-PET/CT)-Bildgebung wird ein radioaktiv markierter Zucker (^{18}F -Fluor-desoxyglucose, F-18-FDG) intravenös injiziert, welcher sich dann über die Blutbahn im gesamten Körper verteilt. Da F-18-FDG ein ähnliches biologisches Verhalten zeigt wie normale Glucose, wird es passiv über die membranständigen Glucosetransporter in die Zellen aufgenommen. Dort wird das F-18-FDG von der Hexokinase mithilfe von ATP zu F-18-FDG-6-Phosphat phosphoryliert, welches bei vernachlässigbarer Dephosphorylase-Aktivität weder aus der Zelle entkommen, noch von den weiteren Enzymen der Glykolyse oder des Pentosephosphatweges weiterverarbeitet werden kann. Somit akkumuliert das phosphorylierte F-18-FDG in der Zelle. Diesen Prozess bezeichnet man als *metabolic trapping*. Je mehr Glucose die jeweilige Zelle verbraucht, desto mehr F-18-FDG wird aufgenommen und desto mehr F-18-FDG-6-Phosphat reichert sich in der Zelle an. Die Radioaktivität wird bei dem Tracer F-18-FDG somit zu einem Signal für die Zuckerstoffwechselaktivität. Zu den Geweben, die besonders viel Glucose und damit auch F-18-FDG aufnehmen, zählen z.B. das Gehirn und, aufgrund des Warburg-Effekts, Tumorgewebe, aber auch im Bereich von Entzündungen ist ein erhöhter Glucoseverbrauch zu beobachten (26). Durch die eingeschränkte Spezifität der F-18-FDG-Anreicherung ist eine Unterscheidung zwischen Tumor und Entzündung oft nicht möglich.

Das im F-18-FDG enthaltene F-18 ist ein β^+ -Strahler mit einer Halbwertszeit von 110 Minuten. Trifft das beim Zerfall von F-18 entstehende Positron auf ein Elektron, also sein Antiteilchen, kommt es zur Annihilation, bei welcher zwei Photonen ausgesandt werden, welche sich in genau entgegengesetzter Richtung ausbreiten. Die Detektoren für die PET sind ringförmig um den Patienten angeordnet. Breiten sich die Photonen nun in genau entgegengesetzter Richtung aus, können diese von zwei sich gegenüberstehenden Detektoren zeitgleich gemessen und somit von einer Recheneinheit erfasst werden. Aus der Zusammenschau vieler solcher Ereignisse können auf die räumliche Verteilung des Radionuklids geschlossen und entsprechende Schnittbilder berechnet werden. Dieses Verfahren bezeichnet man *Positronen-Emissions-Tomographie* (PET). Im Anschluss erhält der Patient dann noch eine *Computertomographie* (CT). Die Aufnahmen von PET und CT können anschließend am Computer miteinander verbunden werden, um einerseits messtechnische Korrekturen durchzuführen, und andererseits eine bessere räumliche und anatomische Orientierung mit Zuordnung eventueller Auffälligkeiten zu ermöglichen.

Die in der S3-Leitlinie zum malignem Melanom zur Ausbreitungsdiagnostik empfohlene Bildgebung mit F-18-FDG-PET/CT ist in der Lage, irAE teilweise bereits vor ihrer klinischen Manifestation zu erkennen (23,27–31). Konkret gibt es Hinweise darauf, dass die prätherapeutischen F-18-FDG-Aufnahme in die Schilddrüse mit dem Auftreten von relevanten Schilddrüsenfunktionsstörungen als irAE im Zusammenhang steht. So konnten Yamauchi et al. in einer Studie an 200 Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten, die mit dem α PD-1-ICI Nivolumab behandelt wurden, zeigen, dass Patienten, die im Rahmen der ICI-Therapie eine Thyreoiditis entwickelten, vor Beginn der ICI-Therapie eine höhere F-18-FDG-Anreicherung in der Schilddrüse aufwiesen. Dieser Zusammenhang konnte allerdings nur bei Patienten beobachtet werden, die im Therapieverlauf eine manifeste Hypothyreose (definiert als Abweichung der beiden Schilddrüsenhormonparameter fT4 und TSH vom Referenzwert) entwickelten und nicht auch bei Patienten, die nur eine latente bzw. moderate Hypothyreose (definiert Abweichung nur eines der beiden Schilddrüsenhormonparameter fT4 und TSH vom Referenzwert) zeigten (25).

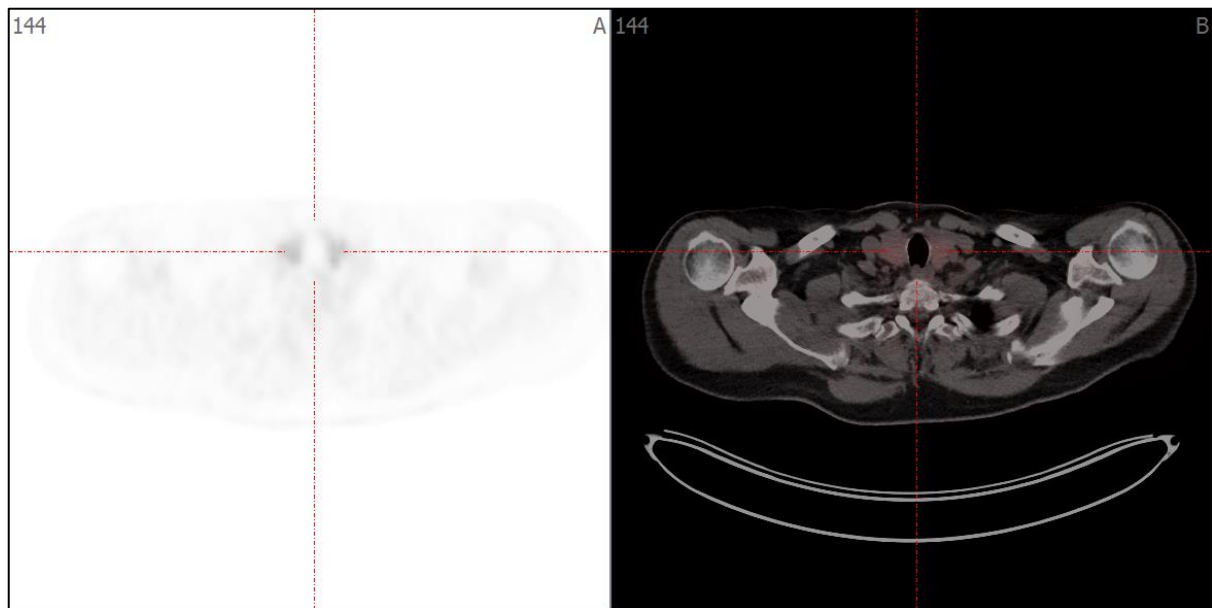


Abbildung 1: Autoimmunvermittelte Thyreoiditis in der FDG-PET (A) und in der fusionierten Darstellung von PET und CT (B). Man erkennt eine vermehrte F-18-FDG-Anreicherung in der Schilddrüse.

1.3 Response-Assessment beim malignen Melanom

Dadurch, dass ICI einen völlig anderen Wirkmechanismus aufweisen als bisherige Tumorthera-
pien, kommt es neben einem veränderten Spektrum an Nebenwirkungen auch zu anderen
Ansprechmustern als bei bisherigen Therapieformen. Klassischerweise unterscheidet man vier
verschiedene Arten an Therapieansprechen: komplette Remission, partielle Remission, stabile
Erkrankung und Progression (28). Bei der kompletten Remission ist nach Therapie keine Läsion
mehr nachweisbar. Bei der partiellen Remission verringert sich die Größe der Tumorherde
im Vergleich zum Ausgangswert bzw. verringert sich deren F-18-FDG-Uptake. Dazu zählen
auch jene Verläufe, bei denen sich zwar eine oder mehrere Läsionen im Sinne einer kompletten
Remission vollständig zurückbilden, eine oder mehrere andere Läsionen hingegen sich nur teil-
weise zurückbilden oder keine Veränderung erkennen lassen. Genauso zählt als partielle Re-
mission, wenn sich eine oder mehrere Läsionen teilweise zurückbilden, einer oder mehrere
andere Tumorherde sich hingegen nicht verändern. Als stabile Erkrankung gelten all jene Ver-
läufe, die in keine der anderen Kategorien fallen. Ein Progress liegt vor, wenn eine oder meh-
rere Läsionen relevant an Größe oder F-18-FDG-Uptake hinzugewonnen haben oder neue Tu-
mormanifestation auftreten.

Unter Immuntherapie kann es jedoch zu Verläufen kommen, die von diesen herkömmlichen
Kategorien abweichen. Diese bezeichnet man als atypische Verläufe. Davon unterscheidet man
wiederum drei Gruppen: Dissoziiertes Ansprechen, Pseudoprogession und Hyperprogession
(28,32). Das dissoziierte Ansprechen ist gekennzeichnet durch ein heterogenes Muster, bei dem

manche Läsionen ein regredientes Verhalten zeigen, währenddessen andere relevant an Größe oder F-18-FDG-Uptake hinzugewinnen oder neue Herde auftreten. Bei der Pseudoproggression kommt es zu einer initialen Größen- und F-18-FDG-Uptakezunahme bestehender Läsionen im Sinne eines Progresses und/oder dem Auftreten neuer Läsionen, welche im weiteren Verlauf ein Therapieansprechen zeigen. Im Falle der Hyperprogression beschleunigt sich das Tumorstadium nach Beginn der Therapie. Die atypischen Verläufe werden mit Ausnahme der Hyperprogression als Therapieansprechen betrachtet. Entsprechend wird in solchen Fällen empfohlen, sofern keine Kontraindikationen, wie beispielsweise schwerwiegende irAE, vorliegen, die ICI-Therapie fortzusetzen (28,32).

Pseudoproggression entsteht dadurch, dass das Immunsystem durch die ICI-Therapie eine erhöhte Aktivität zeigt, welche es wiederum ermöglicht, den Tumor zu bekämpfen. Dadurch wird beim Tumor eine lokale Entzündung verursacht (32,33). Die Entzündung verursacht zum einen eine Schwellung, welche im CT als eine Größenprogredienz imponiert, zum anderen besteht in entzündeten Geweben ein erhöhter Glucosestoffwechsel, welcher zu einer erhöhten F-18-FDG-Anreicherung in der PET führt. Diese Veränderungen täuschen einen Progress vor, obwohl die ICI-Therapie Wirkung zeigt und die eigentliche Tumormasse zurückgeht. Bisher gibt es keine etablierte Methode, mit welcher man bereits zum Zeitpunkt der ersten Kontrolluntersuchung nach Beginn der ICI-Therapie zwischen Pseudoproggression und echter Progression unterscheiden kann. Es gibt aber vereinzelt Studien, die versuchen, eine solche Unterscheidungsmöglichkeit zu schaffen. So konnten Umemura et al. mit einem experimentellen Ansatz feststellen, dass anhand der mittels Magnetresonanztomographie-Aufnahmen gemessenen Perfusion von Hirnmetastasen von malignen Melanomen sich zwischen Pseudoproggression und Progression unterscheiden lässt (34). Außerdem versuchten Sachpekidis et al., anhand des F-18-FDG-Uptakes von nicht tumorösem Gewebe zwischen echter Progression und Pseudoproggression zu unterscheiden. Dabei konnten die Autoren an einer Gruppe von 31 Patienten mit malignem Melanom, die überwiegend mit α CTLA-4-ICI behandelt wurden und bei der ersten F-18-FDG-PET/CT nach Beginn der ICI-Therapie einen Tumorstadiumprogress zeigten, beobachten, dass bei Patienten, deren Progress sich als Pseudoproggression herausstellte, die mittlere *Spleen-Liver-Ratio* (SLR) niedriger war als bei Patienten, die einen echten Progress erlitten (35).

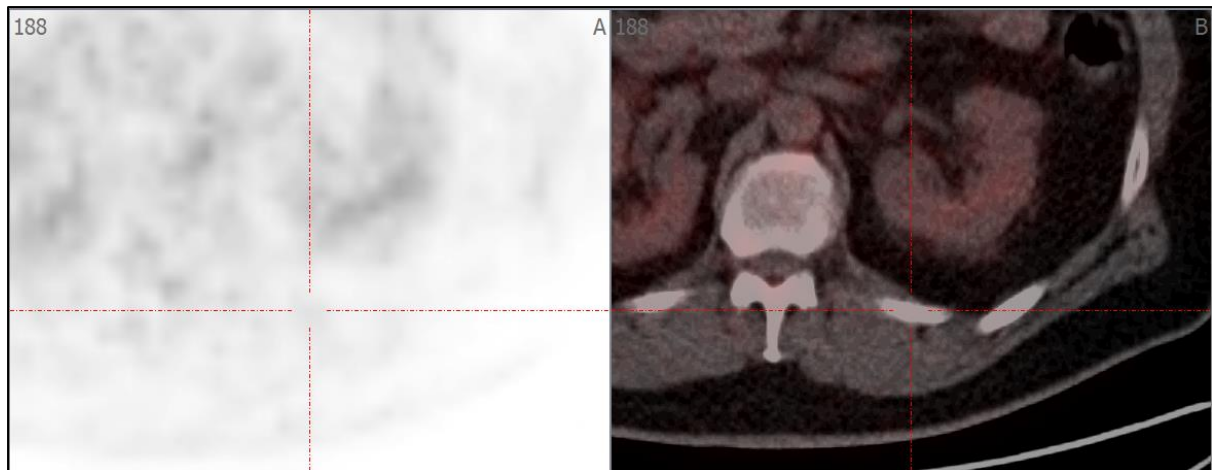


Abbildung 2: Axialer Schnitt auf Höhe der Nieren eines Patienten mit malignem Melanom 43 Tage vor Beginn einer kombinierten Therapie mit Ipilimumab (α CTLA-4) und Nivolumab (α PD-1) in der FDG-PET (A) und in der fusionierten Darstellung von PET und CT (B). In der vorliegenden Schnittebene ergibt sich kein Hinweis auf eine Tumormanifestation.

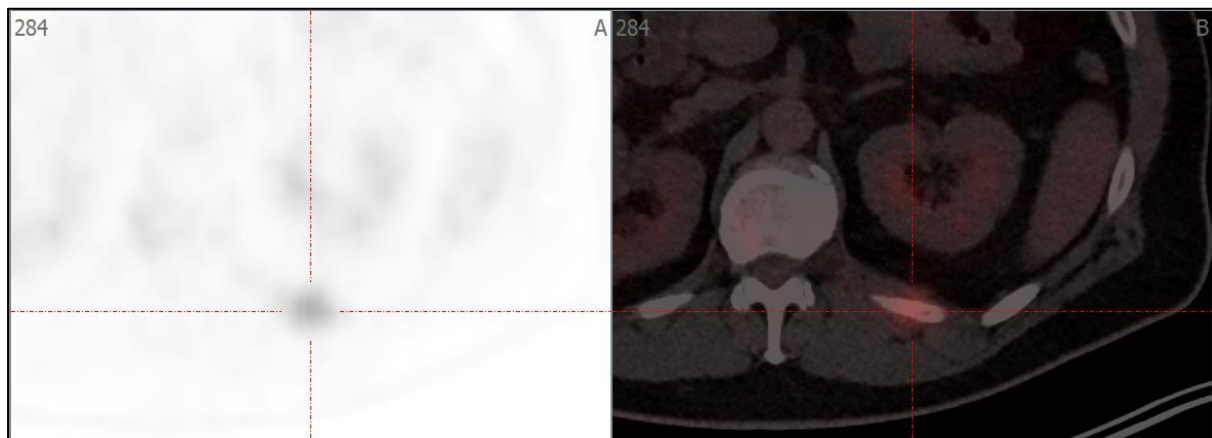


Abbildung 3: Axialer Schnitt auf Höhe der Nieren desselben Patienten mit malignem Melanom wie in Abbildung 2, aber 99 Tage nach Beginn einer kombinierten Therapie mit Ipilimumab (α CTLA-4) und Nivolumab (α PD-1) in der FDG-PET (A) und in der fusionierten Darstellung von PET und CT (B). Man erkennt eine neu aufgetretene vermehrte F-18-FDG-Anreicherung in der zwölften Rippe links.

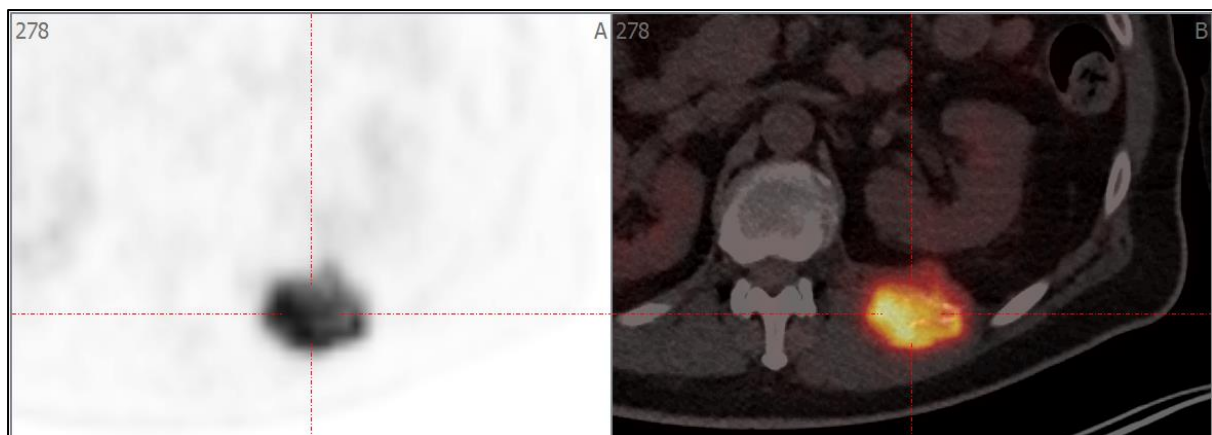


Abbildung 4: Axialer Schnitt auf Höhe der Nieren desselben Patienten mit malignem Melanom wie in Abbildung 2 und Abbildung 3, aber 182 Tage nach Beginn einer kombinierten Therapie mit Ipilimumab (α CTLA-4) und Nivolumab (α PD-1) in der FDG-PET (A) und in der fusionierten Darstellung von PET und CT (B). Man erkennt eine Zunahme der Größe und der F-18-FDG-Anreicherung der Läsion in der zwölften Rippe links im Vergleich zu den Voraufnahmen. Nachdem Größe und F-18-FDG-Uptake der Metastase im Verlauf stetig zugenommen haben handelt es sich hier um eine Progression.

Auch gibt es Versuche, eine Unterscheidung zwischen Pseudoprogression und echter Progression anhand von Blutwerten vorzunehmen. So zum Beispiel gibt es Ansätze, welche auf Basis

von zirkulierender Tumor-DNA arbeiten, die im Falle der Pseudoprogression rückläufig ist oder bereits vor Beginn der ICI-Therapie niedrig war. Im Falle einer echten Progression nimmt die zirkulierende Tumor-DNA hingegen zu (32,36).

Die einzige etablierte Möglichkeit, zwischen Pseudoprogression und echter Progression zu unterscheiden, besteht darin, bei einem zunächst progredienten Befund nach einem gewissen Zeitintervall (meist vier bis acht Wochen) eine erneute Kontrolluntersuchung durchzuführen, anhand derer dann entschieden werden kann, um welche der beiden Verlaufsformen es sich handelt (37,38). Führt man die Therapie während dieser Zeit fort, so besteht durch das Warteintervall die Gefahr, Patienten mit einem echten Progress erst verspätet einer alternativen Therapie zuführen zu können. Bricht man die ICI-Therapie hingegen bereits beim ersten progredienten Befund ab, so besteht das Risiko, Patienten mit Pseudoprogression eine wirksame Therapie vorzuenthalten, von der sie profitieren. Grundsätzlich lässt sich sagen, dass echte Progression wesentlich häufiger auftritt als Pseudoprogression. Ebenso gilt, dass die Inzidenz von Pseudoprogression mit der behandelten Tumorentität und der Art der ICI schwankt. So zum Beispiel ist Pseudoprogression beim malignen Melanom am häufigsten anzutreffen. Mit diesem Wissen lässt sich die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei einem initial progredienten Befund um eine Pseudoprogression handelt, besser einschätzen. Sollte sich im klinischen Alltag in der Bildgebung ein Progress zeigen, wird derzeit empfohlen, die ICI-Therapie nur dann fortzusetzen, wenn sich der klinische Zustand des Patienten im Laufe der Immuntherapie verbessert hat und keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten sind (28,32,36,38).

1.4 Metabolisches Tumervolumen und weitere Prognosefaktoren

Es ist möglich, anhand von F-18-FDG-PET/CT-Aufnahmen, die vor Beginn der ICI-Therapie angefertigt wurden, prognostische Aussagen zu treffen. So gibt es mehrere Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem vor Beginn der ICI-Therapie gemessenen metabolischen Tumorgesamtvolumen (*total Metabolic Tumor Volume*, tMTV) und dem Gesamtüberleben, dem progressionsfreien Überleben sowie dem Therapieansprechen feststellen konnten. Allerdings ist die Studienlage hierzu nicht immer einheitlich. Im Folgenden seien die hierzu veröffentlichten Studien kurz dargestellt.

Ito et al. konnten in einer Studie an 142 Patienten mit malignem Melanom, die mit Ipilimumab (α CTLA-4) behandelt wurden, einen signifikanten Zusammenhang zwischen höherem tMTV und kürzerem Gesamtüberleben feststellen (39). Iravani et al. beobachteten bei einer Gruppe von 31 Patienten mit malignem Melanom, die eine Kombinationstherapie aus Ipilimumab und

Nivolumab (α PD-1) erhielten, dass Patienten, die nicht auf die ICI-Therapie ansprachen, ein signifikant höheres tMTV bei der letzten Aufnahme vor Beginn der ICI-Therapie aufwiesen (30). Nakamoto et al. stellten in einer Gruppe von 85 Patienten mit malignem Melanom ebenfalls eine Korrelation zwischen tMTV und Gesamtüberleben fest. Diese war bei der multivariaten Analyse allerdings nicht mehr signifikant (40). Eine weitere Studie konnte an 80 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, die eine α PD-1- oder α PD-L1-ICI-Therapie erhielten, zeigen, dass das bei der letzten Aufnahme vor Beginn der ICI-Therapie gemessene tMTV signifikant mit dem Gesamtüberleben und dem Therapieansprechen korreliert. Die Autoren konnten allerdings keinen signifikanten Zusammenhang zwischen tMTV und progressionsfreiem Überleben feststellen (41). Außerdem wurde an 32 Patienten mit kutanem Melanom, die mit α PD-1-ICI behandelt wurden, beobachtet, dass das tMTV mit dem Gesamtüberleben, dem progressionsfreiem Überleben und dem Therapieansprechen korreliert. In einer weiteren Gruppe von 24 Patienten mit mukosalem Melanom, die überwiegend mit α PD-1-ICI behandelt wurden, konnten die Autoren allerdings keine Korrelation zwischen tMTV und Prognose finden (42). In einer weiteren Studie an 55 Patienten mit malignem Melanom, die eine α PD-1-ICI-Therapie erhielten, konnte gezeigt werden, dass ein höheres tMTV vor Beginn der ICI-Therapie mit kürzerem Gesamtüberleben, kürzerem progressionsfreiem Überleben und schlechterem Therapieansprechen korreliert (43). Polverari et al. konnten in einer Gruppe an 57 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, die mit α PD1- oder α PD-L1-ICI behandelt wurden, ebenfalls einen Zusammenhang zwischen erhöhtem tMTV vor Beginn der ICI-Therapie und schlechterem Therapieansprechen feststellen. Allerdings konnten die Autoren keinen signifikanten Zusammenhang zwischen tMTV und Gesamtüberleben sowie zwischen tMTV und progressionsfreiem Überleben feststellen (44). Außerdem fanden Sanli et al. an 34 Patienten mit malignem Melanom keinen signifikanten Zusammenhang zwischen tMTV und Gesamtüberleben (45). Chardin et al. stellten in einer Gruppe von 75 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, die mit α PD-1-ICI behandelt wurden, fest, dass ein erhöhtes tMTV mit einem kürzerem Gesamtüberleben korreliert. Außerdem konnten die Autoren beobachten, dass Patienten, die die ICI-Therapie bereits innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn abbrachen, was zumeist aufgrund eines Progresses stattfand, ein signifikant höheres tMTV hatten als Patienten, die die ICI-Therapie fortführten (46). Schweighofer-Zwink et al. beobachteten bei 51 Patienten mit metastasiertem malignen Melanom, die überwiegend eine Monotherapie mit Ipilimumab oder α PD-1-ICI erhielten, dass das vor Beginn der ICI-Therapie bestimmte tMTV nicht signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert war (47). In einer

Metaanalyse einiger der eben beschriebenen Studien kommen Ayati et al. zu dem Schluss, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen tMTV und dem Gesamtüberleben besteht (48).

Reinert et al. konnten an 107 Patienten mit malignem Melanom zeigen, dass sowohl die Werte für die *Lactatdehydrogenase* (LDH) als auch für den Tumormarker S-100 mit den Werten für das tMTV korrelieren. Dabei war der Zusammenhang zwischen LDH und tMTV stärker ausgeprägt als der Zusammenhang zwischen S-100 und tMTV. Außerdem konnten die Autoren beobachten, dass sowohl die Korrelationen zwischen LDH und tMTV, als auch zwischen S-100 und tMTV bei den Patienten, die nach der F-18-FDG-PET/CT-Untersuchung eine operative Therapie erhielten, ausgeprägter war als bei Patienten, die eine systemische Therapie erhielten (49). Iravani et al. beobachtete an Patienten mit malignem Melanom ebenfalls einen Zusammenhang zwischen LDH und tMTV (30). Eine weitere Studie fand bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom hingegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen LDH und tMTV (41).

Nicht nur vor Beginn der ICI-Therapie, sondern auch im weiteren Verlauf können in der F-18-FDG-PET/CT prognostische Informationen gewonnen werden. Unter anderem ist es möglich, anhand von F-18-FDG-PET/CT-Aufnahmen, die nach Beginn der ICI-Therapie angefertigt wurden, das Therapieansprechen im weiteren Verlauf vorherzusagen. So demonstrierten Nakamoto et al., dass ein circa drei Monate nach Beginn der Immuntherapie bestimmtes hohes tMTV mit einem kürzeren Gesamtüberleben korreliert (40). Mesnard et al. konnte an 26 Patienten mit malignem Melanom, die eine α PD-1-ICI-Therapie erhielten und eine komplette Remission erreicht hatten, zeigen, dass Patienten, die eine residuale F-18-FDG-Anreicherung zeigten, signifikant häufiger ein Rezidiv erlitten als Patienten ohne residuale Anreicherung. Dazu analysierten die Autoren Aufnahmen, welche innerhalb der ersten zwei Monate nach Ende der ICI-Therapie angefertigt wurden. Bei der Beurteilung des Rezidivrisikos erwies sich die F-18-FDG-PET als der CT gegenüber überlegen (50). Tan et al. beobachteten Vergleichbares. Dazu analysierten sie eine Gruppe von 104 Patienten mit malignem Melanom, die eine α PD-1-ICI-Therapie entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Ipilimumab erhielten und innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der ICI-Therapie keinen Progress erlitten. Dabei konnten die Autoren beobachten, dass Patienten, die bei den F-18-FDG-PET-Aufnahmen, welche ein Jahr nach Beginn der ICI-Therapie angefertigt wurden, keine komplette Remission zeigen, signifikant häufiger einen Progress erleiden als Patienten, die eine komplette Remission zeigen. Das Fehlen einer kompletten Remission in der CT korrelierte hingegen nicht mit dem Auftreten eines Progresses, wenngleich die Signifikanzschwelle mit p

= 0,06 knapp verfehlt wurde (51). Außerdem konnten Schweighofer-Zwink et al. feststellen, dass das nach drei und sechs Monaten nach Beginn der ICI-Therapie bestimmte tMTV signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert war (47).

1.5 Immunaktivität in der F-18-FDG-PET/CT

Außerdem gibt es eine Reihe an Studien, welche die Aussagekraft des F-18-FDG-Uptake von verschiedenen Organen und Geweben hinsichtlich prognostischer Werte überprüfen. Diese zeichnen aber ein heterogenes Bild und kommen gelegentlich zu sich gegenseitig widersprechenden Schlüssen. Diese Studien seien im Folgenden kurz dargestellt.

Wong et al. stellten in einer Gruppe von 90 Melanompatienten einen Zusammenhang zwischen einer SLR von $> 1,1$ und kürzerem progressionsfreiem Überleben und kürzerem Gesamtüberleben fest. Den Zusammenhang mit kürzerem Gesamtüberleben konnten die Autoren in einer weiteren, 110 Patienten großen Kohorte validieren. Diese Zusammenhänge konnten allerdings nur bei Patienten, die mit Ipilimumab behandelt wurden, festgestellt werden. Bei mit α PD-1-ICI behandelten Patienten wurde kein signifikanter Zusammenhang gefunden (52). Eine weitere Studie an 55 Patienten mit malignem Melanom, die mit α PD-1-ICI behandelt wurden, beobachtete hingegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhter SLR und schlechterer Prognose, wobei in dieser Studie ein niedrigerer Schwellenwert von $> 0,77$ angenommen wurde. Des Weiteren stellten die Autoren keinen Zusammenhang zwischen SLR und Therapieansprechen fest (43). Sachpekidis et al. fanden in einer Gruppe von 41 Patienten mit malignem Melanom, welche mit α CTLA-4-ICI behandelt wurden, keinen Zusammenhang zwischen F-18-FDG-Uptake in der Milz und Therapieansprechen (53). Eine weitere Studie an 32 Patienten mit kutanem Melanom konnte keinen Zusammenhang zwischen SLR und Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und Therapieansprechen finden. In einer weiteren Gruppe mit 24 Patienten mit mukosalem Melanom konnten die Autoren Selbiges beobachten. (42). Schwenck et al. beobachteten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen F-18-FDG-Uptake der Milz und Therapieansprechen (54). In einer Metaanalyse konnten Ayati et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen SLR und dem Gesamtüberleben finden, wobei anzumerken ist, dass von den von Ayati et al. betrachteten Studien allein Wong et al. eine signifikante Korrelation zwischen SLR und Prognose finden konnten (48).

Seban et al. beobachteten zusätzlich noch einen Zusammenhang zwischen hoher *Bone-marrow-Liver-Ratio* (BLR) und kurzem Gesamtüberleben und kurzem progressionsfreiem Überleben. Jedoch konnten sie keine Korrelation mit dem Therapieansprechen feststellen (43).

In einer weiteren Studie konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen erhöhter BLR und kürzerem Gesamtüberleben sowie kürzerem progressionsfreiem Überleben in der Subgruppe mit kutanem Melanom beobachtet werden. Die Autoren stellten dabei außerdem fest, dass eine niedrigere BLR mit einem besserem Therapieansprechen korreliert. Diese Korrelationen ließen sich in der Subgruppe mit mukosalem Melanom allerdings nicht bestätigen (42). Schwenck et al. beschreiben hingegen, dass Patienten, die ein Therapieansprechen zeigten, prätherapeutisch eine höhere F-18-FDG-Aufnahme im Knochenmark zeigen als Patienten, die nicht auf ICI ansprachen. Zusätzlich konnten sie im weiteren Verlauf beobachten, dass die F-18-FDG-Anreicherung im Knochenmark bei denjenigen Patienten zunahm, die auf die ICI-Therapie ansprachen, und dass die F-18-FDG-Anreicherung bei Patienten, die nicht auf die ICI-Therapie ansprachen, abnahm (54).

Des Weiteren konnten Boursi et al. in einer Studie an 14 Patienten mit malignem Melanom eine Korrelation zwischen niedrigerer prätherapeutischer F-18-FDG-Anreicherung im Colon und dem Therapieansprechen mit kompletter Remission feststellen (55). Schweighofer-Zwink et al. konnten außerdem mehrere signifikante Zusammenhänge zwischen den Quotienten des SUV des Tumors mit dem SUV der Leber, des Mediastinums sowie der Muskulatur und den Gesamtüberlebensraten nach 3 und 5 Jahren feststellen (47).

1.6 Fragestellungen

Insgesamt ergeben sich aus der aktuell verfügbaren Literatur eine Reihe offener Fragen zur prognostischen Bedeutung der mittels F-18-FDG-PET/CT prä-, intra- und posttherapeutisch messbaren Effekte der ICI-Therapie. Die vermehrte F-18-FDG-Aufnahme in Entzündungen kann mit erhöhtem Glukosemetabolismus in Leukozyten erklärt werden (56). Am Universitätsklinikum Regensburg läuft momentan bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom eine prospektive Studie zum in-vitro-Immun-Monitoring unter Immuntherapie (NCT04158544), zu der bereits erste Ergebnisse veröffentlicht wurden (57). Daher war es naheliegend, die dabei erhobenen Befunde mit Parametern aus der F-18-FDG-PET/CT-Untersuchung zu vergleichen.

Die in der genannten Studie erhobenen Parameter aus dem Immunmonitoring umfassen unter anderem die Leukozytenzahl, den Anteil an *CD4-positiven Effektor-Gedächtnis-T-Zellen* ($CD4^+$ Tem) und den Monozytenanteil. Von den Monozyten wurde außerdem untersucht, welcher Anteil davon jeweils CD14-positiv war und welchen Anteil davon deren drei Subpopulationen jeweils hatten. Diese umfassten die Monozyten mit hoher CD14-Expression, welche

CD16-negativ waren (CD14^{high} CD16⁻, klassische Monozyten), die Monozyten mit hoher CD14-Expression, die CD16-positiv waren (CD14^{high} CD16⁺, intermediäre Monozyten) und die Monozyten mit niedriger CD14-Expression, die CD16-positiv waren (CD14^{low} CD16⁺, nicht-klassische Monozyten).

Hier sollten folgende Forschungsfragen bearbeitet werden:

- Kann man anhand des zu verschiedenen Zeitpunkten vor und während der ICI-Therapie gemessenen tMTV prognostische Aussagen bezüglich des Gesamtüberlebens treffen?
- Gibt es Zusammenhänge zwischen der prätherapeutischen F-18-FDG-Anreicherung unterschiedlicher Organe und Gewebe mit dem Gesamtüberleben?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen dem tMTV und der LDH sowie S-100?
- Lassen sich irAE anhand der prätherapeutischen F-18-FDG-Anreicherung ausgewählter Organe und Gewebe oder des prätherapeutischen tMTV vorhersagen?
- Kann man anhand des prätherapeutischen tMTV oder der F-18-FDG-Anreicherung von verschiedenen Organen und Geweben bei der ersten F-18-FDG-PET/CT-Untersuchung nach Beginn der ICI-Therapie zwischen Pseudoprogression und echter Progression unterscheiden?

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Diese retrospektive Analyse untersucht ein Subkollektiv aus einer prospektiven Beobachtungsstudie zur Erstlinien-Therapie bei fortgeschrittenem malignem Melanom von Hutchinson et al. (NCT04158544), die von der Ethikkommission der Universität Regensburg positiv votiert wurde (Aktenzeichen 16-101-0125) und von der einige Ergebnisse bereits publiziert wurden (57). Alle Teilnehmer der Beobachtungsstudie erteilten nach Aufklärung eine umfassende schriftliche Einverständniserklärung. Die Patienten erhielten eine Standardbehandlung gemäß den lokalen Richtlinien. Patienten im Stadium IV mit inoperabler metastasierender Erkrankung, die eine Erstlinien-Checkpoint-Inhibitor-Therapie erhielten, wurden zunächst mit vier Zyklen mit Nivolumab und Ipilimumab und danach mit Nivolumab-Erhaltungstherapie (3 mg/kg in Abständen von drei Wochen) behandelt. Diejenigen Patienten mit vollständiger Resektion eines Melanoms im Stadium III, die eine adjuvante Erstlinien-Checkpoint-Inhibitor-Therapie erhielten, wurden bis zu ein Jahr lang mit Pembrolizumab (α PD-1) oder Nivolumab behandelt.

In unsere post-hoc Analyse wurden alle Patienten der prospektiven Beobachtungsstudie eingeschlossen, die bis zum 20.05.2020 rekrutiert wurden und bis zu 90 Tage vor Beginn der Immuntherapie als Teil des leitliniengerechten Tumor-Stagings eine F-18-FDG-PET/CT-Untersuchung erhalten hatten.

2.2 F-18-FDG-PET/CT-Untersuchung

Nach nächtlichem Fasten wurden 60-90 Minuten nach der i.v.-Injektion von F-18-FDG (3 MBq pro kg Körpergewicht) auf einem PET/CT-Scanner (Biograph Sensation 16 LSO- oder Biograph mCT40 Flow, beide Siemens Healthcare, Deutschland) Ganzkörper-PET-Akquisitionen, die mindestens den Rumpf abdeckten, gestartet und dauerten je nach Patientengröße 18-24 Minuten. Der gleiche Körperbereich wurde mit einer dosisreduzierten CT-Untersuchung (Röhrenstrom <50 mAs, Röhrenspannung 120 kV) aufgenommen, wenn kein Kontrastmittel verwendet wurde. Ansonsten wurden 130 ml Accupaque 300 (GE Healthcare) als intravenöses Kontrastmittel appliziert mit anschließender Volldosis-CT-Aufnahme (<100 mAs, 120 kV) in der portalvenösen Phase. Die PET-Bilder (Schichtdicke 5 mm) wurden hinsichtlich zufälliger Koinzidenzen, Zerfall, Streuung und Abschwächung korrigiert und iterativ unter Verwendung

von voreingestellten Parametern des Herstellers rekonstruiert und skaliert als *Standardised Uptake Value* (SUV). PET- und CT-Bilder wurden auf Atemartefakte überprüft.

2.3 Auswertung der F-18-FDG-PET/CT-Aufnahmen

Die Aufnahmen wurden mittels der Software ROVER (Version v3.0.35, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Deutschland) analysiert. Da SUV-Quantifizierungen sensibel gegenüber Variationen in der Verteilungszeit zwischen F-18-FDG-Applikation und PET-Messung sind, erfolgte die Analyse anhand der Quantifizierung mittels des robusteren *Standardised Uptake Ratio* (SUR) (58). Es wurde jeweils die maximale und mittlere SUR von Leber, Milz, Knochenmark (Wirbelkörper LWK3), Musculus gluteus maximus (stellvertretend für die Skelettmuskulatur), Schilddrüse, Dickdarm, Magen, Hypophyse und des viszeralen Fettgewebes gemessen. Dazu wurde zunächst der SUV des Blutpools in der Aorta descendens mit einer fadenförmigen *Region Of Interest* (ROI) supervidiert automatisiert gemessen (vgl. Abbildung 5) und anschließend eine sphärische ROI (Ausnahme: würfelförmige ROI beim Knochenmark und zylindrische ROI bei der Schilddrüse) mit einem lokalem Schwellenwert von 0 % des lokalen Maximums in das jeweilige Gewebe gelegt (vgl. Ab-

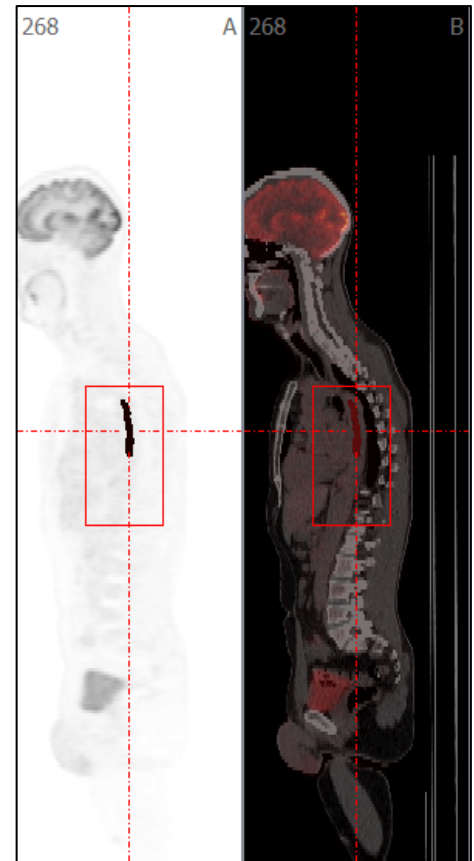


Abbildung 5: Messung des SUV des Blutpools der Aorta in der PET (A) und in der fusionierten Darstellung von PET und CT (B)

bildung 6). Beim Dickdarm wurden, in Anlehnung an Gontier et al. (59), mehrere kugelförmige ROI mit je einem Durchmesser von einem Zentimeter in verschiedene Dickdarmabschnitte (Rektum, Colon sigmoideum, Colon descendens, Colon transversum, Colon ascendens, Caecum) gelegt und daraus ein Mittelwert für den gesamten Dickdarm berechnet. Nach demselben Prinzip wurde im Magen verfahren, wo analog zu der Studie von Domeki et al. (60) ROIs in das Vestibulum gastrooesophageale, in den Fundus ventriculi und in den Corpus ventriculi platziert wurden und anschließend ein Mittelwert gebildet wurde. Das Programm berechnete aus dem im Organ gemessenem SUV (SUV_{Organ}) und dem zuvor gemessenem SUV-Mittelwert im Blut (SUV_{Blut}) dann den jeweiligen SUR-Wert. Die SUR wurde mit Korrektur für die Verteilungszeit T von F-18-FDG auf die Referenzzeit T_0 von 75 Minuten nach der Injektion berechnet: $SUR = (T_0/T) (SUV_{Organ} / SUV_{Blut})$ (58).

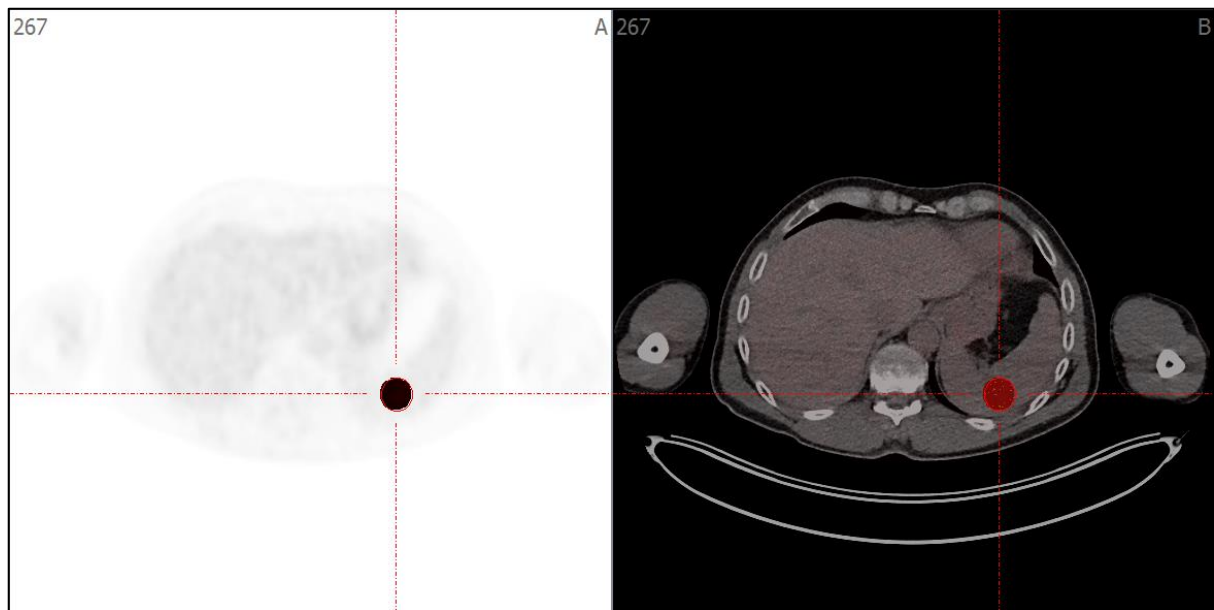


Abbildung 6: Messung des SUV der Milz mit einer sphärischen ROI im PET (A) und in der fusionierten Darstellung von PET und CT (B)

Außerdem wurde noch das metabolische Tumervolumen (*Metabolic Tumor Volume*, MTV) aller Tumormanifestationen summiert zum tMTV. Zur Messung des MTV wurden manuell zylindrische oder würfelförmige ROI als Maske um die einzelnen visuell selektierten Tumorerde gelegt und deren Volumen anhand des Schwellenwertes von 41 % des maximalen läsionalen SUV gemäß einer Empfehlung der EANM-Leitlinie zur F-18-FDG-PET/CT-Untersuchung (61) supervidiert automatisiert konturiert. Läsionen mit einem MTV unter einem Milliliter wurden verworfen. Die so erhaltenen Werte des MTV für die einzelnen Tumorerde wurden für jede F-18-FDG-PET/CT-Aufnahme aufaddiert, um so das tMTV zu erhalten.

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 26 (IBM, Armonk, USA). Intervallskalierte Daten wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (SD) angegeben. Testergebnisse wurden zum Signifikanzniveau von $p < 0,05$ als signifikant betrachtet.

Um auf mögliche Zusammenhänge zwischen tMTV und dem Überleben zu prüfen, wurden die Patienten anhand ihres prätherapeutischen tMTV ($tMTV_0$), dem tMTV bei der ersten Aufnahme nach Beginn der Immuntherapie ($tMTV_1$) und dem tMTV bei der zweiten Aufnahme nach Beginn der Immuntherapie ($tMTV_2$) jeweils dichotomisiert, wobei der Median als Schwellenwert gewählt wurde. Die Analyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Verfahren und Log-Rank-Test. Ebenso wurde mit den SUR-Werten der letzten Aufnahme vor Beginn der

Immuntherapie (SUR₀) verfahren, um auf einen Zusammenhang zwischen den prätherapeutischen SUR-Werten und dem Überleben zu prüfen.

Es wurde weiterhin überprüft, ob die Werte von LDH und S-100 mit dem tMTV linear korrelierten. Diese Analyse erfolgte mittels Pearson-Korrelationskoeffizient r und zweiseitigem Steigers-Z-Test. Waren statistisch signifikante Korrelationen zu finden, so wurde die Stärke der Korrelation über den Betrag von r anhand der von Landis und Koch (62) dargelegten Wertebereiche wie folgt eingeordnet: $r \leq 0,2$: geringe Korrelation; $0,2 < r \leq 0,4$: ausreichende Korrelation; $0,4 < r \leq 0,6$: mäßige Korrelation; $0,6 < r \leq 0,8$: gute Korrelation; $0,8 < r \leq 1$: sehr gute Korrelation.

Um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen dem prätherapeutischen SUR verschiedener Gewebe und dem Auftreten von irAE vorliegt, wurden die Patienten für das Auftreten der verschiedenen in dieser Studie betrachteten irAE (Thyreoiditis, Colitis, Hepatitis) jeweils dichotomisiert. Da sich irAE zumeist im Laufe der ersten 90 Tage nach Beginn der Immuntherapie manifestieren (20), wurden dabei nur diejenigen Patienten betrachtet, bei denen das Follow-Up mindestens 90 Tage betrug. Die Mittelwerte der maximalen und mittleren prätherapeutischen SUR der einzelnen Gewebe wurden mittels t-Test auf signifikante Unterschiede getestet. Ebenso wurde mit dem tMTV verfahren, um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen prätherapeutischem tMTV und dem Auftreten von irAE besteht.

Zudem wurde, sofern bei den jeweiligen Patienten die jeweiligen Aufnahmen angefertigt worden waren, anhand der zeitlichen Veränderung des tMTV bestimmt, ob die Erkrankung auf die Therapie ansprach, einen Progress erlitt oder eine Pseudoproggression zeigte. Als Progress wurde ein Anstieg des tMTV definiert, welcher sich nicht zurückbildete. Als Pseudoproggression wurden diejenigen Fälle bezeichnet, bei denen nach einem initialen Anstieg das tMTV auf Werte unterhalb des Ausgangswertes zurückging und dieser Rückgang nicht oder nicht vollständig auf Tumorsektionen zurückzuführen war. Falls direkt in der ersten Nachuntersuchung eine Reduktion des tMTV auftrat, wurde das als Therapieansprechen eingestuft. Es wurde mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft, ob sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit echter Progression und der Gruppe mit Pseudoproggression in der SUR der jeweiligen Gewebe in der ersten Aufnahme nach Beginn der ICI-Therapie (SUR₁) und dem prätherapeutischen tMTV beobachten lässt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt 131 Patienten waren bis zum 20.05.2020 für die prospektive Beobachtungsstudie von Hutchinson et al. (NCT04158544) rekrutiert worden, von denen 93 eine kombinierte Therapie und 38 eine Monotherapie erhalten hatten. Von den 131 Patienten hatten insgesamt 53 Patienten (davon 35 mit kombinierter Therapie und 18 mit Monotherapie) in den 90 Tagen vor Beginn der Immuntherapie eine F-18-FDG-PET/CT-Untersuchung erhalten. Dabei handelte es sich meist um vollständige Ganzkörperaufnahmen, lediglich bei acht Patienten (davon 5 mit kombinierter Therapie und 3 mit Monotherapie) waren Teile der Extremitäten und teilweise auch Abschnitte des Kopfes nicht abgebildet. Mit Ausnahme einer Patientin aus der Gruppe mit kombinierter Therapie, bei welcher die Hypophyse bei der Aufnahme vor Beginn der Immuntherapie nicht im Abbildungsbereich lag, waren aber bei allen Patienten alle in dieser Studie betrachteten Organe und Gewebe in der F-18-FDG-PET/CT-Untersuchung erfasst. Der Datensatz ohne Darstellung der Hypophyse wurde bei den Analysen zu diesem Organ herausgenommen. Von den Patienten mit einer Aufnahme vor Beginn der Immuntherapie war bei insgesamt 31 Patienten (davon 21 mit kombinierter Therapie und 10 mit Monotherapie) zusätzlich innerhalb von 120 Tagen, frühestens aber nach 30 Tagen nach Beginn der Immuntherapie eine weitere F-18-FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt worden. Die Zeitspanne von Beginn der ICI-Therapie bis zur nächsten Aufnahme betrug durchschnittlich 80 ± 15 Tage (Spannweite 56 - 110 Tage). Von den Patienten, bei denen in den ersten 120 Tagen nach Beginn der ICI-Therapie eine F-18-FDG-PET/CT-Aufnahme angefertigt wurde, hatten insgesamt 21 (davon 16 mit kombinierter Therapie und 5 mit Monotherapie) im weiteren Verlauf eine zusätzliche F-18-FDG-PET/CT-Untersuchung. Abbildung 7 visualisiert die Patientenselektion in einem Flussdiagramm.

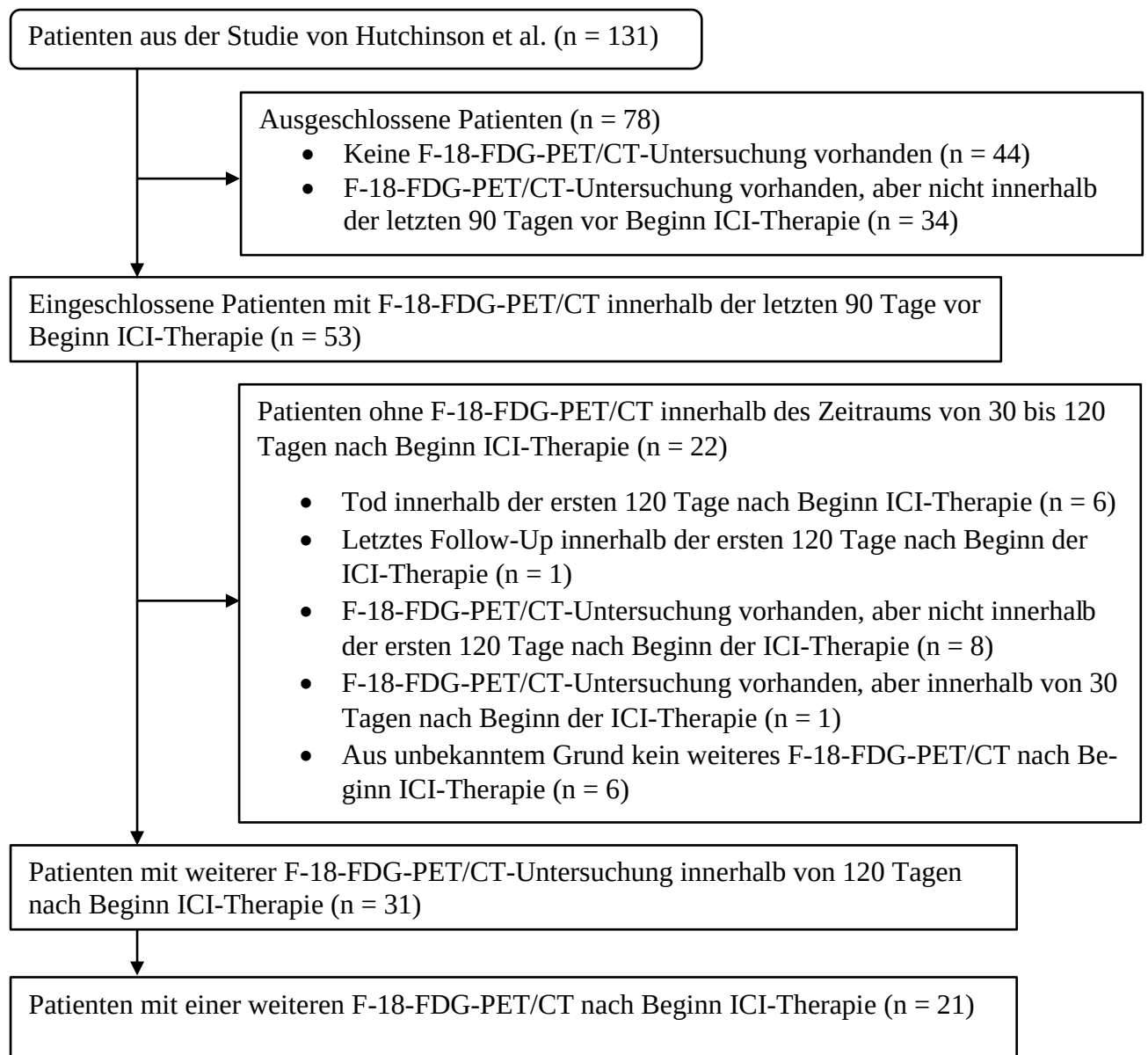


Abbildung 7: Flussdiagramm zur Patientenselektion

Die Gruppe mit kombinierter Therapie setzte sich zusammen aus 14 Frauen und 21 Männern mit einem mittleren Alter von 59 ± 14 Jahren (Spannweite 22 – 83 Jahre) bei Beginn der Immuntherapie, die Gruppe mit Monotherapie bestand aus zwei Frauen und 16 Männern mit einem mittleren Alter von 66 ± 9 Jahren (Spannweite 50 – 82 Jahre) bei Beginn der Immuntherapie. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up waren insgesamt 15 (26 %; kombinierte Therapie, n = 11 (31 %); Monotherapie, n = 4 (22 %)) Patienten gestorben und das mediane Überleben wurde somit nicht erreicht. Die mediane Follow-Up-Zeit für das gesamte Patientenkollektiv betrug 671 Tage, beziehungsweise 746 Tage für die Gruppe mit kombinierter Therapie und 530 Tage für die Gruppe mit Monotherapie.

3.1.1 Therapieansprechen

Von insgesamt 31 Patienten waren genug Aufnahmen vorhanden, um den Therapieverlauf beurteilen zu können. Davon stammten 21 Patienten aus der Gruppe mit kombinierter Therapie und zehn aus der Gruppe mit Monotherapie. Es zeigten insgesamt 23 (74 %) Patienten ein Therapieansprechen, sechs Patienten (19 %) einen Progress und zwei (7 %) Patienten eine Pseudoprogression. In der Gruppe mit kombinierter Therapie sprachen 18 (86 %) Patienten auf die ICI-Therapie an, zwei (10 %) Patienten erlitten einen Progress und ein (5 %) Patient zeigte eine Pseudoprogression. In der Gruppe mit Monotherapie hatten fünf (50 %) Patienten ein Therapieansprechen, vier (40 %) Patienten eine Progression und ein (10 %) Patient eine Pseudoprogression.

3.1.2 Laborparameter

Die vor Beginn der ICI-Therapie bestimmten Mittelwerte für die LDH lagen bei 252 ± 112 U/l (Spannbreite 133 – 553 U/l) und für S-100 bei $0,39 \pm 0,93$ µg/l (Spannbreite 0,03 – 4,7 µg). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Werteverteilung der einzelnen Parameter aus dem Immunmonitoring.

Immunmonitoringparameter [Einheit]	Mittelwert $\pm$ SD	Spannbreite
Leukozytenzahl [1/nl]	$8,6 \pm 6,0$	3 - 39
Anteil CD4 ⁺ Tem [%]	15 ± 12	3 - 49
Monozytenanteil [%]	$8,7 \pm 3,4$	1 - 20
Anteil CD14 ⁺ Monozyten [%]	79 ± 8	56 - 94
Anteil CD14 ^{high} CD6 [–] Monozyten [%]	36 ± 17	9 - 74
Anteil CD14 ^{high} CD6 ⁺ Monozyten [%]	55 ± 19	14 - 83
Anteil CD14 ^{low} CD6 ⁺ Monozyten [%]	8 ± 3	3 - 15

Tabelle 1: Übersicht über die Werteverteilung der Parameter aus dem Immunmonitoring

3.1.3 Häufigkeit von irAEs

Es entwickelten 11 (23 %) Patienten eine Hepatitis, davon 10 (35 %) in der Gruppe mit kombinierter Therapie und einer (10 %) in der Gruppe mit Monotherapie. Elf (23 %) Patienten entwickelten eine Colitis, zehn (35 %) davon aus der Gruppe mit kombinierter Therapie und einer (10 %) davon aus der Gruppe mit Monotherapie. Außerdem entwickelten insgesamt 13 (28 %) Patienten eine Thyreoiditis, wovon alle 13 (45 %) eine kombinierte Therapie erhalten hatten.

Die Untergruppe mit kombinierter Therapie unterschied sich in ihrer Zusammensetzung nicht signifikant von der Gruppe mit Monotherapie, wenngleich die Signifikanzschwelle oft nur knapp verfehlt wurde. So waren in der Gruppe mit kombinierter Therapie 40 % der Patienten weiblich, wohingegen nur 11 % der Patienten mit Monotherapie weiblich waren. Dieser Unterschied war mit $p = 0,056$ knapp nicht signifikant. Auch war die Gruppe, welche mit Monotherapie behandelt wurde, älter als die Gruppe mit kombinierter Therapie, auch wenn dieser Unterschied mit $p = 0,080$ knapp nicht signifikant war. Im weiteren Verlauf konnte beobachtet werden, dass Hepatitis, Colitis und Thyreoiditis als die drei hier analysierten Arten an irAE signifikant häufiger in der Gruppe mit kombinierter Therapie auftraten (Hepatitis, $p = 0,031$; Colitis, $p = 0,031$; Thyreoiditis, $p < 0,001$).

3.1.4 Ergebnisse der Überlebensanalysen

Beim Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den Gruppen mit kombinierter Therapie und der Gruppe mit Monotherapie fiel auf, dass Patienten mit kombinierter Therapie mit im Median 979 Tagen tendenziell länger überleben als Patienten mit Monotherapie, bei welchen die geschätzte mediane Überlebenszeit 834 Tage beträgt. Mit $p = 0,405$ war dieser Unterschied aber nicht signifikant. Abbildung 8 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

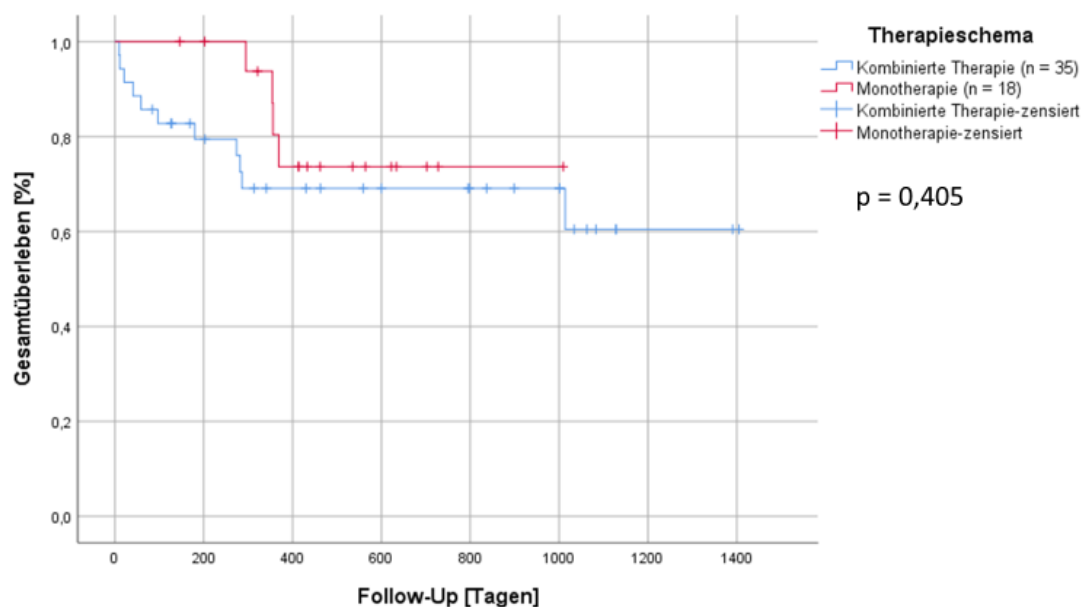


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben stratifiziert nach Therapieschema; medianes Überleben der Patienten mit kombinierter Therapie: 979 Tage; medianes Überleben der Patienten mit Monotherapie: 834 Tage

3.2 Messergebnisse der F-18-FDG-PET/CT-Untersuchungen

Das anhand der letzten F-18-FDG-PET/CT-Aufnahme vor Beginn der ICI-Therapie bestimmte mittlere $tMTV_0$ betrug $16 \pm 39 \text{ cm}^3$ (Median $1,1 \text{ cm}^3$; Spannbreite $0 - 197 \text{ cm}^3$) für die gesamte

Kohorte, beziehungsweise $19 \pm 36 \text{ cm}^3$ (Median $3,2 \text{ cm}^3$; Spannbreite 0 - 183 cm^3) in der Gruppe mit kombinierter Therapie und $12 \pm 46 \text{ cm}^3$ (Median 0 cm^3 ; Spannbreite 0 - 197 cm^3) in der Gruppe mit Monotherapie.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Mittelwerte der maximalen und mittleren SUR-Werte verschiedener Organe und Gewebe in der letzten F-18-FDG-PET/CT vor Beginn der ICI-Therapie in der gesamten Studienpopulation.

Organ/Gewebe	SUR _{max}	SUR _{mean}
Leber	$1,86 \pm 0,32$	$1,31 \pm 0,20$
Milz	$1,58 \pm 0,30$	$1,11 \pm 0,21$
Knochenmark	$1,59 \pm 0,43$	$1,11 \pm 0,33$
Muskulatur	$0,51 \pm 0,14$	$0,33 \pm 0,08$
Schilddrüse	$1,13 \pm 0,29$	$0,96 \pm 0,30$
Dickdarm	$1,20 \pm 0,95$	$0,96 \pm 0,48$
Magen	$1,92 \pm 0,46$	$1,30 \pm 0,31$
Hypophyse*	$1,61 \pm 0,42$	$1,49 \pm 0,40$
Fettgewebe	$0,30 \pm 0,12$	$0,21 \pm 0,1$

*Tabelle 2: Mittelwert und Standardabweichung der SUR-Maxima und SUR Mittelwerte verschiedener Organe und Gewebe in der gesamten Kohorte (n=53) bei der F-18-FDG-PET/CT-Aufnahme vor Beginn der ICI-Therapie; SUR_{max}: maximale SUR; SUR_{mean}: mittlere SUR; *Ein Patient ohne Messung der Hypophyse*

Tabelle 3 zeigt den Vergleich der maximalen SUR-Werte zwischen der Gruppe mit kombinierter Therapie und der Gruppe mit Monotherapie. Die Ausgewogenheit zwischen den beiden Gruppen wurde mittels t-Test überprüft. Dabei fiel auf, dass die maximale SUR der Leber in der Gruppe mit Monotherapie bereits vor Einleitung der Behandlung signifikant höher war, als in der Gruppe mit kombinierter Therapie.

Organ/ Gewebe	SUR _{max}		Signifikanz (p-Wert)
	Kombinierte Therapie (n = 35)	Monotherapie (n = 18)	
Leber	1,78 ± 0,30	2,00 ± 0,30	0,017
Milz	1,61 ± 0,32	1,50 ± 0,23	0,191
Knochenmark	1,65 ± 0,44	1,48 ± 0,39	0,159
Muskulatur	0,50 ± 0,16	0,52 ± 0,11	0,742
Schilddrüse	1,14 ± 0,29	1,12 ± 0,31	0,786
Dickdarm	1,84 ± 0,70	2,19 ± 1,30	0,296
Magen	1,91 ± 0,42	1,93 ± 0,56	0,905
Hypophyse	1,66 ± 0,43*	1,53 ± 0,41	0,304
Fettgewebe	0,31 ± 0,13	0,29 ± 0,09	0,525

Tabelle 3: Überblick über die mittleren SUR-Maxima der verschiedenen Organe und Gewebe bei der F-18-FDG-PET/CT-Aufnahme vor Beginn der ICI-Therapie, aufgeteilt auf die Patienten mit kombinierter Therapie und den Patienten mit Monotherapie; *Ein Patient ohne Messung der Hypophyse

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die mittleren SUR-Werte der letzten Aufnahme vor Beginn der ICI-Therapie in der Gruppe mit kombinierter Therapie und in der Gruppe mit Monotherapie. Zwischen den beiden Gruppen bestanden im t-Test keine signifikanten Unterschiede bei der F-18-FDG-Aufnahme in die verschiedenen Organe

Organ/ Gewebe	SUR _{mean}		Signifikanz (p-Wert)
	Kombinierte Therapie (n = 35)	Monotherapie (n = 18)	
Leber	1,30 ± 0,20	1,34 ± 0,19	0,416
Milz	1,13 ± 0,21	1,06 ± 0,19	0,191
Knochenmark	1,16 ± 0,33	1,00 ± 0,29	0,085
Muskulatur	0,33 ± 0,08	0,32 ± 0,07	0,693
Schilddrüse	0,97 ± 0,32	0,92 ± 0,28	0,518
Dickdarm	0,85 ± 0,31	1,08 ± 0,69	0,187
Magen	1,26 ± 0,21	1,36 ± 0,44	0,302
Hypophyse	1,50 ± 0,41*	1,46 ± 0,39	0,709
Fettgewebe	0,22 ± 0,11	0,20 ± 0,08	0,488

Tabelle 4: Überblick über die mittleren SUR-Mittelwerte der einzelnen Organe und Gewebe bei der F-18-FDG-PET/CT-Aufnahme vor Beginn der Immuntherapie für Patienten mit kombinierter Therapie und mit Monotherapie; *Ein Patient ohne Messung der Hypophyse

Das mittlere tMTV₁ betrug für das gesamte Kollektiv $16 \pm 32 \text{ cm}^3$ (Median 0 cm^3 ; Spannbreite $0 - 125 \text{ cm}^3$), beziehungsweise $13 \pm 28 \text{ cm}^3$ (Median 0 cm^3 ; Spannbreite $0 - 117 \text{ cm}^3$) in der Gruppe mit kombinierter Therapie und $22 \pm 39 \text{ cm}^3$ (Median 7 cm^3 ; Spannbreite $0 - 125 \text{ cm}^3$) in der Gruppe mit Monotherapie.

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die mittleren SUR-Maxima und mittleren SUR-Mittelwerte der einzelnen Organe und Gewebe für die gesamte Studienpopulation in der ersten F-18-FDG-PET/CT nach Beginn der ICI-Therapie, sofern diese in den ersten 120 Tagen, mindestens aber 30 Tage nach Beginn der Immuntherapie erfolgte.

Organ/Gewebe	SUR _{max}	SUR _{mean}
Leber	$2,15 \pm 0,98$	$1,41 \pm 0,76$
Milz	$1,76 \pm 0,80$	$1,27 \pm 0,60$
Knochenmark	$1,89 \pm 0,91$	$1,30 \pm 0,76$
Muskulatur	$0,57 \pm 0,24$	$0,36 \pm 0,15$
Schilddrüse	$1,55 \pm 1,00$	$1,34 \pm 0,88$
Dickdarm	$3,16 \pm 2,40$	$1,49 \pm 1,24$
Magen	$2,22 \pm 1,45$	$1,54 \pm 0,91$
Hypophyse	$2,13 \pm 1,83$	$1,91 \pm 1,38$
Fettgewebe	$0,33 \pm 0,18$	$0,24 \pm 0,15$

Tabelle 5: maximale und mittlere SUR der verschiedenen Organe und Gewebe in der gesamten Kohorte (n=32) bei der ersten Aufnahme nach Beginn der ICI-Therapie; SUR_{max}: maximale SUR; SUR_{mean}: mittlere SUR

Tabelle 6 zeigt den Vergleich zwischen den maximalen SUR-Werten der Gruppe mit kombinierter Therapie und der Gruppe mit Monotherapie bei der ersten Aufnahme nach Beginn der ICI-Therapie. Es zeigte sich im t-Test ein signifikant höheres maximales SUR der Schilddrüse in der Gruppe mit kombinierter Therapie.

Organ/ Gewebe	SUR _{max}		Signifikanz (p-Wert)
	Kombinierte Therapie (n = 21)	Monotherapie (n = 10)	
Leber	2,13 ± 1,04	2,19 ± 0,89	0,883
Milz	1,86 ± 0,94	1,54 ± 0,25	0,309
Knochenmark	2,02 ± 1,05	1,60 ± 0,42	0,223
Muskulatur	0,58 ± 0,24	0,54 ± 0,26	0,668
Schilddrüse	1,81 ± 1,10	1,01 ± 0,39	0,006
Dickdarm	3,51 ± 2,51	2,43 ± 2,09	0,249
Magen	2,39 ± 1,67	1,87 ± 0,73	0,357
Hypophyse	2,37 ± 2,18	1,64 ± 0,49	0,310
Fettgewebe	0,33 ± 0,19	0,31 ± 0,15	0,740

Tabelle 6: Überblick über die maximale SUR der verschiedenen Organe und Gewebe bei der ersten Aufnahme nach Beginn der ICI-Therapie für Patienten mit kombinierter Therapie und mit Monotherapie

Tabelle 7 gibt zudem einen Überblick über die mittleren organbezogenen SUR-Mittelwerte der ersten Aufnahme nach Beginn der ICI-Therapie bei der Gruppe mit kombinierter Therapie und der Gruppe mit Monotherapie. Auch das mittlere SUR der Schilddrüse war in der Gruppe mit kombinierter Therapie signifikant höher als in der Gruppe mit Monotherapie.

Organ/ Gewebe	SUR _{mean}		Signifikanz (p-Wert)
	Kombinierte Therapie (n = 21)	Monotherapie (n = 10)	
Leber	1,41 ± 0,81	1,40 ± 0,69	0,962
Milz	1,36 ± 0,70	1,08 ± 0,20	0,234
Knochenmark	1,44 ± 0,87	1,03 ± 0,35	0,167
Muskulatur	0,37 ± 0,15	0,33 ± 0,15	0,522
Schilddrüse	1,59 ± 0,95	0,83 ± 0,36	0,003
Dickdarm	1,58 ± 1,25	1,30 ± 1,26	0,565
Magen	1,65 ± 1,05	1,29 ± 0,46	0,309
Hypophyse	2,11 ± 1,62	1,48 ± 0,48	0,243
Fettgewebe	0,24 ± 0,15	0,22 ± 0,15	0,698

Tabelle 7: Überblick über die mittleren SUR-Werte der einzelnen Organe und Gewebe bei der ersten Aufnahme nach Beginn der Immuntherapie, aufgeteilt auf die Patienten mit kombinierter Therapie und den Patienten mit Monotherapie

Das mittlere tMTV₂ betrug im Mittel $10 \pm 24 \text{ cm}^3$ (Median 0 cm^3 ; Spannweite $0 - 106 \text{ cm}^3$). In der Gruppe mit kombinierter Therapie lag das tMTV₂ durchschnittlich bei $13 \pm 27 \text{ cm}^3$ (Median 1 cm^3 ; Spannweite $0 - 106 \text{ cm}^3$) und in der Gruppe mit Monotherapie bei durchschnittlich $1 \pm 2 \text{ cm}^3$ (Median 0 cm^3 ; Spannweite $0 - 5 \text{ cm}^3$).

3.3 Analyse der Serum-Parameter und deren Korrelation mit dem tMTV

Es konnte mit $p < 0,001$ eine gute Korrelation zwischen der LDH und dem tMTV₀ beobachtet werden ($r = 0,622$). Ebenfalls signifikant war eine mäßige Korrelation zwischen dem Tumormarker S-100 und dem tMTV₀ ($p = 0,011$; $r = 0,439$). Zwischen der LDH und S-100 wurde mit $p = 0,130$ kein signifikanter Zusammenhang gefunden ($r = 0,269$).

3.4 Ergebnisse der Überlebensanalyse

3.4.1 tMTV und Überleben

Verglich man bei der ersten Aufnahme nach Beginn der ICI-Therapie die Gruppe mit einem Rückgang oder stabilem Verhalten des tMTV im Vergleich zur Voruntersuchung, mit der Gruppe, welche einen Anstieg des tMTV im Vergleich zur Voraufnahme aufweist, konnte man beobachten, dass die Patienten, deren tMTV zunahm, signifikant kürzer überlebten, als Patienten deren tMTV abnahm oder stabil blieb ($p = 0,009$). Die geschätzte mediane Überlebenszeit für Patienten mit stabilem oder regredienten tMTV lag bei 1254 Tagen und bei 615 Tagen für die Patienten deren tMTV zunahm. Abbildung 8 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven hierzu.

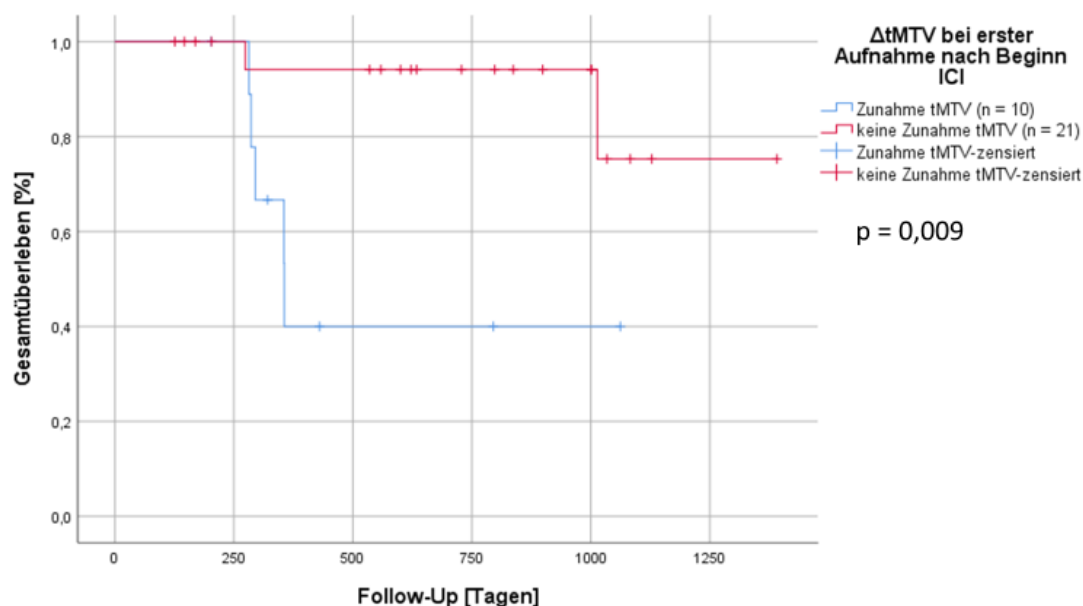


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben stratifiziert nach Zunahme des tMTV im Vergleich zur Voruntersuchung bei der ersten Aufnahme nach Beginn der ICI-Therapie; medianes Überleben der Patienten mit Zunahme des tMTV: 615 Tage; medianes Überleben der Patienten mit regredienten oder stabilen tMTV: 1254 Tage

Wiederholte man vorangegangenen Vergleich und nahm die Patienten mit Pseudoprogression aus der Gruppe mit einem Anstieg des tMTV heraus, so ließ sich ein mit $p < 0,001$ ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit beobachten. Die geschätzte mediane Überlebenszeit beträgt 1273 Tage für die Patienten mit stabilem oder regredienten tMTV, 315 Tage für die Patienten mit progredienten tMTV und 575 Tage für die Patienten mit Pseudoprogression. Abbildung 10 zeigt die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven.

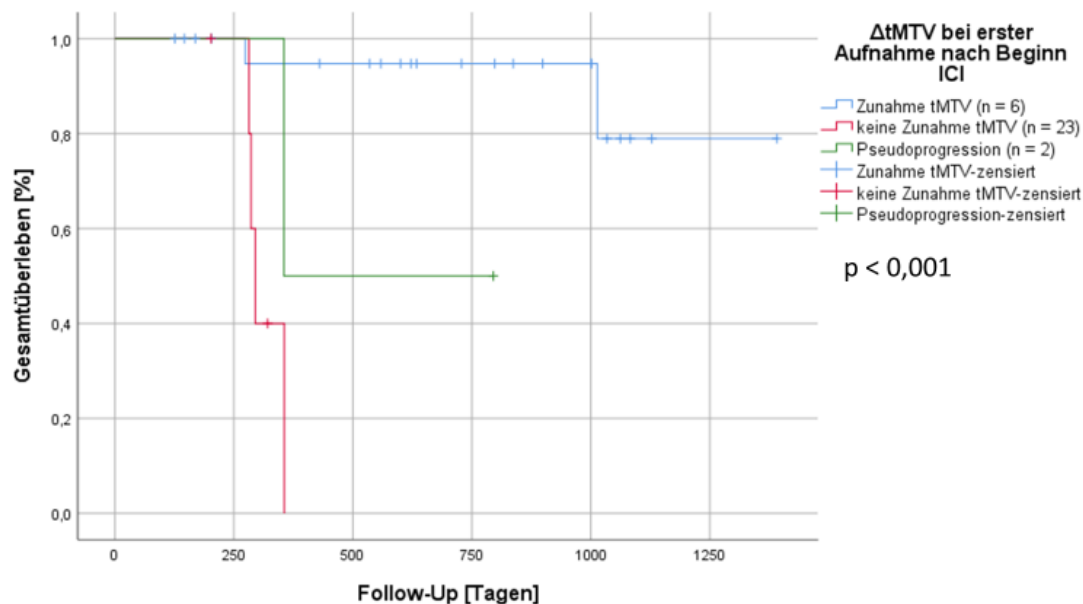


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben stratifiziert nach Zunahme des tMTV im Vergleich zur Voruntersuchung in der ersten Aufnahme nach Beginn der ICI-Therapie mit Pseudoprogression als eigener Gruppe; medianes Überleben der Patienten mit Zunahme des tMTV: 315 Tage; medianes Überleben der Patienten mit regredienten oder stabilen tMTV: 1273 Tage; medianes Überleben der Patienten mit Pseudoprogression: 575 Tage

Nahm das tMTV nach Beginn der ICI-Therapie zu, so sprach der jeweilige Patient nicht auf die Therapie an. Nahm das tMTV hingegen ab oder blieb stabil, so profitierte der Patient von der ICI-Therapie. Es lässt sich somit sagen, dass bei den beiden vorangegangenen Tests letztlich überprüft wurde, ob Patienten, welche auf die ICI-Therapie ansprachen, länger Überleben als Patienten, die nicht auf die ICI-Therapie ansprachen. Nachdem Pseudoprogression als eine Sonderform des Therapieansprechens zu betrachten ist, kann man die Patienten mit Pseudoprogression der Gruppe mit Therapieansprechen zuordnen. Wiederholte man die vorangegangenen Tests mit dieser neuen Einteilung, so ließ sich mit $p < 0,001$ erneut ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit zugunsten der Patienten mit Therapieansprechen beobachten. Bei Patienten mit Therapieansprechen betrug die geschätzte Überlebenszeit 1232 Tage, wohingegen sie in der Gruppe ohne Therapieansprechen bei 315 Tagen lag. Abbildung 11 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

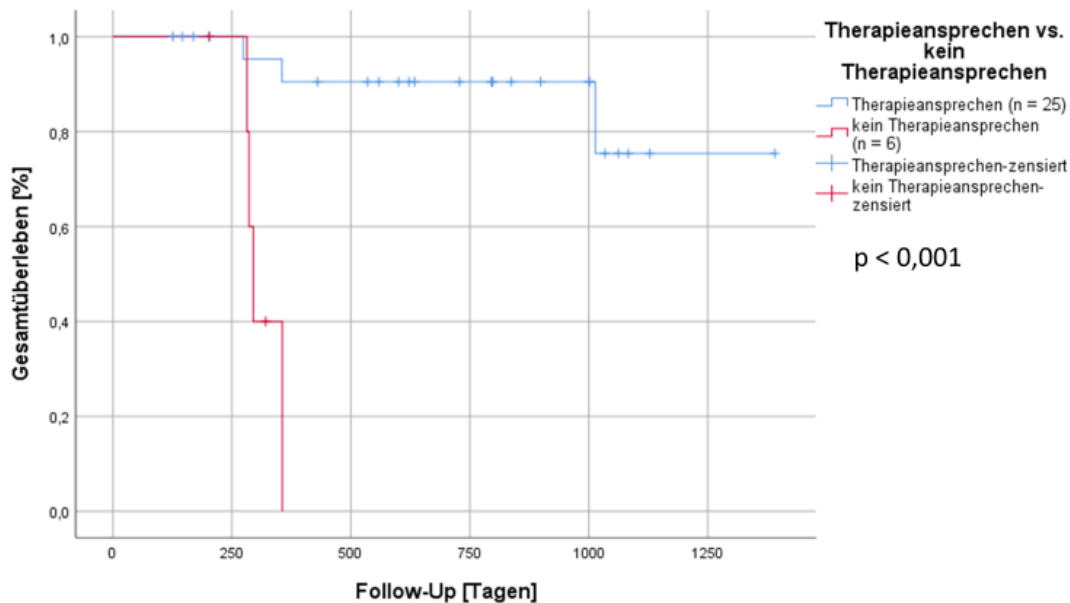


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben stratifiziert nach Ansprechen auf die ICI-Therapie; medianes Überleben der Patienten mit Therapieansprechen: 1232 Tage; medianes Überleben der Patienten ohne Therapieansprechen: 315 Tage

Als nächstes wurde analysiert, ob eine signifikante Korrelation zwischen $tMTV_0$ und der Überlebenszeit besteht. Dabei konnte mit $p = 0,057$ festgestellt werden, dass Patienten deren $tMTV_0$ niedriger oder gleich dem Median von $1,1 \text{ cm}^3$ war, ein mit 1124 Tagen tendenziell längeres Überleben zeigten, als Patienten, deren $tMTV_0$ höher als der Medianwert war, welche nur 868 Tage überleben. Abbildung 12 zeigt die Kaplan-Meier Kurven hierzu.

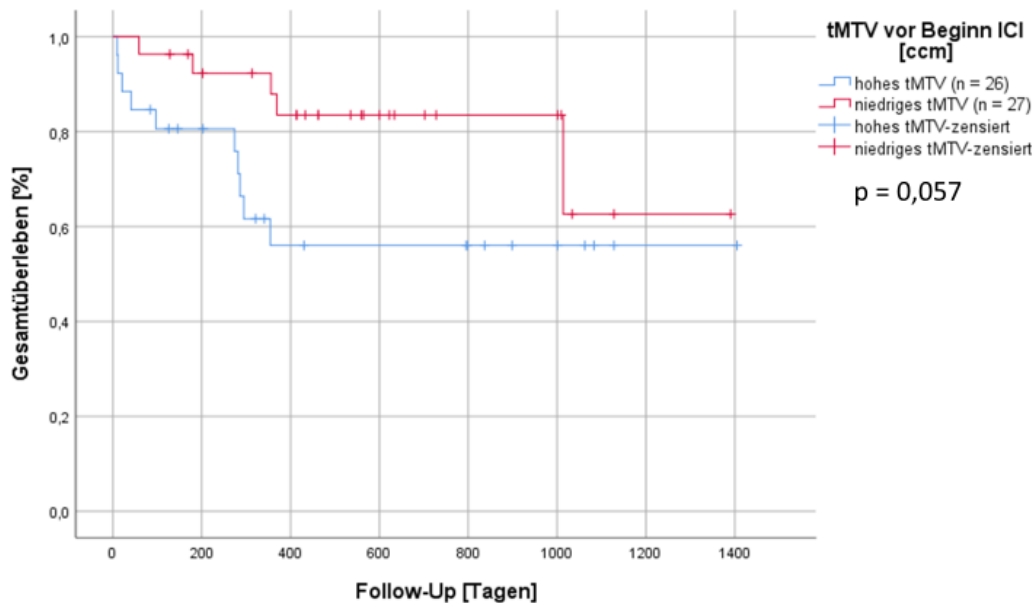


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben stratifiziert nach tMTV vor Beginn der ICI-Therapie; medianes Überleben der Patienten mit hohem tMTV: 868 Tage; medianes Überleben der Patienten mit niedrigem tMTV: 1124 Tage

In der ersten Aufnahme nach Beginn der ICI-Therapie ließ sich die oben beschriebene Tendenz erneut beobachten, wenngleich mit $p = 0,064$ die Signifikanzschwelle erneut verfehlt wurde. Für Patienten mit niedrigem $tMTV_1$ lag die Überlebenszeit bei 1229 Tagen und bei 714 Tagen für Patienten mit hohem $tMTV_1$. Das mediane $tMTV_1$, anhand dessen die Dichotomisierung erfolgte, lag bei 0 cm^3 . Abbildung 12 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

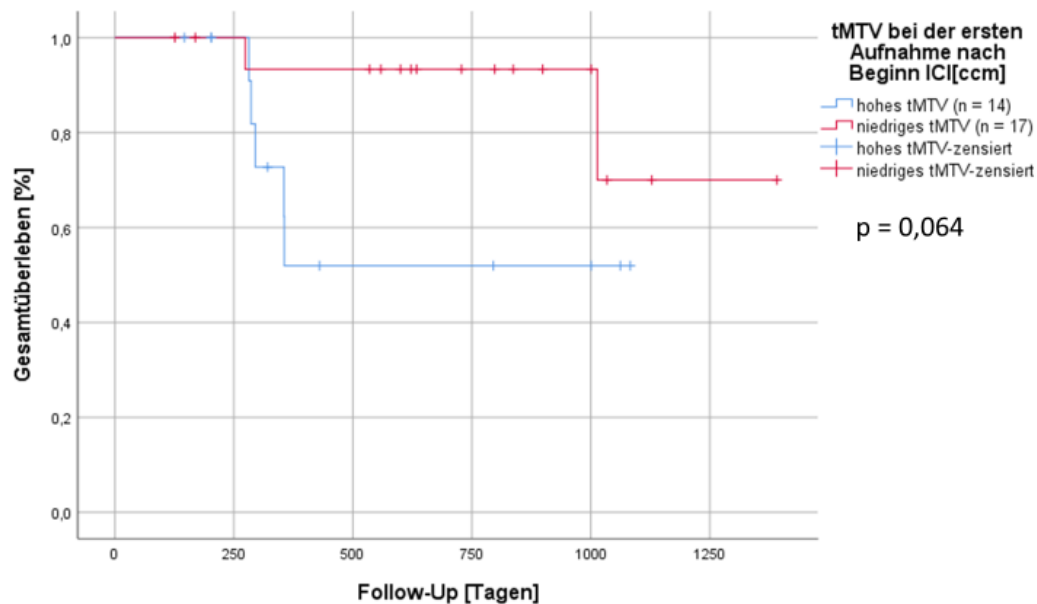


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, stratifiziert nach $tMTV$ bei der ersten Aufnahme nach Beginn der Immuntherapie; medianes Überleben der Patienten mit hohem $tMTV$: 714 Tage; medianes Überleben der Patienten mit niedrigem $tMTV$: 1229 Tage

Bei der Überprüfung, ob das $tMTV_2$ mit dem Gesamtüberleben korreliert, ließ sich mit $p = 0,231$ kein signifikanter Zusammenhang erkennen. Das mediane $tMTV_2$ lag auch hier bei 0 cm^3 . Die mediane Überlebenszeit betrug bei Patienten mit hohem $tMTV_2$ 783 Tage und 1218 Tage bei Patienten mit niedrigem $tMTV_2$. Abbildung 12 zeigt die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven.

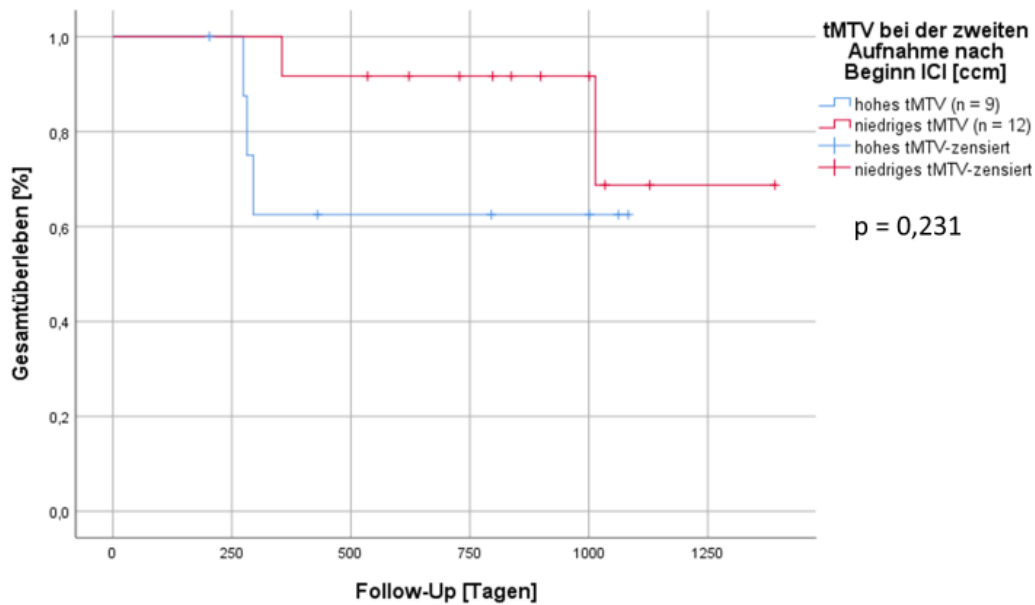


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, stratifiziert nach tMTV bei der zweiten Aufnahme nach Beginn der Immuntherapie; medianes Überleben der Patienten mit hohem tMTV: 783 Tage; medianes Überleben der Patienten mit niedrigem tMTV: 1218 Tage

3.4.2 SUR₀ und Überleben

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den SUR-Werten vor Beginn der ICI-Therapie und dem Gesamtüberleben festgestellt werden. Die Analyse erfolgte mittels log-rank-Test, für den die Patienten anhand des Medians des organ- oder gewebespezifischen maximalen und mittleren SUR dichotomisiert wurden. Tabelle 8 gibt Auskunft über die Signifikanzen der Korrelationen zwischen den maximalen SUR-Werten und dem Gesamtüberleben sowie den Medianen der maximalen SUR-Werte, anhand derer die Dichotomisierung durchgeführt wurde.

Organ/Gewebe	Median SUR _{max}	Signifikanz (p-Wert)
Leber	1,8	0,731
Milz	1,6	0,950
Knochenmark	1,5	0,373
Muskulatur	0,5	0,792
Schilddrüse	1,1	0,880
Dickdarm	1,7	0,218
Magen	1,8	0,253
Hypophyse*	1,5	0,604
Fettgewebe	0,3	0,610

Tabelle 8: Mediane SUR-Maxima bei der letzten Aufnahme vor Beginn der ICI-Therapie sowie p-Werte der Korrelation zwischen den maximalen SUR-Werten und dem Gesamtüberleben; SUR_{max}: maximale SUR; *Ein Patient ohne Messung der Hypophyse

Tabelle 9 zeigt die Signifikanzen der Korrelation zwischen den mittleren SUR-Werten der einzelnen Organe und dem Gesamtüberleben sowie die Mediane der mittleren SUR-Werte, anhand welcher die Patienten dichotomisiert wurden.

Organ/Gewebe	Median SUR _{mean}	Signifikanz (p-Wert)
Leber	1,3	0,656
Milz	1,1	0,560
Knochenmark	1,1	0,920
Muskulatur	0,3	0,892
Schilddrüse	0,9	0,624
Dickdarm	0,8	0,186
Magen	1,2	0,540
Hypophyse*	1,4	0,950
Fettgewebe	0,2	0,682

Tabelle 9: Mediane der mittleren SUR-Werte bei der letzten Aufnahme vor Beginn der ICI-Therapie sowie p-Werte der Korrelation zwischen den mittleren SUR-Werten und dem Gesamtüberleben; SUR_{mean}: mittlere SUR; *Ein Patient ohne Messung der Hypophyse

3.5 Vorhersage von irAE

3.5.1 SUR und Hepatitis

Bei der Überprüfung, ob die SUR-Werte der letzten Aufnahme vor Beginn der ICI-Therapie mit dem Auftreten von autoimmunvermittelter Hepatitis korrelieren, konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Mittelwerte der maximalen SUR der einzelnen Organe bei den Patienten, die eine Hepatitis

entwickelten, und bei den Patienten, die keine Hepatitis entwickelten. Außerdem sind die Signifikanzen der Korrelationen der jeweiligen SUR-Werte mit dem Auftreten von autoimmunvermittelter Hepatitis aufgeführt.

Organ/ Gewebe	SUR _{max}		Signifikanz (p-Wert)
	Hepatitis	Keine Hepatitis	
Leber	1,85 ± 0,34	1,89 ± 0,30	0,716
Milz	1,58 ± 0,20	1,57 ± 0,32	0,892
Knochenmark	1,48 ± 0,37	1,60 ± 0,46	0,442
Muskulatur	0,47 ± 0,20	0,51 ± 0,13	0,478
Schilddrüse	1,07 ± 0,29	1,13 ± 0,28	0,582
Dickdarm	1,93 ± 0,74	2,02 ± 1,09	0,786
Magen	1,89 ± 0,36	1,91 ± 0,46	0,922
Hypophyse*	1,59 ± 0,39	1,62 ± 0,41	0,836
Fettgewebe	0,30 ± 0,13	0,29 ± 0,10	0,749

Tabelle 10: Durchschnitte der maximalen SUR-Werte bei Patienten mit Hepatitis und ohne Hepatitis sowie p-Werte für die Korrelation der maximalen SUR-Werte mit dem Auftreten von autoimmunvermittelter Hepatitis; *Ein Patient ohne Messung der Hypophyse

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Mittelwerte der mittleren SUR-Werte, aufgeteilt nach dem Auftreten von autoimmunvermittelter Hepatitis sowie die Signifikanzen der Korrelation mit dem Auftreten von Hepatitis.

Organ/ Gewebe	SUR _{mean}		Signifikanz (p-Wert)
	Hepatitis	Keine Hepatitis	
Leber	1,35 ± 0,23	1,30 ± 0,19	0,514
Milz	1,16 ± 0,19	1,07 ± 0,21	0,256
Knochenmark	1,04 ± 0,29	1,09 ± 0,33	0,608
Muskulatur	0,31 ± 0,08	0,32 ± 0,07	0,588
Schilddrüse	0,97 ± 0,37	0,93 ± 0,26	0,689
Dickdarm	0,92 ± 0,32	0,96 ± 0,56	0,833
Magen	1,32 ± 0,21	1,30 ± 0,34	0,870
Hypophyse*	1,43 ± 0,42	1,52 ± 0,37	0,537
Fettgewebe	0,22 ± 0,09	0,20 ± 0,08	0,474

Tabelle 11: Durchschnitte der mittleren SUR-Werte bei Patienten mit Hepatitis und ohne Hepatitis sowie p-Werte für die Korrelation der mittleren SUR-Werte mit dem Auftreten von autoimmunvermittelter Hepatitis; *Ein Patient ohne Messung der Hypophyse

3.5.2 SUR und Colitis

Sowohl die maximale als auch die mittlere F-18-FDG-Anreicherung im Knochenmark war bei Patienten, die eine autoimmunvermittelte Colitis entwickelten, signifikant höher als bei Patienten, die keine Colitis entwickelten. Bei den restlichen SUR-Werten bestand hingegen keine signifikante Korrelation mit dem Auftreten von Colitis. Tabelle 12 gibt Auskunft über die Mittelwerte der maximalen SUR-Werte, unterteilt nach dem Auftreten von autoimmunvermittelter Colitis. Zudem wird der p-Wert für die Korrelation mit dem Auftreten von Colitis angegeben.

Organ/ Gewebe	SUR _{max}		Signifikanz (p-Wert)
	Colitis	Keine Colitis	
Leber	1,84 ± 0,33	1,89 ± 0,31	0,636
Milz	1,61 ± 0,28	1,56 ± 0,30	0,630
Knochenmark	1,82 ± 0,50	1,49 ± 0,39	0,029
Muskulatur	0,55 ± 0,19	0,49 ± 0,13	0,235
Schilddrüse	1,12 ± 0,25	1,11 ± 0,29	0,948
Dickdarm	1,93 ± 0,91	2,02 ± 1,05	0,786
Magen	1,84 ± 0,32	1,92 ± 0,47	0,568
Hypophyse*	1,57 ± 0,33	1,63 ± 0,43	0,703
Fettgewebe	0,33 ± 0,16	0,28 ± 0,08	0,363

Tabelle 12: Durchschnitte der maximalen SUR-Werte bei Patienten mit Colitis und ohne Colitis sowie p-Werte für die Korrelation der maximalen SUR-Werte mit dem Auftreten von autoimmunvermittelter Colitis; *Ein Patient ohne Messung der Hypophyse

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Mittelwerte der organbezogenen SUR-Mittelwerte, sowohl für die Gruppe, die eine autoimmunvermittelte Colitis entwickelt hat, als auch für die Gruppe die keine Colitis entwickelt hat. Außerdem sind die Signifikanzen der Korrelation mit dem Auftreten von Colitis aufgeführt.

Organ/ Gewebe	SUR _{mean}		Signifikanz (p-Wert)
	Colitis	Keine Colitis	
Leber	1,30 ± 0,24	1,32 ± 0,18	0,833
Milz	1,14 ± 0,18	1,08 ± 0,21	0,427
Knochenmark	1,29 ± 0,38	1,01 ± 0,27	0,010
Muskulatur	0,32 ± 0,09	0,32 ± 0,07	0,928
Schilddrüse	0,93 ± 0,23	0,94 ± 0,30	0,939
Dickdarm	0,87 ± 0,41	0,97 ± 0,54	0,584
Magen	1,25 ± 0,19	1,32 ± 0,34	0,480
Hypophyse*	1,47 ± 0,31	1,50 ± 0,40	0,811
Fettgewebe	0,22 ± 0,11	0,20 ± 0,08	0,474

Tabelle 13: Durchschnitte der mittleren SUR-Werte bei Patienten mit Colitis und ohne Colitis sowie p-Werte für die Korrelation der mittleren SUR-Werte mit dem Auftreten von autoimmunvermittelter Colitis; *Ein Patient ohne Messung der Hypophyse

Abbildung 15 veranschaulicht mittels eines Boxplots den Zusammenhang zwischen maximaler und mittlerer SUR des Knochenmarks und dem Auftreten von autoimmunvermittelter Colitis.

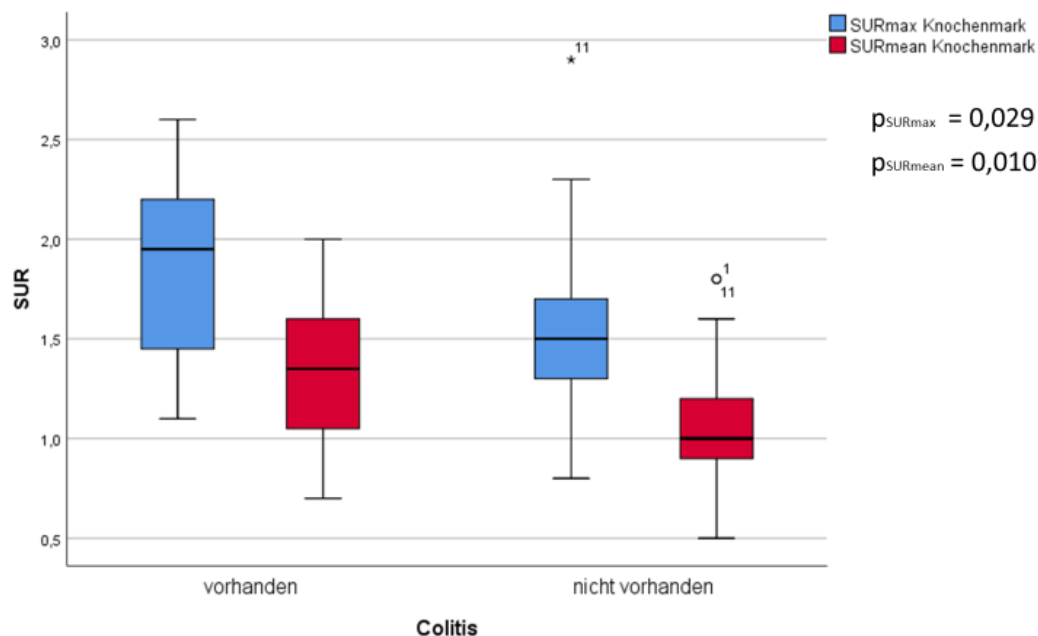


Abbildung 15: Boxplot zur maximalen und mittleren SUR, aufgeteilt nach dem Auftreten einer Colitis; SURmax: maximale SUR; SURmean: mittlere SUR

3.5.3 Vergleich der F-18-FDG-Anreicherung im Knochenmark mit Immunmonitoring-Markern

Bei der Analyse, ob ein Zusammenhang zwischen der SUR des Knochenmarks und den Parametern des Immunmonitorings besteht, konnte festgestellt werden, dass der Anteil an

Monozyten an der gesamten Leukozytenpopulation mit der mittleren SUR des Knochenmarks korreliert. Ebenfalls konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Anteil der CD14-positiven Monozyten an der gesamten Monozytenpopulation und der mittleren SUR des Knochenmarks festgestellt werden. Eine signifikante Korrelation zwischen den restlichen Parametern aus dem Immunmonitoring und der mittleren SUR des Knochenmarks sowie zwischen den Parametern aus dem Immunmonitoring und der maximalen SUR des Knochenmarks konnte nicht gefunden werden. Tabelle 14 gibt Auskunft über Signifikanzen der einzelnen Korrelationen.

Immunmonitoringparameter	SUR _{max} Knochenmark	SUR _{mean} Knochenmark
Leukozytenzahl	0,228	0,080
Anteil CD4 ⁺ Tem	0,802	0,419
Monozytenanteil	0,365	0,031
Anteil CD14 ⁺ Monozyten	0,181	0,011
Anteil CD14 ^{high} CD6 ⁻ -Monozyten	0,285	0,249
Anteil CD14 ^{high} CD6 ⁺ -Monozyten	0,262	0,337
Anteil CD14 ^{low} CD6 ⁺ -Monozyten	0,679	0,382

Tabelle 14: p-Werte der Korrelationen zwischen den verschiedenen Parametern des Immunmonitoring und der maximalen und mittleren SUR-Werte des Knochenmarks; SUR_{max}: maximale SUR; SUR_{mean}: mittlere SUR

In Abbildung 16 und Abbildung 17 sind die signifikanten Zusammenhänge zwischen F-18-FDG-Anreicherung im Knochenmark und den Parametern aus dem Immunmonitoring mithilfe von Boxplots visualisiert.

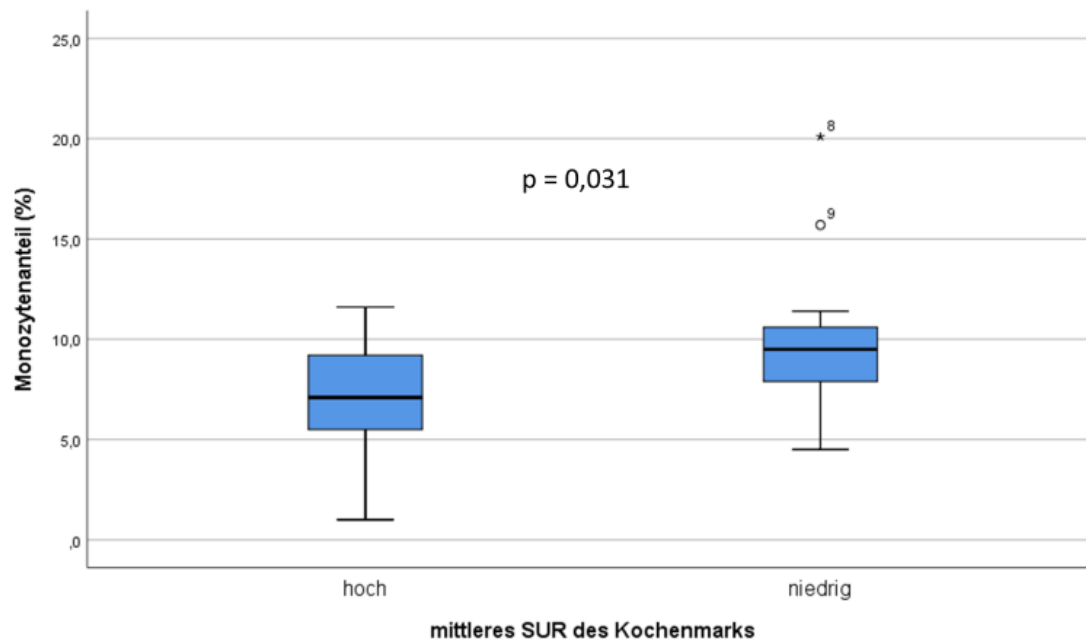


Abbildung 16: Boxplot zum Zusammenhang zwischen der mittleren SUR des Knochenmarks und dem Anteil der Monozyten an der gesamten Leukozytenpopulation, dichotomisiert nach hoher und niedriger SUR im Knochenmark

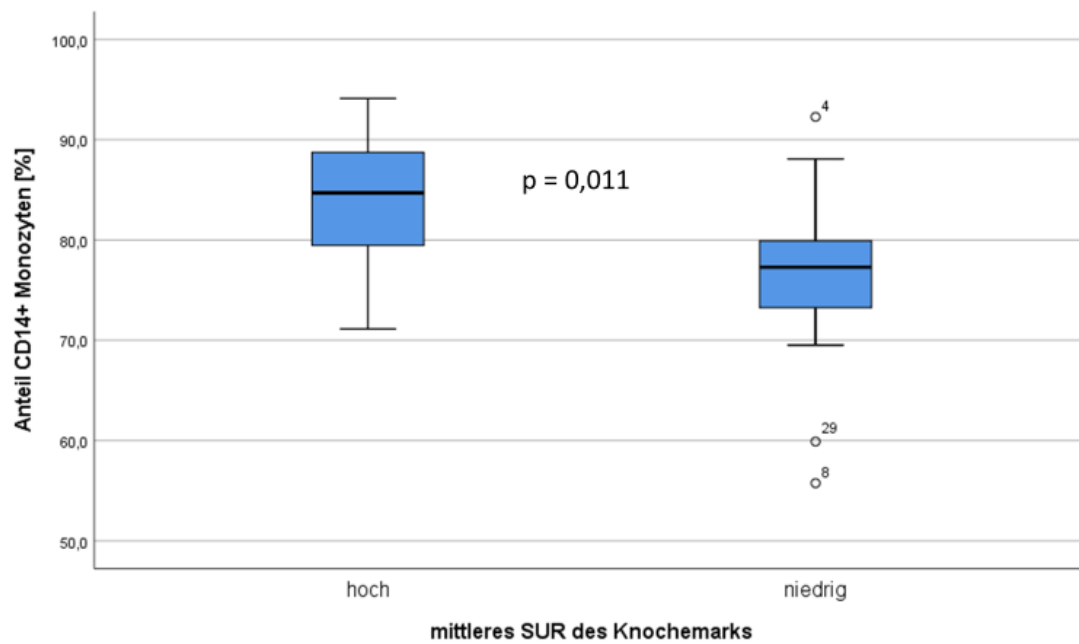


Abbildung 17: Boxplot zum Zusammenhang zwischen der mittleren SUR des Knochenmarks und dem Anteil der CD14-positiven Monozyten an der gesamten Monozytenpopulation, dichotomisiert nach hoher und niedriger SUR im Knochenmark

3.5.4 SUR und Thyreoiditis

Es konnte weiterhin keine signifikante Korrelation zwischen den SUR-Werten von vor Beginn der ICI-Therapie und dem Auftreten von Thyreoiditis festgestellt werden. Tabelle 15 listet die Durchschnitte der maximalen SUR-Werte für die Gruppe mit Thyreoiditis und für die Gruppe

ohne Thyreoiditis auf. Außerdem werden die p-Werte der Korrelation zwischen den maximalen SUR-Werten und dem Auftreten von Thyreoiditis angegeben.

Organ/ Gewebe	SUR _{max}		Signifikanz (p-Wert)
	Thyreoiditis	Keine Thyreoiditis	
Leber	1,83 ± 0,29	1,89 ± 0,32	0,544
Milz	1,55 ± 0,27	1,58 ± 0,31	0,806
Knochenmark	1,55 ± 0,37	1,58 ± 0,47	0,868
Muskulatur	0,48 ± 0,11	0,51 ± 0,16	0,501
Schilddrüse	1,12 ± 0,25	1,11 ± 0,29	0,975
Dickdarm	1,88 ± 0,80	2,05 ± 1,09	0,607
Magen	1,82 ± 0,30	1,93 ± 0,48	0,441
Hypophyse*	1,55 ± 0,36	1,64 ± 0,43	0,532
Fettgewebe	0,28 ± 0,09	0,30 ± 0,11	0,566

Tabelle 15: Durchschnitte der maximalen SUR-Werte bei Patienten mit Thyreoiditis und ohne Thyreoiditis sowie p-Werte für die Korrelation der maximalen SUR-Werte mit dem Auftreten von autoimmunvermittelter Thyreoiditis; *Ein Patient ohne Messung der Hypophyse

Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Durchschnitte der mittleren SUR-Werte für die Gruppe mit Thyreoiditis und für die Gruppe ohne Thyreoiditis. Außerdem sind die Signifikanzen der Korrelation zwischen den SUR-Werten und dem Auftreten von Thyreoiditis aufgeführt.

Organ/ Gewebe	SUR _{mean}		Signifikanz (p-Wert)
	Thyreoiditis	Keine Thyreoiditis	
Leber	1,31 ± 0,18	1,31 ± 0,21	0,942
Milz	1,07 ± 0,13	1,10 ± 0,23	0,619
Knochenmark	1,09 ± 0,28	1,08 ± 0,34	0,871
Muskulatur	0,32 ± 0,06	0,32 ± 0,08	0,798
Schilddrüse	0,94 ± 0,25	0,94 ± 0,30	0,956
Dickdarm	0,82 ± 0,33	1,00 ± 0,56	0,304
Magen	1,27 ± 0,18	1,32 ± 0,36	0,637
Hypophyse*	1,42 ± 0,38	1,53 ± 0,37	0,414
Fettgewebe	0,19 ± 0,06	0,21 ± 0,09	0,619

Tabelle 16: Durchschnitte der mittleren SUR-Werte bei Patienten mit Thyreoiditis und ohne Thyreoiditis sowie p-Werte für die Korrelation der mittleren SUR-Werte mit dem Auftreten von autoimmunvermittelter Thyreoiditis; *Ein Patient ohne Messung der Hypophyse

3.5.5 tMTV und irAE

Außerdem ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen tMTV₀ und den in dieser Studie untersuchten irAE beobachten. Tabelle 17 gibt Auskunft über das mittlere tMTV₀ der Gruppen, die die jeweilige irAE entwickelt haben, beziehungsweise nicht entwickelt haben. Zudem wird die Signifikanz der Korrelation des tMTV₀ mit der jeweiligen irAE angegeben.

tMTV ₀ [cm ³]	irAE eingetreten	irAE nicht eingetreten	Signifikanz (p-Wert)
Hepatitis	22 ± 60	12 ± 33	0,484
Colitis	10 ± 17	16 ± 46	0,718
Thyreoiditis	23 ± 51	11 ± 36	0,339

Tabelle 17: Durchschnitte des tMTV₀ der Patienten, die eine der drei in dieser Studie betrachteten irAE entwickelt haben im Vergleich zu den Patienten, die die jeweilige irAE nicht entwickelt haben, aufgeteilt nach irAE; Es wird zudem der p-Wert für die Korrelation zwischen tMTV₀ und dem Auftreten der jeweiligen irAE angegeben; irAE: immune-related adverse effects, autoimmunbedingte Nebenwirkungen der ICI-Therapie

3.6 Vorhersage des Ansprechens

Bei der Überprüfung, ob sich anhand der in der ersten Aufnahme nach Beginn der ICI-Therapie gemessenen SUR-Werte bereits zwischen Pseudoprogression und Progression unterscheiden lässt, konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen identifiziert werden. Lediglich beim mittleren SUR des Magens ließ sich ein Trend zur Signifikanz erkennen. Tabelle 18 gibt Auskunft über die einzelnen Signifikanzen der Korrelationen zwischen SUR bei der ersten Aufnahme nach Beginn der ICI-Therapie und dem Auftreten von Pseudoprogression oder echter Progression.

Organ/Gewebe	SUR _{max}	SUR _{mean}
Leber	0,143	0,143
Milz	0,143	0,286
Knochenmark	1,000	0,857
Muskulatur	0,286	0,429
Schilddrüse	0,857	0,643
Dickdarm	0,143	0,286
Magen	0,143	0,071
Hypophyse	0,643	0,857
Fettgewebe	0,429	0,429

Tabelle 18: p-Werte der Korrelation zwischen den SUR-Werten bei der ersten Aufnahme nach Beginn der Immuntherapie und dem Auftreten von Pseudoprogression oder echter Progression; SUR_{max}: maximale SUR; SUR_{mean}: mittlere SUR

Weder anhand des $tMTV_0$, noch anhand des $tMTV_1$ ließ sich zwischen Pseudoprogression und echter Progression unterscheiden. Die Signifikanzen für diese Zusammenhänge waren $p = 0,643$ für $tMTV_0$ und $p = 0,857$ für $tMTV_1$.

4. Diskussion

Diese Studie zeichnet sich zum einen dadurch aus, dass systematisch der F-18-FDG-Uptake von nicht tumorösen Organen und Geweben erhoben wurde, um Untersuchungen zum Gesamtüberleben, Therapieansprechen und dem Auftreten ausgewählter irAE durchführen zu können. Zum anderen wurden diese Ergebnisse mit Befunden aus dem in-vitro-Immunmonitoring verglichen.

In dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der F-18-FDG-Aufnahme von verschiedenen Organen und Geweben und dem Gesamtüberleben gefunden werden. Lediglich für das tMTV bei der letzten Aufnahme vor Beginn der ICI-Therapie sowie bei der ersten Aufnahme nach Beginn der Immuntherapie war in dieser Studie ein Trend zur Signifikanz diesbezüglich zu beobachten.

Bei der Überprüfung, ob man anhand der vor Beginn der ICI-Therapie gemessenen SUR-Werte der einzelnen Organe und Gewebe das Auftreten von autoimmunvermittelter Hepatitis, Colitis und Thyreoiditis vorhersagen kann, konnte lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der F-18-FDG-Anreicherung im Knochenmark und dem Auftreten einer Colitis festgestellt werden. Eine Assoziation zwischen tMTV und den genannten irAE konnte nicht festgestellt werden.

Beim Abgleich der F-18-FDG-Anreicherung im Knochenmark mit den Daten aus dem Immunmonitoring konnte ein signifikanter Zusammenhang mit dem Anteil der Monozyten an der gesamten Leukozytenpopulation und dem Anteil der CD14-positiven Monozyten an allen Monozyten beobachtet werden.

Zudem konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Pseudoprogression einen tendenziell höheren F-18-FDG-Uptake im Magen aufweisen, als Patienten mit echter Progression, wenngleich sich hier nur ein Trend zur Signifikanz zeigte.

4.1 Ansprechraten auf ICI-Therapie

Nach Literaturdaten liegt beim malignem Melanom die Rate an Patienten, die auf eine kombinierte Therapie aus α CTLA-4- und α PD-1-ICI ansprechen bei circa 60 % (3,6,7,9). Behandelt man Patienten nur mit α PD-1-ICI als Monotherapie, so liegt die Rate an Patienten, bei denen die ICI-Therapie Wirkung zeigt, bei ungefähr 40% (3,5,7,9). In unserer Studie wurde eine Ansprechraten von 86 % in der Gruppe mit kombinierter Therapie beobachtet, in der Gruppe mit Monotherapie betrug die Ansprechraten 50 %, welche beide über den in der Literatur berichteten

Werten liegen (3,5–7,9). Erklären lässt sich diese Diskrepanz möglicherweise damit, dass Patienten, die bereits eine klinisch eindeutige Progression erlitten, keine weitere Bildgebung mehr benötigten und somit nicht mehr für unsere weitere Analysen zur Verfügung standen. Nachdem in unserer Studie die Einteilung hinsichtlich Therapieansprechen und -versagen allein anhand der im Verlauf entstandenen Aufnahmen erfolgte und die Patienten mit Therapieversagen möglicherweise unter den Patienten mit Folgeaufnahmen unterrepräsentiert sind, ergibt sich daraus eine überdurchschnittliche Ansprechrate. Außerdem lässt sich die höhere Rate an Therapieansprechen in der Gruppe mit Monotherapie möglicherweise damit erklären, dass in das Kollektiv mit Monotherapie nur Patienten eingeschlossen wurden, bei denen das Melanom im Stadium III vollständig reseziert wurde und die ICI-Therapie daher in einem adjuvanten Kontext gegeben wurde, wohingegen bei den meisten anderen Studien zur Monotherapie mit α PD-1-ICI auch Patienten mit weniger günstigen Ausgangsbedingungen betrachtet wurden. So wurde beispielsweise in die Studie von Larkin et al. (9) Patienten im Stadium III nur dann eingeschlossen, wenn der Tumor inoperabel war.

Es waren keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zusammensetzung der beiden Studienpopulationen mit Kombinationstherapie bzw. Monotherapie zu finden, wenngleich sich beim Geschlecht und beim Alter entsprechende Tendenzen erkennen ließen. In zukünftigen Studien wäre eine ausgeglichene Besetzung der einzelnen Subgruppen wünschenswert. Im Verlauf der Therapie konnte beobachtet werden, dass Patienten mit kombinierter Therapie signifikant häufiger irAE entwickelten als Patienten mit Monotherapie. Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur, wo ebenfalls eine höhere Inzidenz und ein höherer Schweregrad an irAE bei der kombinierten ICI-Therapie berichtet wird (6,9,11,18–20,23). Zudem war bei der Gruppe mit kombinierter Therapie bei der ersten Aufnahme nach Beginn der ICI-Therapie eine signifikant höhere F-18-FDG-Anreicherung in der Schilddrüse zu beobachten. Erklären ließe sich dies mit der deutlich höheren Inzidenz an autoimmunvermittelter Thyreoiditis bei Patienten mit kombinierter Therapie, welche sich im F-18-FDG-PET/CT mit einer erhöhten F-18-FDG-Aufnahme in der Schilddrüse niederschlägt (23,28–30). Da im Vergleich zu den anderen in dieser Studie betrachteten irAE autoimmunvermittelte Thyreoiditis nur in der Gruppe mit kombinierter Therapie auftrat, sind die durch die Thyreoiditis erhöhten SUR-Werte ausschließlich in dieser Gruppe zu finden, wodurch sich deren durchschnittlichen SUR der Schilddrüse im Vergleich zur Gruppe mit Monotherapie erhöhen.

4.2 Korrelation des tMTV mit laborchemischen Biomarkern

In dieser Studie wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der LDH und dem tMTV₀ sowie zwischen S-100 und dem tMTV₀ festgestellt. Bei Lymphomen ist eine Korrelation zwischen LDH und tMTV bereits bekannt (63–66). Iravani et al. (30) stellten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen LDH und tMTV fest. Reinert et al. (49) demonstrierten eine signifikante Korrelation zwischen den beiden Serum-Marken und dem tMTV. Dabei konnten sie beobachten, dass der Zusammenhang zwischen LDH und tMTV ($n = 67$; $p < 0,001$; $r = 0,73$) stärker ausgeprägt war, als der Zusammenhang zwischen S-100 und tMTV ($n = 68$; $p < 0,001$; $r = 0,54$). Eine weitere Studie (41) konnte hingegen keinen Zusammenhang zwischen der LDH und dem tMTV beobachten. Unsere Ergebnisse decken sich mit den Studien von Iravani et al. und Reinert et al. und stehen im Widerspruch zu der anderen berichteten Studie. Nachdem in letzterer Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom betrachtet wurden, wohingegen in unserer Studie und den Studien von Iravani et al. (30) und Reinert et al. (49) Patienten mit malignem Melanom betrachtet wurden, lässt sich mutmaßen, dass der beschriebene Effekt auch von der Tumorentität abhängt. Nachdem aber beim nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nur die genannte Studie vorliegt und bei vielen weiteren Tumorentitäten derartige Studien gänzlich fehlen kann dies derzeit nicht abschließend geklärt werden.

Reinert et al. beobachteten außerdem noch einen Zusammenhang zwischen LDH und S-100 ($p < 0,001$; $r = 0,82$). In unserer Studie konnte hingegen keine derartige Korrelation gefunden werden. Erklären ließe sich dieser Widerspruch zum einen mit der geringeren Größe der Stichprobe in unserer Studie. Zum anderen lässt sich spekulieren, ob dieser Zusammenhang, genauso wie die Korrelation der beiden Serum-Marker mit dem tMTV, bei Patienten, die eine systemische Therapie erhalten, weniger ausgeprägt ist, als bei Patienten, die chirurgisch behandelt werden. In der Studie von Reinert et al. wurde eine separate Analyse des Zusammenhangs zwischen LDH und S-100 für die beiden Subgruppen allerdings nicht berichtet, weswegen sich dieser Erklärungsansatz derzeit nicht bestätigen lässt.

4.3 Prognostische Aussagekraft des tMTV

Es wurde bereits in mehreren Studien gezeigt, dass das vor Beginn der ICI-Therapie gemessene tMTV prognostische Aussagen bezüglich Gesamtüberleben, progressionsfreier Überlebenszeit und Therapieansprechen zulässt (39–44). In unserer Studie konnte zwar kein Zusammenhang zwischen tMTV₀ und Gesamtüberleben demonstriert werden, es wurde dabei aber ein Trend zur Signifikanz beobachtet. Ebenfalls ließ sich in unserer Studie ein Trend zur Signifikanz für den Zusammenhang zwischen dem tMTV₁ und dem Gesamtüberleben erkennen. Das tMTV₂

zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben. Es ließ sich aber in allen drei Fällen beobachten, dass Patienten mit niedrigerem tMTV tendenziell länger überlebten, als Patienten mit hohem tMTV. Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, dass sechs Patienten noch vor der ersten F-18-FDG-PET/CT-Untersuchung nach Beginn der ICI-Therapie verstorben sind und daher in den Analysen zu den entsprechenden Zeitpunkten nicht berücksichtigt wurden. Folglich handelt es sich bei diesen Überprüfungen um per-protocol-Analysen und sind folglich mit entsprechendem Vorbehalt zu betrachten.

Die einzigen Studien, die Analysen zum Gesamtüberleben und tMTV zu einem ähnlich frühen Zeitpunkt nach Beginn der ICI-Therapie durchführten, sind die Studien von Nakamoto et al. (40) und Schweighofer-Zwink et al. (47), welche beide einen signifikanten Zusammenhang beobachten konnten. Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen, wo wir einen Trend zur Signifikanz beobachten konnten. Eine Erklärung warum bei uns nur ein Trend zur Signifikanz zu beobachten ist und nicht ein tatsächlich signifikanter Zusammenhang könnte sein, dass in der Studie von Nakamoto et al. andere Schwellenwerte für die Dichotomisierung anhand des tMTV verwendet wurden als in unserer Studie. Wir teilten, entsprechend des Medians von 0 cm^3 , alle Patienten mit einem tMTV von 0 cm^3 bei der ersten Aufnahme nach Beginn der ICI-Therapie der Gruppe mit niedrigem tMTV zu und alle Patienten mit einem messbaren tMTV (also über 0 cm^3) der Gruppe mit hohem tMTV zu. In der Studie von Nakamoto et al. wurde der Schwellenwert hingegen deutlich höher bei $23,44 \text{ ml}$ angesetzt. Möglicherweise unterscheidet sich die Prognose von Patienten mit nur einem geringem tMTV nicht so stark von der Prognose der Gruppe ohne messbarem tMTV, sodass die Patienten mit geringem tMTV die schlechte Prognose der Patienten mit hohem tMTV überdecken. Eine entsprechende separate Analyse war aufgrund der zu geringen Anzahl an Patienten mit einem tMTV über $23,44 \text{ cm}^3$ in unserer Stichprobe leider nicht sinnvoll durchführbar. Ein Vergleich mit der Studie von Schweighofer-Zwink et al. diesbezüglich war nicht möglich, da die Autoren den genauen tMTV-Schwellenwert, anhand dem sie ihre Patienten dichotomisiert haben, nicht berichten. Weitere Studien, die zwischen keinem messbaren, geringem und hohem tMTV unterscheiden, scheinen angebracht, um diese Ergebnisse und Vermutungen zu validieren.

Eine zusätzliche Möglichkeit, warum bei tMTV_1 nur ein Trend zur Signifikanz zu beobachten war, zu erklären, könnte das Auftreten von Entzündung im Tumorgewebe sein. Zeigt die ICI-Therapie Wirkung, so kommt es zu einer Entzündung im Tumorgewebe, welche die Tumormasse reduziert oder ganz abtötet. Nachdem Entzündungen, genauso wie Tumoren, F-18-FDG-positiv sind, wird die Entzündung als Tumorgewebe erfasst und damit zum tMTV_1

hinzuaddiert. Ein hohes tMTV₁ bedeutet daher nicht zwingend eine hohe Tumorlast. Es handelt sich hierbei um denselben Mechanismus, der für das Auftreten von Pseudoprogression verantwortlich ist, mit dem Unterschied, dass es zu keinem initialen Anstieg des tMTV nach Beginn der ICI-Therapie kommt, sondern nur zu einem verlangsamten Absinken des tMTV. Nachdem aber die Tumorlast das eigentlich bedeutsame Kriterium für die Prognose darstellt, ist die Überlebensvorhersage anhand des tMTV₁, aufgrund der möglichen Diskrepanz zwischen der tatsächlichen Tumorlast und dem tMTV₁, anfällig für Fehler. Möglicherweise konnte in unserer Studie aufgrund dessen kein signifikanter Effekt festgestellt werden. Bei den Betrachtungen zu den beiden anderen Messzeitpunkten tritt dieses Problem nicht auf, da entweder noch keine relevante Entzündung besteht (tMTV₀) oder die Entzündung sich bereits wieder soweit zurückgebildet hat, dass sie das tMTV nicht mehr nennenswert verfälscht (tMTV₂). Entsprechend lässt sich dieser Erklärungsansatz für diese Zeitpunkte nicht anwenden.

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten, deren tMTV sich im Laufe der ICI-Therapie regredient oder zumindest stabil verhält und folglich auf die Behandlung ansprechen, länger überleben als Patienten, deren tMTV zunimmt und daher nicht von der Immuntherapie profitieren (siehe Abbildung 11).

4.4 Nicht-tumorale F-18-FDG-Aufnahme und Überleben

Unsere Studie konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den vor Beginn der ICI-Therapie in verschiedenen Organen gemessenen SUR-Werten und dem Gesamtüberleben feststellen (siehe Tabelle 8 und Tabelle 9). In der Literatur findet man heterogene Angaben zu der prognostischen Bedeutung der F-18-FDG-Anreicherung in der Milz. Wong et al. (52) beobachteten einen Zusammenhang zwischen erhöhter SLR und kürzerem progressionsfreiem Überleben sowie kürzerem Gesamtüberleben. Dies konnten die Autoren allerdings nur für Patienten, die mit α CTLA-4-ICI behandelt wurden, demonstrieren, nicht jedoch für Patienten, die eine α PD-1-ICI-Therapie erhielten. Eine weitere Studie (43), welche den Zusammenhang zwischen F-18-FDG-Anreicherung der Milz und prognostischen Kriterien untersucht, konnte an Patienten, die mit α PD-1-ICI behandelt wurden, ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang feststellen. Allerdings konnten Studien die mit Kohorten, welche eine α CTLA-4-ICI-Therapie erhalten oder mit gemischten Kohorten arbeiteten, ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der F-18-FDG-Anreicherung in der Milz und prognostischen Kriterien beobachten (42,53,54). In ihrer Metaanalyse, in die sie einige der genannten Studien betrachteten, kamen Ayati et al. (48) zu dem Schluss, dass es einen Zusammenhang zwischen der SLR und der Prognose gibt. Ayati et al. konnten sogar feststellen, dass der Zusammenhang zwischen SLR und Prognose

die höchste Hazard-Ratio von allen in dieser Studie betrachteten prognostischen Markern aufwies, die bei der letzten Aufnahme vor Beginn der ICI-Therapie erhoben wurden. Es ist allerdings anzumerken, dass von allen von der Metaanalyse untersuchten Studien die Studie von Wong et al. die einzige war, die einen signifikanten Zusammenhang gefunden hat. In unserer Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der F-18-FDG-Anreicherung in der Milz und der Prognose festgestellt werden. Erklären ließe sich der Widerspruch zwischen den Studien von Wong et al. und Ayati et al. einerseits und dem Ergebnis in unserer Studie andererseits damit, dass der Zusammenhang bisher nur für Patienten mit α CTLA-4-Monotherapie gezeigt werden konnte und die Patienten in dieser Studie α CTLA-4-ICI nur in Kombination mit α PD-1-ICI erhalten haben. Eine weitere Erklärung wäre, dass in der Studie von Wong et al. ein im Vergleich zu unserer und der Studie von Seban et al. ein vergleichsweise hoher Schwellenwert gewählt wurde, um die Patienten nach hoher und niedriger F-18-FDG-Anreicherung in der Milz zu dichotomisieren. In unserer Studie und der Studie von Seban et al. wurden die Patienten anhand des Medians des SUR der Milz (1,6 für SUR_{max} und 1,1 für SUR_{mean}) bzw. des Medians der SLR (0,77) dichotomisiert, wohingegen Wong et al. zwischen deutlich erhöhter SLR und nicht deutlich erhöhter SLR unterschieden (Schwellenwert 1,1). Es wäre daher denkbar, dass eine Korrelation zwischen erhöhter F-18-FDG-Anreicherung in der Milz und schlechterer Prognose nur bei deutlich erhöhtem F-18-FDG-Uptake in der Milz auftritt und nicht schon bei geringfügig erhöhter F-18-FDG-Anreicherung. Weitere Studien, die den Zusammenhang zwischen deutlich erhöhter F-18-FDG-Anreicherung in der Milz und Prognose analysieren scheinen angeraten um in diesem Sachverhalt Klarheit zu schaffen.

In unserer Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der F-18-FDG-Anreicherung im Knochenmark und dem Gesamtüberleben festgestellt werden. Dies stimmt allerdings nicht mit den anderen zu diesem Thema veröffentlichten Studien überein. Seban et al. (43) konnten an einer Gruppe von 55 Patienten mit malignem Melanom, die eine α PD-1-ICI-Therapie erhielten, zeigen, dass eine höhere BLR mit einer schlechteren Prognose korreliert. Eine weitere Studie (42) untersuchte eine Gruppe mit kutanem Melanom und eine mit mukosalem Melanom. In der Subgruppe mit kutanem Melanom konnten sie ebenfalls demonstrieren, dass eine erhöhte BLR mit einem kürzerem Gesamtüberleben und kürzerem progressionsfreiem Überleben korreliert. In der Subgruppe mit mukosalem Melanom konnten die Autoren hingegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Prognose und F-18-FDG-Anreicherung im Knochenmark feststellen. Eine mögliche Erklärung für das abweichende Ergebnis dieser Studie wäre das unterschiedliche Therapieschema. In der Studie von Seban et al. wurden ausschließlich α PD-1-ICI

als Monotherapie verabreicht. In der anderen Studie wurden in der Gruppe mit kutanem Melanom ebenfalls ausschließlich und in der Gruppe mit mukosalem Melanom überwiegend α PD-1-ICI gegeben. In unserer Studie wurde allerdings bei den meisten Patienten eine Kombination aus α PD-1-ICI und α CTLA-4-ICI appliziert, nur die Gruppe mit Monotherapie erhielt ausschließlich α PD-1-ICI. Eine separate Analyse dieser Subgruppe ist jedoch in Anbetracht der geringen Patientenzahl und der wenigen Todesfälle in dieser Gruppe nicht sinnvoll möglich. Zusätzliche Studien könnten diesen Sachverhalt weiter klären.

4.5 Nicht-tumorale F-18-FDG-Aufnahme und irAE

Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen der F-18-FDG-Anreicherung im Knochenmark vor Beginn der ICI-Therapie und dem Auftreten von autoimmunvermittelter Colitis festgestellt werden. Eine Einordnung dieses Ergebnisses in den biologischen Kontext ist allerdings schwierig, da der Mechanismus, auf dem die durch ICI ausgelöste Colitis beruht, derzeit noch nicht vollständig verstanden ist (12,18,20). Eine erhöhte F-18-FDG-Anreicherung ist grundsätzlich Zeichen eines erhöhten Stoffwechsels in dem jeweiligen Gewebe. Im Knochenmark ist dies zum Beispiel bei einer gesteigerten Leukopoese der Fall (67,68). Insofern lässt sich der erhöhte F-18-FDG-Uptake im Knochenmark als eine bereits vorbestehende Aktivierung des Immunsystems interpretieren, welche mit der im Laufe der ICI-Therapie entstehenden Colitis in Zusammenhang steht. Es stellt sich allerdings die Frage, wieso dieser Effekt nur bei der Colitis zu beobachten ist und nicht auch bei den anderen in dieser Studie betrachteten irAE. Möglicherweise ist dies ein Hinweis darauf, dass die autoimmunvermittelte Colitis bei ICI-Therapie eine andere Ätiologie aufweist als die anderen in dieser Studie betrachteten irAE. Es lässt sich spekulieren, dass bereits vor Beginn der ICI-Behandlung eine subklinische Entzündung der Darmschleimhaut besteht, welche im Zuge der ICI-Therapie exazerbiert. Diese müsste dann ebenfalls bereits vor der ersten ICI-Gabe im F-18-FDG-PET/CT sichtbar sein, womit eine Korrelation zwischen F-18-FDG-Uptake im Dickdarm und Colitis vorhanden sein sollte. Diese konnte in unserer Studie allerdings nicht gefunden werden. Eine Entzündung, wenn sie denn vorhanden ist, muss also derart diskret sein, dass sie in einer Stichprobe dieser Größe zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Colitis führt. Ein weiterer möglicher Einflussfaktor ist das Mikrobiom im Darm und eine Störung der Immunbalance durch die ICI-Therapie. Hierzu wurden allerdings in dieser Studie keine Daten erhoben. Weitere Studien mit größeren Stichproben sind nötig um diesen Sachverhalt zu klären und den Pathomechanismus hinter der autoimmunvermittelten Colitis bei ICI-Therapie und irAE allgemein zu identifizieren.

Es ist allerdings anzumerken, dass, auch wenn sich die Mittelwerte signifikant unterscheiden, sich die Streubereiche der Gruppen mit und ohne Colitis bei der F-18-FDG-Anreicherung im Knochenmark über große Wertebereiche überlappen. Eine individuelle Vorhersage eines irAE ist folglich nur bedingt möglich. Es lässt sich daraus schlussfolgern, dass sich zwar ein Effekt nachweisen lässt, dieser aber für den Einzelfall zu gering ausgeprägt ist, um in eine individuelle Entscheidung im klinischen Alltag integriert zu werden.

Nachdem im Knochenmark die Hämatopoese stattfindet, lässt sich vermuten, dass Veränderungen des dortigen Stoffwechsels, die möglicherweise durch eine verstärkte Leukopoese bedingt sind, sich auch im Immunmonitoring widerspiegeln. Um dies weiter zu untersuchen, wurde die F-18-FDG-Anreicherung im Knochenmark auf signifikante Korrelationen mit ausgewählten Markern des Immunmonitorings aus der Studie von Hutchinson et al. (NCT04158544) hin überprüft. Es wurden dabei nur die Parameter für die Analyse ausgewählt, die bereits in der Studie von Hutchinson et al. eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten von irAE aufweisen konnten. Dabei konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der F-18-FDG-Anreicherung im Knochenmark und dem Monozytenanteil und dem Anteil der CD14-positiven Monozyten festgestellt werden.

Der Zusammenhang zwischen Messwerten aus der F-18-FDG-PET/CT-Untersuchung und Parametern aus dem Immunmonitoring ist bislang nur schlecht untersucht. Lediglich Nakamoto et al. (69) untersuchten an 92 Patienten mit malignem Melanom, ob es zwischen BLR und Gesamtleukozytenzahl und sowie zwischen BLR und Gesamtneutrophilenzahl eine signifikante Korrelation gibt und konnten dabei feststellen, dass eine höhere BLR mit höheren Anzahlen an Leukozyten und Neutrophilen assoziiert war. In unserer Studie konnte allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen der F-18-FDG-Aufnahme im Knochenmark und der Gesamtleukozytenanzahl gefunden werden, wenngleich mit $p = 0,080$ ein entsprechender Trend erkennbar ist.

Weiterhin wurde in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen der F-18-FDG-Anreicherung in den verschiedenen Organen und Geweben vor Beginn der ICI-Therapie und dem Auftreten von autoimmunvermittelter Hepatitis gefunden. Eine vergleichbare Analyse wurde in der Literatur bisher noch nicht berichtet.

Es konnte in unserer Studie außerdem kein signifikanter Zusammenhang zwischen den SUR-Werten der einzelnen Organe und Gewebe vor Beginn der ICI-Therapie und dem Auftreten von autoimmunvermittelter Thyreoiditis gefunden werden. Dies steht im Widerspruch zu der

Studie von Yamauchi et al. (25), die in einem Mischkollektiv verschiedener Tumorentitäten (59% Lungenkarzinom, 21% malignes Melanom, 20% andere) einen Zusammenhang zwischen der F-18-FDG-Anreicherung in der Schilddrüse vor Beginn der ICI-Therapie und dem Auftreten von Thyreoiditis feststellen konnte. Erklären ließe es sich dieser Unterschied zum einen dadurch, dass Yamauchi et al. zwischen manifesten und latenten Schilddrüsen-irAE unterscheiden, wobei sich der beschriebene Zusammenhang nur in der Subgruppe mit manifester Thyreoiditis beobachten ließ und nicht in der Subgruppe mit latenter Thyreoiditis. In unserer Studie erfolgte jedoch keine Unterscheidung nach den beiden Gruppen. Zum anderen wurden in der Studie von Yamauchi et al. Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten aufgenommen, wohingegen in unsere Studie nur Patienten mit malignem Melanom eingeschlossen wurden. Außerdem wurden in der Studie von Yamauchi et al. nur Patienten betrachtet, die mit Nivolumab behandelt wurden, wohingegen in unserer Studie meist eine kombinierte Therapie aus Nivolumab und Ipilimumab verabreicht wurde. Lediglich neun der Patienten mit Monotherapie wurden, wie in der Studie von Yamauchi et al., ausschließlich mit Nivolumab behandelt. Eine gesonderte Analyse dieser Untergruppe ist nicht nur aufgrund der geringen Patientenzahl, sondern auch aufgrund der Tatsache, dass in dem hier berichteten Subkollektiv mit Monotherapie keine Fälle von autoimmunvermittelter Thyreoiditis aufgetreten sind, nicht sinnvoll möglich.

4.6 Differenzierung von Progression und Pseudoprogression

Bei der Analyse, ob bereits anhand der ersten Aufnahme nach Beginn der ICI-Therapie zwischen Progression und Pseudoprogression unterschieden werden kann, konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden (siehe Tabelle 18). Lediglich bei dem mittleren F-18-FDG-Uptake des Magens war bei Patienten mit echter Progression ein Trend zu signifikant niedriger F-18-FDG-Anreicherung als bei Patienten mit Pseudoprogression zu beobachten. Die bisherigen Studien, die versuchen mit Mitteln der Bildgebung zwischen Progression und Pseudoprogression bei ICI-Therapie zu unterscheiden, konzentrieren sich auf die eigentlichen Tumormanifestationen und deren Veränderung im zeitlichen Verlauf, zumeist ohne ein signifikantes Unterscheidungsmerkmal zu finden. Umemura et al. (34) konnten mit einem experimentellen Ansatz zeigen, dass die mittels der in der Magnetresonanztomographie bestimmten Perfusion der Tumorherde eine Differenzierung zwischen Progression und Pseudoprogression ermöglicht. Zudem versuchten Sachpekidis et al. (35) anhand des F-18-FDG-Uptakes von nicht tumorösem Gewebe zwischen echter Progression und Pseudoprogression zu unterscheiden. Dabei konnten die Autoren an einer Gruppe von 31 Patienten mit malignem Melanom, welche überwiegend eine α CTLA-4-ICI-Therapie erhielten und bei der ersten F-18-FDG-PET/CT

nach Beginn der ICI-Therapie einen Tumorprogress zeigten, beobachten, dass bei Patienten deren Progress sich als Pseudoprogession herausstellte, die mittlere SLR niedriger war als bei Patienten die einen echten Progress erlitten. Dies deckt sich nicht mit den Ergebnissen unserer Studie, wo zwischen dem SUR der Milz und dem Auftreten von Pseudoprogession kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte. Möglicherweise lässt sich die Diskrepanz zwischen unserer Studie und der Studie von Sachpekidis et al. mit dem unterschiedlichen Therapieregime der beiden Studienpopulationen erklären. Nachdem in der Studie von Sachpekidis et al. nur drei Patienten mit Pseudoprogession und in unserer Stichprobe nur zwei Patienten mit Pseudoprogession untersucht wurden, sind diese Ergebnisse zudem aufgrund der niedrigen Stichprobengröße nur eingeschränkt aussagekräftig. Weitere Studien mit größeren Stichproben scheinen hier angeraten.

Eine Einordnung des erhöhten F-18-FDG-Uptake des Magens bei Patienten mit Pseudoprogession in den biologischen Kontext ist schwierig, da der Mechanismus der physiologischen F-18-FDG-Anreicherung im Magen noch nicht abschließend geklärt ist. Es wird angenommen, dass eine bereits vorbestehende Gastritis eine mögliche Ursache für eine erhöhte F-18-FDG-Anreicherung sein könnte (60). Übertragen auf die Beobachtung in unserer Studie hieße dies dann, dass Patienten mit Pseudoprogession möglicherweise eher zu Gastritis neigen als Patienten mit echtem Progress. Dies könnte man sich damit erklären, dass Patienten mit Pseudoprogession eher zu autoimmunvermittelter Gastritis neigen als Patienten mit echtem Progress. Dies wäre insofern denkbar, da Pseudoprogession als Zeichen einer starken Aktivierung des Immunsystems gegen die Tumorherde eine besondere Form an Therapieansprechen darstellt und irAE bei Patienten mit Therapieansprechen häufiger auftreten. Allerdings zählt Gastritis zu den irAE, von denen bislang selten berichtet wurde, weswegen dies als Grund für die erhöhte F-18-FDG-Anreicherung als unwahrscheinlich zu sehen ist. Eine weitere mögliche Erklärung für die Korrelation zwischen Pseudoprogession und F-18-FDG-Uptake des Magens wäre die Medikation der Patienten. Nachdem bei Patienten mit Pseudoprogession die eigentliche Tumormass rückläufig ist, lässt sich annehmen, dass dies zu einem verbesserten klinischen Zustand führt im Vergleich zu Patienten, die einen echten Progress zeigen. Dass sich Pseudoprogession mit einem besseren klinischen Zustand äußern kann, spiegelt sich in der Empfehlung wider, dass man Patienten, die in der ersten Kontrollbildgebung nach Beginn einer ICI-Therapie einen Progress zeigen, eine Weiterführung der Therapie anbieten kann, wenn sich deren klinischer Zustand durch die Therapie verbessert hat, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten sind (32,36,38). Es ist denkbar, dass ein schlechterer klinischer Zustand mit einem

höheren Bedarf an Medikamenten verbunden ist, womit die Patienten ein höheres Risiko haben ein Medikament oder eine Medikamentenkombination zu erhalten, die sich negativ auf die Magenschleimhaut auswirkt. Um eine eventuelle magenschädigende Wirkung der Medikamente auszugleichen, werden dann zusätzlich noch Protonenpumpen-Inhibitoren gegeben, von denen bekannt ist, dass sie die F-18-FDG-Anreicherung im Magen reduzieren (60). Möglicherweise handelt es sich bei der niedrigeren F-18-FDG-Aufnahme im Magen von Patienten mit echter Progression lediglich um die Auswirkungen einer solchen Medikation. Nachdem die Medikamenteneinnahme in dieser Studie jedoch nicht erhoben wurde, konnte diese Theorie nicht überprüft werden. Weitere Studien sind nötig um diesen Erklärungsansatz zu überprüfen und den Zusammenhang zwischen F-18-FDG-Anreicherung im Magen und Pseudoprogession zu validieren.

4.7 Limitationen

Diese Studie weist mehrere Limitationen und Schwächen auf. Zum einen ist die Aussagekraft dieser Studie dadurch eingeschränkt, dass es sich um eine post-hoc-Analyse handelt. Zum anderen wurde in dieser Studie nur eine geringe Anzahl an Patienten betrachtet. Dies gilt insbesondere für die Vergleiche zwischen den Subgruppen mit Pseudoprogession und mit echter Progression. Auch sind die Unterschiede zwischen den Gruppen mit kombinierter Therapie und Monotherapie, wenngleich sie nur beim SUR der Schilddrüse bei der ersten Aufnahme nach Beginn der ICI signifikant sind, teilweise derart ausgeprägt, dass Vergleiche zwischen den beiden Populationen kritisch zu betrachten sind. Außerdem gilt, dass in dieser Studie zahlreiche Analysen durchgeführt wurden, was das Risiko zufälliger Signifikanzen birgt. Weitere, vorzugsweise prospektive Studien mit größeren Stichproben sind nötig, um die in dieser Studie gefundenen Zusammenhänge zu validieren und noch offene Fragen zu beantworten.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde untersucht, ob man anhand einer ^{18}F -Flourdesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (F-18-FDG-PET/CT)-Aufnahme zeitnah vor Beginn der *Immunecheckpoint-Inhibitor* (ICI)-Therapie prognostische Aussagen zum Auftreten von autoimmunvermittelter Hepatitis, Colitis und Thyreoiditis treffen kann. Dazu wurden die *Standardised Uptake Ratio* (SUR)-Werte als Maß für die ^{18}F -Flourdesoxyglucose (F-18-FDG)-Aufnahme und somit den Glukosemetabolismus der einzelnen Organe und Gewebe bei der letzten F-18-FDG-PET/CT-Bildgebung vor Beginn der ICI-Therapie gemessen und auf signifikante Zusammenhänge mit dem Auftreten der genannten autoimmunvermittelten Nebenwirkungen überprüft. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhten F-18-FDG-Anreicherung im Knochenmark und dem Auftreten einer Colitis. Es konnten keine weiteren prognostischen Marker identifiziert werden, mit denen man Hepatitis und Thyreoiditis vorhersagen könnte. Dieselbe Analyse wurde anhand des metabolischen Tumorgesamtvolumen (*total Metabolic Tumor Volume*, tMTV) vorgenommen, ohne einen signifikanten Zusammenhang zu finden.

Beim Vergleich mit Befunden aus dem in-vitro-Immunmonitoring der Patienten konnte weiterhin noch ein Zusammenhang zwischen dem F-18-FDG-Uptake des Knochenmarks und dem Monozytenanteil und dem Anteil an CD14-positiven Monozyten an der gesamten Monozytenpopulation gefunden werden.

Zusätzlich wurden die Patienten, die eine Pseudoprogression beziehungsweise eine echte Progression zeigten, hinsichtlich der SUR-Werte und des tMTV bei der ersten Aufnahme nach Beginn der ICI-Therapie miteinander verglichen. Dabei konnte allerdings kein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden.

Es wurde weiterhin überprüft, ob sich anhand der vor Beginn der ICI-Therapie gemessenen SUR-Werte Aussagen zum Gesamtüberleben treffen lassen. Es konnte dabei aber kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Ebenfalls wurde untersucht, ob sich anhand des zu verschiedenen Zeitpunkten während des Therapieverlaufs bestimmten tMTV das Gesamtüberleben vorhersagen lässt, ohne einen signifikanten Zusammenhang zu finden.

Weitere Studien sind nötig, um die Ergebnisse dieser Studie zu validieren und um noch offene Fragen zu klären.

6. Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms [cited 2020 Sep 21].
2. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Waldeyer-Sauerland M, Waldmann A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Treml K, Vollmer G, Weg-Remers S. Krebs in Deutschland für 2015/2016.
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, Márquez-Rodas I, Haanen J, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbé C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bastholt L, Rizzo JI, Balogh A, Moshyk A, Hodi FS, Wolchok JD. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535–46. doi:10.1056/NEJMoa1910836 Cited in: PubMed; PMID 31562797.
4. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil CM, Lotem M, Larkin JMG, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Petrella TM, Hamid O, Su S-C, Krepler C, Ibrahim N, Long GV. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study *The Lancet Oncology*, 20(9), 1239-1251. *The Lancet Oncology*. 2019;20(9):1239–51. doi:10.1016/S1470-2045(19)30388-2
5. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320–30. doi:10.1056/NEJMoa1412082 Cited in: PubMed; PMID 25399552.
6. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, Linette GP, Meyer N, Giguere JK, Agarwala SS, Shaheen M, Ernstoff MS, Minor D, Salama AK, Taylor M, Ott PA, Rollin LM, Horak C, Gagnier P, Wolchok JD, Hodi FS. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2006–17. doi:10.1056/NEJMoa1414428 Cited in: PubMed; PMID 25891304.
7. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Haanen J, Carlino MS, Bechter O, Maio M, Marquez-Rodas I, Guidoboni M, McArthur G, Lebbé C, Ascierto PA, Long GV, Cebon J, Sosman J, Postow MA, Callahan MK, Walker D, Rollin L, Bhore R, Hodi FS, Larkin J. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–56. doi:10.1056/NEJMoa1709684 Cited in: PubMed; PMID 28889792.
8. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hill A, Hogg D,

- Marquez-Rodas I, Jiang J, Rizzo J, Larkin J, Wolchok JD. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(11):1480–92. doi:10.1016/S1470-2045(18)30700-9 Cited in: PubMed; PMID 30361170.
9. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34. doi:10.1056/NEJMoa1504030 Cited in: PubMed; PMID 26027431.
 10. La-Beck NM, Jean GW, Huynh C, Alzghari SK, Lowe DB. Immune Checkpoint Inhibitors: New Insights and Current Place in Cancer Therapy. *Pharmacotherapy*. 2015;35(10):963–76. doi:10.1002/phar.1643 Cited in: PubMed; PMID 26497482.
 11. Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1111–22. doi:10.1080/21645515.2019.1571892 Cited in: PubMed; PMID 30888929.
 12. Parthymos I, Liamis G, Dounousi E, Pentheroudakis G, Mauri D, Zarkavelis G, Florentin M. Metabolic consequences of immune checkpoint inhibitors: A new challenge in clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;151102979. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.102979 Cited in: PubMed; PMID 32480349.
 13. Salama AKS, Hodi FS. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4. *Clin Cancer Res*. 2011;17(14):4622–8. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2232 Cited in: PubMed; PMID 21467163.
 14. Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 42–9. doi:10.1634/theoncologist.13-S4-2 Cited in: PubMed; PMID 19001145.
 15. Golay J, Andrea AE. Combined Anti-Cancer Strategies Based on Anti-Checkpoint Inhibitor Antibodies. *Antibodies (Basel)*. 2020;9(2). doi:10.3390/antib9020017 Cited in: PubMed; PMID 32443877.
 16. Dong Y, Sun Q, Zhang X. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer. *Oncotarget*. 2017;8(2):2171–86. doi:10.18632/oncotarget.13895
 17. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2377–85. doi:10.1093/annonc/mdx286 Cited in: PubMed; PMID 28945858.
 18. Young A, Quandt Z, Bluestone JA. The Balancing Act between Cancer Immunity and Autoimmunity in Response to Immunotherapy. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(12):1445–52. doi:10.1158/2326-6066.CIR-18-0487 Cited in: PubMed; PMID 30510057.
 19. Nagai H, Muto M. Optimal management of immune-related adverse events resulting from treatment with immune checkpoint inhibitors: a review and update. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(3):410–20. doi:10.1007/s10147-018-1259-6 Cited in: PubMed; PMID 29516216.

20. Abdel-Wahab N, Alshawwa A, Suarez-Almazor ME. Adverse Events in Cancer Immunotherapy. *Adv Exp Med Biol.* 2017;995:155–74. doi:10.1007/978-3-319-53156-4_8 Cited in: PubMed; PMID 28321817.
21. Fiala O, Sorejs O, Sustr J, Kucera R, Topolcan O, Finek J. Immune-related Adverse Effects and Outcome of Patients With Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Anticancer Res.* 2020;40(3):1219–27. doi:10.21873/anticancer.14063 Cited in: PubMed; PMID 32132018.
22. Lang N, Dick J, Slynko A, Schulz C, Dimitrakopoulou-Strauss A, Sachpekidis C, Enk AH, Hassel JC. Clinical significance of signs of autoimmune colitis in 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography of 100 stage-IV melanoma patients. *Immunotherapy.* 2019;11(8):667–76. doi:10.2217/imt-2018-0146 Cited in: PubMed; PMID 31088239.
23. Gandy N, Arshad MA, Wallitt KL, Dubash S, Khan S, Barwick TD. Immunotherapy-related adverse effects on 18F-FDG PET/CT imaging. *Br J Radiol.* 2020;20190832. doi:10.1259/bjr.20190832 Cited in: PubMed; PMID 32105505.
24. Kotwal A, Kottschade L, Ryder M. PD-L1 Inhibitor-Induced Thyroiditis Is Associated with Better Overall Survival in Cancer Patients. *Thyroid.* 2020;30(2):177–84. doi:10.1089/thy.2019.0250 Cited in: PubMed; PMID 31813343.
25. Yamauchi I, Yasoda A, Matsumoto S, Sakamori Y, Kim YH, Nomura M, Otsuka A, Yamasaki T, Saito R, Kitamura M, Kitawaki T, Hishizawa M, Kawaguchi-Sakita N, Fujii T, Taura D, Sone M, Inagaki N. Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. *PLoS ONE.* 2019;14(5):e0216954. doi:10.1371/journal.pone.0216954 Cited in: PubMed; PMID 31086392.
26. Kubota K. From tumor biology to clinical Pet: a review of positron emission tomography (PET) in oncology. *Ann Nucl Med.* 2001;15(6):471–86. doi:10.1007/BF02988499 Cited in: PubMed; PMID 11831394.
27. Albano D, Treglia G, Giovanella L, Giubbini R, Bertagna F. Detection of thyroiditis on PET/CT imaging: a systematic review. *Hormones (Athens).* 2020. doi:10.1007/s42000-020-00178-x Cited in: PubMed; PMID 32037486.
28. Decazes P, Bohn P. Immunotherapy by Immune Checkpoint Inhibitors and Nuclear Medicine Imaging: Current and Future Applications. *Cancers (Basel).* 2020;12(2). doi:10.3390/cancers12020371 Cited in: PubMed; PMID 32041105.
29. Filette J de, Jansen Y, Schreuer M, Everaert H, Velkeniers B, Neyns B, Bravenboer B. Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4431–9. doi:10.1210/jc.2016-2300 Cited in: PubMed; PMID 27571185.
30. Iravani A, Osman MM, Weppler AM, Wallace R, Galligan A, Lasocki A, Hunter MO, Akhurst T, Hofman MS, Lau PKH, Kee D, Au-Yeung G, Sandhu S, Hicks RJ. FDG PET/CT for tumoral and systemic immune response monitoring of advanced melanoma during first-line combination ipilimumab and nivolumab treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020. doi:10.1007/s00259-020-04815-w Cited in: PubMed; PMID 32338306.
31. Eshghi N, Garland LL, Nia E, Betancourt R, Krupinski E, Kuo PH. 18F-FDG PET/CT Can Predict Development of Thyroiditis Due to Immunotherapy for Lung Cancer. *J Nucl*

- Med Technol. 2018;46(3):260–4. doi:10.2967/jnmt.117.204933 Cited in: PubMed; PMID 29599403.
32. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, Goel S, Bedard P, Le Tourneau C. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol*. 2019;30(3):385–96. doi:10.1093/annonc/mdz003 Cited in: PubMed; PMID 30657859.
 33. Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, Calabrò L, Carlucci D, Miracco C, Volterrani L, Mazzei MA, Biagioli M, Altomonte M, Maio M. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58(8):1297–306. doi:10.1007/s00262-008-0642-y Cited in: PubMed; PMID 19139884.
 34. Umemura Y, Wang D, Peck KK, Flynn J, Zhang Z, Fatovic R, Anderson ES, Beal K, Shoushtari AN, Kaley T, Young RJ. DCE-MRI perfusion predicts pseudoprogression in metastatic melanoma treated with immunotherapy. *J Neurooncol*. 2020;146(2):339–46. doi:10.1007/s11060-019-03379-6 Cited in: PubMed; PMID 31873875.
 35. Sachpekidis C, Kopp-Schneider A, Hassel JC, Dimitrakopoulou-Strauss A. Assessment of early metabolic progression in melanoma patients under immunotherapy: an 18F-FDG PET/CT study. *EJNMMI Res*. 2021;11(1):89. doi:10.1186/s13550-021-00832-4 Cited in: PubMed; PMID 34495433.
 36. Frelaut M, Du Rusquec P, Moura A de, Le Tourneau C, Borcoman E. Pseudoprogression and Hyperprogression as New Forms of Response to Immunotherapy. *BioDrugs*. 2020. doi:10.1007/s40259-020-00425-y Cited in: PubMed; PMID 32394415.
 37. Humbert O, Cadour N, Paquet M, Schiappa R, Poudenx M, Chardin D, Borchellini D, Benisvy D, Ouvrier MJ, Zwarthoed C, Schiazza A, Ilie M, Ghalloussi H, Koulibaly PM, Darcourt J, Otto J. 18FDG PET/CT in the early assessment of non-small cell lung cancer response to immunotherapy: frequency and clinical significance of atypical evolutive patterns. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(5):1158–67. doi:10.1007/s00259-019-04573-4 Cited in: PubMed; PMID 31760467.
 38. Lennartz S, Diederich S, Doehn C, Gebauer B, Grünwald V, Notohamiprodjo M, Sommer W, Schlemmer H-P, Persigehl T. Radiologisches Monitoring von modernen Immuntherapien: Neue Herausforderung für die interdisziplinäre Zusammenarbeit [Radiological Monitoring of Modern Immunotherapy: A Novel Challenge for Interdisciplinary Patient Care]. *Rofo*. 2020;192(3):235–45. doi:10.1055/a-1015-6869 Cited in: PubMed; PMID 31994155.
 39. Ito K, Schöder H, Teng R, Humm JL, Ni A, Wolchok JD, Weber WA. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume measured on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in melanoma patients treated with ipilimumab therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(4):930–9. doi:10.1007/s00259-018-4211-0 Cited in: PubMed; PMID 30488098.
 40. Nakamoto R, Zaba LC, Rosenberg J, Reddy SA, Nobashi TW, Davidzon G, Aparici CM, Nguyen J, Moradi F, Iagaru A, Franc BL. Prognostic value of volumetric PET parameters at early response evaluation in melanoma patients treated with immunotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020. doi:10.1007/s00259-020-04792-0 Cited in: PubMed; PMID 32296882.

41. Seban R-D, Mezquita L, Berenbaum A, Dercle L, Botticella A, Le Pechoux C, Caramella C, Deutsch E, Grimaldi S, Adam J, Ammari S, Planchard D, Leboulleux S, Besse B. Baseline metabolic tumor burden on FDG PET/CT scans predicts outcome in advanced NSCLC patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(5):1147–57. doi:10.1007/s00259-019-04615-x Cited in: PubMed; PMID 31754795.
42. Seban R-D, Moya-Plana A, Antonios L, Yeh R, Marabelle A, Deutsch E, Schwartz LH, Gómez RGH, Saenger Y, Robert C, Ammari S, Dercle L. Prognostic 18F-FDG PET biomarkers in metastatic mucosal and cutaneous melanoma treated with immune checkpoint inhibitors targeting PD-1 and CTLA-4. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020. doi:10.1007/s00259-020-04757-3 Cited in: PubMed; PMID 32206839.
43. Seban R-D, Nemer JS, Marabelle A, Yeh R, Deutsch E, Ammari S, Moya-Plana A, Mokrane F-Z, Gartrell RD, Finkel G, Barker L, Bigorgne AE, Schwartz LH, Saenger Y, Robert C, Dercle L. Prognostic and theranostic 18F-FDG PET biomarkers for anti-PD1 immunotherapy in metastatic melanoma: association with outcome and transcriptomics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(11):2298–310. doi:10.1007/s00259-019-04411-7 Cited in: PubMed; PMID 31346755.
44. Polverari G, Ceci F, Bertaglia V, Reale ML, Rampado O, Gallio E, Passera R, Liberini V, Scapoli P, Arena V, Racca M, Veltri A, Novello S, Deandreis D. 18F-FDG Pet Parameters and Radiomics Features Analysis in Advanced Nsclc Treated with Immunotherapy as Predictors of Therapy Response and Survival. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5). doi:10.3390/cancers12051163 Cited in: PubMed; PMID 32380754.
45. Sanli Y, Leake J, Odu A, Xi Y, Subramaniam RM. Tumor Heterogeneity on FDG PET/CT and Immunotherapy: An Imaging Biomarker for Predicting Treatment Response in Patients With Metastatic Melanoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;1–9. doi:10.2214/AJR.18.19796 Cited in: PubMed; PMID 30933647.
46. Chardin D, Paquet M, Schiappa R, Darcourt J, Bailleux C, Poudenx M, Sciazza A, Ilie M, Benzaquen J, Martin N, Otto J, Humbert O. Baseline metabolic tumor volume as a strong predictive and prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer treated with PD1 inhibitors: a prospective study. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2). doi:10.1136/jitc-2020-000645 Cited in: PubMed; PMID 32709713.
47. Schweighofer-Zwink G, Manafi-Farid R, Kölblinger P, Hehenwarter L, Harsini S, Pirich C, Beheshti M. Prognostic value of 2-18FFDG PET-CT in metastatic melanoma patients receiving immunotherapy. *Eur J Radiol*. 2022;146:110107. doi:10.1016/j.ejrad.2021.110107 Cited in: PubMed; PMID 34922117.
48. Ayati N, Sadeghi R, Kiamanesh Z, Lee ST, Zakavi SR, Scott AM. The value of 18F-FDG PET/CT for predicting or monitoring immunotherapy response in patients with metastatic melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020. doi:10.1007/s00259-020-04967-9 Cited in: PubMed; PMID 32728798.
49. Reinert CP, Gatidis S, Sekler J, Dittmann H, Pfannenberger C, La Fougère C, Nikolaou K, Forschner A. Clinical and prognostic value of tumor volumetric parameters in melanoma patients undergoing 18F-FDG-PET/CT: a comparison with serologic markers of tumor burden and inflammation. *Cancer Imaging*. 2020;20(1):44. doi:10.1186/s40644-020-00322-1 Cited in: PubMed; PMID 32631431.

50. Mesnard C, Bodet-Milin C, Eugène T, Nguyen JM, Khammari A, Dréno B. Predictive value of FDG-PET imaging for relapse in metastatic melanoma patients treated with immunotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. doi:10.1111/jdv.16358 Cited in: PubMed; PMID 32219890.
51. Tan AC, Emmett L, Lo S, Liu V, Kapoor R, Carlino MS, Guminiski AD, Long GV, Menzies AM. FDG-PET response and outcome from anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2115–20. doi:10.1093/annonc/mdy330 Cited in: PubMed; PMID 30137228.
52. Wong A, Callahan J, Keyaerts M, Neyns B, Mangana J, Aberle S, Herschtal A, Fullerton S, Milne D, Iravani A, McArthur GA, Hicks RJ. 18F-FDG PET/CT based spleen to liver ratio associates with clinical outcome to ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Cancer Imaging*. 2020;20(1):36. doi:10.1186/s40644-020-00313-2 Cited in: PubMed; PMID 32408884.
53. Sachpekidis C, Larribère L, Kopp-Schneider A, Hassel JC, Dimitrakopoulou-Strauss A. Can benign lymphoid tissue changes in 18F-FDG PET/CT predict response to immunotherapy in metastatic melanoma? *Cancer Immunol Immunother*. 2019;68(2):297–303. doi:10.1007/s00262-018-2279-9 Cited in: PubMed; PMID 30478475.
54. Schwenck J, Schörg B, Fiz F, Sonanini D, Forschner A, Eigentler T, Weide B, Martella M, Gonzalez-Menendez I, Campi C, Sambuceti G, Seith F, Quintanilla-Martinez L, Garbe C, Pfannenberger C, Röcken M, La Fougere C, Pichler BJ, Kneilling M. Cancer immunotherapy is accompanied by distinct metabolic patterns in primary and secondary lymphoid organs observed by non-invasive in vivo 18F-FDG-PET. *Theranostics*. 2020;10(2):925–37. doi:10.7150/thno.35989 Cited in: PubMed; PMID 31903160.
55. Boursi B, Werner TJ, Gholami S, Margalit O, Baruch E, Markel G, Eshet Y, Houshmand S, Shacham-Shmueli E, Mitchell TC, Mamtani R, Alavi A, Yang Y-X. Physiologic colonic fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake may predict response to immunotherapy in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2019;29(3):318–21. doi:10.1097/CMR.0000000000000566 Cited in: PubMed; PMID 30557217.
56. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics*. 1999;19(1):61-77; quiz 150-1. doi:10.1148/radiographics.19.1.g99ja0761 Cited in: PubMed; PMID 9925392.
57. Hutchinson JA, Kronenberg K, Riquelme P, Wenzel JJ, Glehr G, Schilling H-L, Zeman F, Evert K, Schmiedel M, Mickler M, Drexler K, Bitterer F, Cordero L, Beyer L, Bach C, Koestler J, Burkhardt R, Schlitt HJ, Hellwig D, Werner JM, Spang R, Schmidt B, Geissler EK, Haferkamp S. Virus-specific memory T cell responses unmasked by immune checkpoint blockade cause hepatitis. *Nat Commun*. 2021;12(1):1439. doi:10.1038/s41467-021-21572-y Cited in: PubMed; PMID 33664251.
58. Hofheinz F, Bütof R, Apostolova I, Zöphel K, Steffen IG, Amthauer H, Kotzerke J, Baumann M, van den Hoff J. An investigation of the relation between tumor-to-liver ratio (TLR) and tumor-to-blood standard uptake ratio (SUR) in oncological FDG PET. *EJNMMI Res*. 2016;6(1):19. doi:10.1186/s13550-016-0174-y Cited in: PubMed; PMID 26936768.
59. Gontier E, Fourme E, Wartski M, Blondet C, Bonardel G, Le Stanc E, Mantzarides M, Foehrenbach H, Pecking A-P, Alberini J-L. High and typical 18F-FDG bowel uptake in

- patients treated with metformin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(1):95–9. doi:10.1007/s00259-007-0563-6 Cited in: PubMed; PMID 17786437.
60. Domeki Y, Yamazaki E, Matsuura A, Kitajima K, Murakami K, Kato H. Effects of a proton pump inhibitor on the physiological accumulation of fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) in FDG-positron emission tomography. *Surg Today*. 2012;42(10):927–33. doi:10.1007/s00595-012-0265-y Cited in: PubMed; PMID 22825654.
 61. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA, Stroobants S, Delbeke D, Donohoe KJ, Holbrook S, Graham MM, Testanera G, Hoekstra OS, Zijlstra J, Visser E, Hoekstra CJ, Pruim J, Willemsen A, Arends B, Kotzerke J, Bockisch A, Beyer T, Chiti A, Krause BJ. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):328–54. doi:10.1007/s00259-014-2961-x Cited in: PubMed; PMID 25452219.
 62. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–74. Cited in: PubMed; PMID 843571.
 63. Wu X, Pertovaara H, Korkola P, Dastidar P, Järvenpää R, Eskola H, Kellokumpu-Lehtinen P-L. Correlations between functional imaging markers derived from PET/CT and diffusion-weighted MRI in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e84999. doi:10.1371/journal.pone.0084999 Cited in: PubMed; PMID 24454777.
 64. Chen S, He K, Feng F, Wang S, Yin Y, Fu H, Wang H. Metabolic tumor burden on baseline 18F-FDG PET/CT improves risk stratification in pediatric patients with mature B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(9):1830–9. doi:10.1007/s00259-019-04363-y Cited in: PubMed; PMID 31187163.
 65. Vercellino L, Cottreau A-S, Casasnovas O, Tilly H, Feugier P, Chartier L, Fruchart C, Roulin L, Oberic L, Pica GM, Ribrag V, Abraham J, Simon M, Gonzalez H, Bouabdallah R, Fitoussi O, Sebban C, López-Guillermo A, Sanhes L, Morschhauser F, Trotman J, Corront B, Choufi B, Snauwaert S, Godmer P, Briere J, Salles G, Gaulard P, Meignan M, Thieblemont C. High total metabolic tumor volume at baseline predicts survival independent of response to therapy. *Blood*. 2020;135(16):1396–405. doi:10.1182/blood.2019003526 Cited in: PubMed; PMID 31978225.
 66. Xie M, Zhai W, Cheng S, Zhang H, Xie Y, He W. Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters for progression-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology*. 2016;21(2):99–105. doi:10.1179/1607845415Y.0000000033 Cited in: PubMed; PMID 26183456.
 67. Knopp MV, Bischoff H, Rimac A, Oberdorfer F, van Kaick G. Bone marrow uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose following treatment with hematopoietic growth factors: Initial evaluation. *Nucl Med Biol*. 1996;23(6):845–9. doi:10.1016/0969-8051(96)00085-6 Cited in: PubMed; PMID 8940729.
 68. Yao WJ, Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Weil JA, Lee SJ, Maddahi J, Phelps ME. Quantitative PET imaging of bone marrow glucose metabolic response to hematopoietic cytokines. *J Nucl Med*. 1995;36(5):794–9. Cited in: PubMed; PMID 7738650.
 69. Nakamoto R, Zaba LC, Liang T, Reddy SA, Davidzon G, Aparici CM, Nguyen J, Moradi F, Iagaru A, Franc BL. Prognostic Value of Bone Marrow Metabolism on Pretreatment

¹⁸F-FDG PET/CT in Patients with Metastatic Melanoma Treated with Anti-PD-1 Therapy. J Nucl Med. 2021;62(10):1380–3. doi:10.2967/jnumed.120.254482 Cited in: PubMed; PMID 33547210.

7. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dirk Hellwig für seine stetige und wertvolle Unterstützung im gesamten Verlauf der Arbeit.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Martin Schmiedel bedanken, der mich in die für meine Arbeiten benötigte Software eingewiesen hat und jederzeit für Rückfragen verfügbar war.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. James Hutchinson und seiner Arbeitsgruppe dafür danken, dass sie mir Einblick in ihre Daten gewährt haben und somit diese Arbeit möglich gemacht haben.