

Überlebensanalysen von Patienten mit metastasiertem malignem  
Melanom unter Immuntherapie und Targeted Therapies im Rahmen  
einer FDG-PET/CT Ganzkörper-Untersuchung und Beurteilung des  
Ansprechens auf Immuntherapie mittels PET- und CT-Parameter in  
einzelnen Läsionen

Yize Zhuwu

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Stephan Nekolla
2. Priv.-Doz. Dr. Felix Lauffer, Ph.D.

Die Dissertation wurde am 23.12.2022 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.05.2023 angenommen.

**Gewidmet meiner Familie**

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Zielsetzung .....	1
1.2	Malignes Melanom .....	2
1.2.1	Allgemeines .....	2
1.2.2	Epidemiologie .....	2
1.2.3	Ätiologie .....	3
1.2.4	Klassifikation .....	3
1.2.5	Diagnostik .....	4
1.2.6	Therapie.....	6
1.2.7	Nachsorge.....	8
1.3	BRAF/MEK-Inhibitoren .....	8
1.4	Immuncheckpoint-Inhibitoren .....	9
1.5	Adverse Events .....	11
2	Patienten, Material und Methoden.....	14
2.1	Patienten .....	14
2.2	<sup>18</sup> F-FDG .....	14
2.3	PET .....	15
2.3.1	Physikalische Grundlagen.....	15
2.3.2	Grundlagen der Bildrekonstruktion.....	17
2.4	CT.....	17
2.4.1	Röntgenstrahlung.....	17
2.4.2	Entwicklungsgeschichte und Funktionsweise der CT .....	18
2.5	PET/CT.....	22
2.5.1	Entwicklungsgeschichte und Funktionsweise der PET/CT .....	22
2.5.2	Untersuchungsablauf der PET/CT .....	23
2.5.3	<sup>18</sup> FDG-PET/CT Auswertung.....	23
2.6	RECIST 1.0, RECIST 1.1, irRC, irRECIST .....	24

2.7	Statistische Auswertung .....	24
2.8	Parameter.....	25
2.8.1	Berechnete Parameter.....	25
2.8.2	Berechnung der Features erster Ordnung .....	27
2.8.3	Berechnung der Gray Level Co-occurrence Matrix Features.....	29
2.8.4	Berechnung der Gray Level Size Zone Matrix .....	30
2.8.5	Berechnung der Neighbouring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM) Features .....	30
2.8.6	AUC-CSH-Werte.....	31
3	Ergebnisse .....	33
3.1	Adverse Events .....	33
3.2	Vergleich der BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie und Immuntherapie.....	38
3.3	Vergleich der Therapieregime mit Beteiligung von BRAF/MEK-Inhibitoren .	39
3.4	Parameterauswertung (Radiomics) .....	41
3.5	Überlebensanalysen von Patienten mit Responder- und Nonresponderläsionen .....	44
3.6	Funktioneller Zusammenhang zwischen CT basiertem, morphologischem Tumolvolumen und metabolischem Volumen .....	46
4	Diskussion.....	49
5	Zusammenfassung.....	57
	Anhang .....	58
	Abkürzungsverzeichnis.....	i
	Abbildungsverzeichnis .....	iii
	Tabellenverzeichnis .....	iv
	Literaturverzeichnis .....	vi
	Danksagung .....	xv

# 1 Einleitung

## 1.1 Zielsetzung

FDG-PET/CT ist die geeignetste Bildgebung, um Staging- und Restaging-Untersuchungen bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom durchzuführen. Targeted Therapies, wie BRAF/MEK-Inhibitoren, und Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren sind dazu in der Lage, ihr progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben merklich zu verlängern.

In Bezug auf Immuncheckpoint-Inhibitoren wiesen zunächst Hodi und Kollegen nach (Hodi et al., 2010), dass das mediane Gesamtüberleben von Patienten, die mit dem Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab behandelt werden, mit 10,0 Monaten signifikant länger ist als das mediane Gesamtüberleben von 6,4 Monaten von Patienten, bei denen das Glykoprotein 100 Peptid Vakzin zum Einsatz kommt. Später konnten mit den Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab (Robert, Schachter, et al., 2015) und Nivolumab (Larkin, Hodi, & Wolchok, 2015) Wirkstoffe gefunden werden, die zu einem besseren Gesamtüberleben und/oder progressionsfreien Überleben führen als Ipilimumab. Ebenso wurde gezeigt, dass die Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab teilweise den Einzeltherapien im progressionsfreien Überleben überlegen ist (Larkin et al., 2015).

Für Patienten mit metastasiertem malignem Melanom mit Mutationen im BRAF Onkogen sind BRAF/MEK-Inhibitoren das therapeutische Mittel der ersten Wahl. Die Kombinationstherapien sind den Einzeltherapien bezüglich des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens überlegen (Long et al., 2015; Robert, Karaszewska, et al., 2015).

Eine beträchtliche Anzahl an Patienten entwickelt unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, da sie zu einer Aktivierung des Immunsystems führen, therapie-induzierte inflammatorische Nebenwirkungen, sogenannte immune-related Adverse Events (irAEs) (Postow, Sidlow, & Hellmann, 2018). Viele dieser Nebenwirkungen können mit dem <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT dargestellt werden. Insbesondere gibt es auch irAEs, wie Sarcoid Like Lesions, die nur mit FDG-PET/CT detektierbar sind und klinisch nicht auffallen würden.

Ziel dieser Arbeit ist, zu eruieren, ob das Auftreten von irAEs im Rahmen der Immuntherapie mit einem besseren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert ist. Besondere Aufmerksamkeit gilt der Fragestellung, ob FDG-positive irAEs separat genommen ebenso mit einem besseren

progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben korrelieren. Außerdem soll der Frage nachgegangen werden, ob es einen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen Patienten, die eine BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie erhalten, und Patienten, die mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt werden, gibt. Ferner ist von Interesse, ob sich die Reihenfolge in der sequenziellen Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitoren und Immuncheckpoint-Inhibitoren auf das Überleben auswirkt. Auch wenn Immuntherapien ein Meilenstein in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom sind, sprechen viele Patienten nicht auf die Therapie an (Ziogas, Konstantinou, Bouros, Theochari, & Gogas, 2021). Deswegen ist ein weiteres Ziel dieser Arbeit, herauszufinden, ob PET- und CT-Parameter ein prädiktives Mittel sind, um das Therapieansprechen zu beurteilen.

## 1.2 Malignes Melanom

### 1.2.1 Allgemeines

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor der Haut (Kutis). Letztere untergliedert sich in Oberhaut (Epidermis) und Lederhaut (Dermis). Die Epidermis ist ein mehrschichtiges verhorntes Plattenepithel. Von tief nach oberflächlich gliedert sich die Epidermis in Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum granulosum und Stratum corneum. An den Handtellern und den Fußsohlen liegt als unterste Zellschicht des Stratum corneum noch das Stratum lucidum vor. Das maligne Melanom geht von den Melanozyten aus, die sich im Stratum basale befinden und dunkles Pigment produzieren. Es metastasiert lymphogen und hämatogen.

### 1.2.2 Epidemiologie

Im Jahr 2012 war das maligne Melanom sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit 4,1 % und 4,6 % der vierthäufigste Tumor in Deutschland (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015). Bei Frauen liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 59, bei Männern bei 67 Jahren. Mit 94 % für Frauen und 91 % für Männer liegen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten im Vergleich zu anderen bösartigen Tumoren günstig. Über 90 % der Sterbefälle an Hauttumoren sind auf das maligne Melanom zurückzuführen (*S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms*, 2020). Das im Jahr 2008 eingeführte Hautscreening soll dabei helfen, den bösartigen Tumor in einem frühen Tumorstadium zu erkennen. Gesetzlich Versicherte ab einem Alter von 35 Jahren können diese Leistung alle zwei Jahre in Anspruch nehmen. So wurden seit 2008 vor

allem mehr Melanome in frühen Stadien erkannt, was den kurzfristigen Anstieg der Inzidenz erklärt (Robert Koch-Institut, 2015).

### 1.2.3 Ätiologie

Zu den Hauptrisikofaktoren, am malignen Melanom zu erkranken, zählen Exposition ultravioletter Strahlung in Kindheit und Jugend sowie die Anzahl an vorhandenen Pigmentmalen. Besonders Menschen von hellem Hauttyp I/II neigen dazu, diese zu bilden. Ein Hinweis auf Genmutationen besteht, wenn mindestens zwei Verwandte ersten Grades am malignen Melanom erkrankt sind. Lag früher schon einmal eine Melanomerkkrankung vor, erhöht sich ebenso das Risiko, ein weiteres Mal zu erkranken (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015).

### 1.2.4 Klassifikation

Nach der WHO-Klassifikation wird das maligne Melanom histologisch in das superfiziell spreitende Melanom (60 %), das noduläre maligne Melanom (20 %), das lentigo-maligna-Melanom (10 %), das akrolentiginöse Melanom (5 %) sowie seltene Typen unterteilt. Am prognostisch ungünstigsten ist das noduläre maligne Melanom. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation der AJCC. Die aktuelle Edition ist die 8. (Gershenwald & Scolyer, 2018). Als wichtigster prognostischer Parameter gilt die Tumordicke nach Breslow (Ruiter, Testori, Eggermont, & Punt, 2001). Sie ist in Tabelle 1 ersichtlich und bemisst die Ausdehnung des Melanoms vom Stratum granulosum bis zur tiefsten nachweisbaren Tumorzelle.

<b>Breslow Index</b>	<b>Tumordicke d in mm</b>
I	$d \leq 1,0$
II	$1,0 < d \leq 2,0$
III	$2,0 < d \leq 4,0$
IV	$d > 4,0$

*Tabelle 1: Tumordicke nach Breslow nach (Ruiter et al., 2001)*

Die Tabellen 19 bis 23 im Anhang listen die aktuellen TNM-Klassifikationen sowie die klinische und pathologische Stadieneinteilung auf.

### 1.2.5 Diagnostik

Die Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge sind evidenzbasiert. Die Evidenzlevel nach Oxford (Version 2009) sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs))
1b	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)
1c	Alle oder keiner
2a	SR (mit Homogenität) von Kohortenstudien
2b	Einzelne Kohorten-Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z.B. < 80 % Nachbeobachtungsrate)
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien
3a	SR (mit Homogenität) von Fall-Kontroll-Studien
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studie
4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“

Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)

Die Empfehlungsgraduierung kann Tabelle 3 entnommen werden.

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung

Die nachfolgenden Informationen zur Diagnostik entstammen, wenn nicht anders angegeben, der aktuellen S3-Leitlinie.

Klinisch werden zur Diagnostik die Inspektion ohne Hilfsmittel, die Dermatoskopie und die sequenzielle digitale Dermatoskopie angewendet. Die weiterführende Diagnostik hängt vom Stadium der Erkrankung ab. Im Rahmen des Stagings soll eine Wächterlymphknotenbiopsie ab einer Tumordicke von  $d = 1,0 \text{ mm}$  erfolgen, sofern kein Hinweis auf eine lokoregionale oder Fern-Metastasierung besteht. Sind Risikofaktoren wie Ulzerationen, erhöhte Mitoserate oder jüngeres Lebensalter (< 40 Jahre) gegeben, sollte diese bereits bei einer Dicke von  $0,75 \text{ mm} \leq d < 1,00 \text{ mm}$  durchgeführt werden. Testungen auf Mutationen (BRAF, NRAS bei BRAF wildtype,

c-kit bei ALM und Schleimhautmelanom) sollen ab Stadium IIIB erfolgen. Die Tabellen 4 bis 6 zeigen die empfohlenen Untersuchungsmethoden bis einschließlich Stadium IIB, im Stadium IIC und III sowie im Stadium IV.

<b>Untersuchungsmethode</b>	<b>Empfehlungen</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzlevel</b>
MRT Kopf	Nein	A	3b
PET/CT, CT, MRT (Ganzkörper ohne Kopf)	Nein	A	1a
Röntgen-Thorax	Nein	A	2b
Abdomen-Sonographie	Nein	B	2b
Lymphknoten- Sonographie	Ja (ab Stadium IB)	A	1a
Skelettszintigraphie	Nein	A	3b
Tumormarker S100B	Ja (ab Stadium IB)	0	3b
Tumormarker LDH	Nein	B	2b

*Tabelle 4: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden bis einschließlich Stadium IIB (S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020)*

<b>Untersuchungsmethode</b>	<b>Empfehlungen</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzlevel</b>
MRT Kopf	Ja	EK (Expertenkonsens)	
PET/CT, CT, MRT (Ganzkörper ohne Kopf)	Ja	B	1a
Röntgen-Thorax	Nein	B	2b
Abdomen-Sonographie	Nein	B	2b
Lymphknoten- Sonographie	Ja	A	1a
Tumormarker S100B	Ja	A	1a
Tumormarker LDH	Ja	0	1b

*Tabelle 5: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IIC und III nach (S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020)*

Untersuchungsmethode	Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
MRT Kopf	Ja	EK	
PET/CT, CT, MRT (Ganzkörper ohne Kopf)	Ja	B	1a
Abdomen-Sonographie	Ja	0	3b
Lymphknoten- Sonographie	Ja	0	1a
Skelettszintigraphie	Ja	EK	
Tumormarker S100B	Ja	A	1b
Tumormarker LDH	Ja	A	1b

Tabelle 6: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IV nach (S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020)

### 1.2.6 Therapie

Die nachfolgenden Informationen zur Therapie entstammen, wenn nicht anders angegeben, der aktuellen S3-Leitlinie.

Eine Primärexzision mit kleinem Sicherheitsabstand ist bei klinischem Verdacht, eine radikale Exzision in kurativer Absicht empfohlen. Der Sicherheitsabstand zum Tumorrand richtet sich nach dem Stadium und der Tumordicke nach Breslow. Die zugehörigen Werte sind in Tabelle 7 gelistet.

Stadium	Tumordicke	Sicherheitsabstand
pT1, pT2	$d \leq 2,0 \text{ mm}$	10 mm
pT3, pT4	$2,01 \leq d \leq 4,00 \text{ mm}$	20 mm

Tabelle 7: Übersicht zum Sicherheitsabstand bei Primärexzision nach (S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020)

Bei In-situ-Melanomen genügt eine komplette Exzision mit histopathologischer Kontrolle. Im Falle eines mikroskopischen Residualtumors (R1) oder makroskopischen Residualtumors (R2) soll immer eine Nachresektion stattfinden, wenn somit ein R0-Status, also der Status, in dem kein Residualtumor mehr vorliegt, erzielt werden kann. In Fällen einer Inoperabilität, eines ungenügenden Sicherheitsabstandes oder eines Residualtumors (R1/R2) sollte/kann eine Radiotherapie in Erwägung gezogen werden. Im Stadium IIIB und IIIC, d.h. bei Lymphknotenmetastasen ohne Fernmetastasierung, und bei Lymphknotenrezidiven ohne Fernmetastasierung ist eine therapeutische Lymphadenektomie empfohlen. Eine adjuvante Radiotherapie sollte durchgeführt werden, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- Drei befallene Lymphknoten
- Kapseldurchbruch
- Lymphknotenmetastase > 3 cm
- Lymphogenes Rezidiv

Bei Patienten im Stadium IIB/C und IIIA-C soll eine adjuvante Interferontherapie erfolgen. Sie kann bei Patienten im Stadium IIA in niedriger Dosierung durchgeführt werden. Neu in der 8. Edition ist die Empfehlung zur adjuvanten Therapie mit PD-1-Antikörper für Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A - D oder IV. Gleichfalls neu ist die Empfehlung zur adjuvanten Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor für Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A - D mit einer BRAF V600E oder V600K Mutation. Hierbei gilt jeweils der Empfehlungsgrad A – „soll“. Eine adjuvante Therapie mit Ipilimumab führt zumindest nicht zur Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zum Placebo. Lokoregionale Metastasen sollen reseziert werden, sofern keine Fernmetastasen vorhanden sind und potenziell ein R0-Status erreicht werden kann. Weitere Möglichkeiten sind eine Radiotherapie und verschiedene medikamentöse Optionen. Ist eine R0-Resektion möglich, können Fernmetastasen prinzipiell entfernt werden. Dies ist der Fall, wenn der Patient keine funktionalen Einbußen befürchten muss, positive prädiktive Faktoren gegeben sind, wie eine geringe Metastasenzahl oder eine lange Dauer des metastasenfremen Intervalls, und wenn andere Therapieoptionen ausgeschöpft bzw. unterlegen sind. Im Stadium IV gelten folgende medikamentöse Empfehlungen: Liegt eine BRAF-V600 Mutation vor, soll eine BRAF/MEK-Inhibitor Therapie oder eine Checkpoint-Inhibitor Therapie entweder als PD-1-Antikörper Monotherapie oder als Kombinationstherapie aus PD-1-Antikörper und CTLA-4-Antikörper Therapie (Ipilimumab) erfolgen. Checkpoint-Inhibitoren kommen bei nicht resezierbaren Metastasen in Frage. Hierbei ist die Ipilimumab Monotherapie der PD-1-Antikörper Monotherapie oder der Kombinationstherapie im progressionsfreien Überleben unterlegen, ebenso wie der PD-1-Antikörper Monotherapie im Gesamtüberleben. Sind Immuntherapien ausgeschlossen, kann eine Poly- oder Monochemotherapie zum Einsatz kommen. Im palliativen Setting zur Tumor- und Beschwerdekontrolle können Fernmetastasen bestrahlt werden.

### 1.2.7 Nachsorge

Das stadienadaptierte Nachsorgeschema über einen Zeitraum von zehn Jahren ist Tabelle 8 zu entnehmen.

Stadium	Körperliche Untersuchung			Lymphknoten-Sonographie			Labor S100B			Bildgebende Untersuchungen		
	1–3	4 + 5	6–10	1–3	4 + 5	6–10	1–3	4 + 5	6–10	1–3	4 + 5	6–10
IA	6-mtl.	12-mtl.	12-mtl.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IB-IIB	3-mtl.	6-mtl.	6- bis 12-mtl.	6- mtl.**	-	-	3-mtl.	-	-	-	-	-
IIC-IV*	3-mtl.	3-mtl.	6-mtl.	3-mtl.	6-mtl.	-	3-mtl.	6-mtl.	-	6- mtl.	-	-

\*für R0-resezierte Stadien, \*\* nur bei korrektem pathologischem Staging mittels Wächterlymphknotenbiopsie, sonst wie IIC

Tabelle 8: Nachsorgeschema beim malignen Melanom nach (S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020)

Danach sind die Patienten dazu angehalten, regelmäßige Selbstuntersuchungen durchführen und die jährliche Ganzkörperuntersuchung wahrzunehmen.

### 1.3 BRAF/MEK-Inhibitoren

Etwa 50 % der malignen Melanome weisen eine Mutation im BRAF Onkogen auf (Cancer Genome Atlas Network, 2015; Davies et al., 2002; Vogelstein et al., 2013). Davon ist BRAF V600E die häufigste und macht einen Anteil von 74 % bis 86 % aus. BRAF V600K Mutationen kommen in ca. 10 % bis 30 % der Fälle vor. Daneben gibt es noch einen kleinen Anteil weiterer Mutationen (Cancer Genome Atlas Network, 2015; Long et al., 2011; Vogelstein et al., 2013). BRAF/MEK-Inhibitoren gehören zu den Targeted Therapies, die intrazelluläre Signalwege modulieren. Die Aktivierung des RAS-RAF-MEK-ERK-Signalwegs löst eine Zellproliferation, Migration und Apoptoseinhibition aus (Peyssonnaud & Eychene, 2001). In einer Tumorzelle ist der Signalweg dauerhaft aktiviert. Eine Mutation im BRAF-Gen, wie sie häufig beim malignen Melanom auftritt (Davies et al., 2002), bewirkt eine Aktivierung der nachfolgenden Kinasen MEK 1/2 und ERK 1/2 in der Signalkaskade.

Der erste zugelassene Inhibitor des mutierten BRAF-Proteins für das metastasierte maligne Melanom war Vemurafenib unter dem Handelsnamen Zelboraf® (European Medicines Agency, 2012, February 17). Im Jahr 2013 folgte die Zulassung von Dabrafenib/Tafinlar® (European Medicines Agency, 2013, August 26). Die Zulassung von MEK-Inhibitoren wie Trametinib/Mekinist® (European Medicines Agency, 2014, June 30) schloss sich an.

Bei BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor Monotherapien fand sich bei 50 % der Patienten innerhalb von sechs bis sieben Monaten ein Fortschreiten der Erkrankung (Hauschild et al., 2012; Sosman et al., 2012), was auf verschiedene Resistenzmechanismen

zurückzuführen ist (Johannessen et al., 2010; Nazarian et al., 2010; Poulidakos et al., 2011). In Phase-III-Studien wurden ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben unter der Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zur Dabrafenib Monotherapie (Long et al., 2015) und zur Vemurafenib Monotherapie nachgewiesen (Robert, Karaszewska, et al., 2015). Seitdem gilt die Kombination aus BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor als Behandlungsstandard bei Melanompatienten mit BRAF Mutationen.

#### 1.4 Immuncheckpoint-Inhibitoren

Durch Ligandenbindung an einen T-Zell-Rezeptor ist die Tumorzelle in der Lage, die T-Zelle und somit die Immunabwehr zu inaktivieren. Checkpoint-Inhibitoren vermögen es, diesen Prozess zu verhindern.

Antigen-präsentierende Zellen (APCs) exprimieren auf ihrer Zelloberfläche MHC-Proteine. Sie binden Antigenpeptidstücke, was durch T-Lymphozyten erkannt wird. Dabei bindet der T-Zell-Rezeptor (TCR) das Antigen. Der Krebs-Immunzell-Zyklus wird in Abbildung 1 veranschaulicht (Chen & Mellman, 2013):

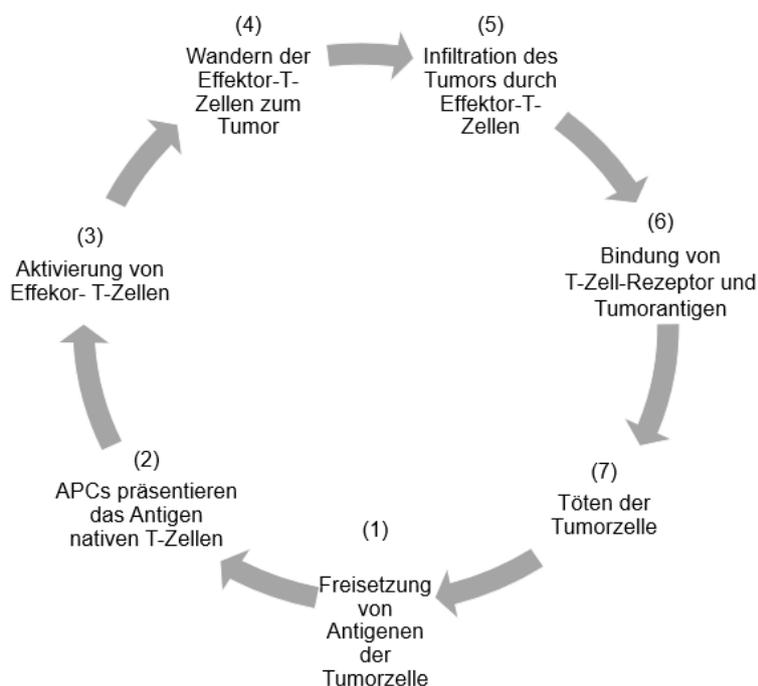


Abbildung 1: Krebs-Immunzell-Zyklus nach (Chen & Mellman, 2013)

Freigesetzte Tumorantigene werden von Antigen-präsentierenden Zellen prozessiert (1). Diese präsentieren die Antigenpeptidfragmente auf ihren MHC-Molekülen nativen T-Zellen (2). Über den Mechanismus der Cross Presentation können MHC-Klasse-I-Proteine auf den APCs auch extrazelluläre Antigene den

CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen präsentieren (Rock & Shen, 2005), woraufhin die naiven zu Effektor-T-Zellen aktiviert werden (3). Die zytotoxischen T-Zellen wandern zu den Tumorzellen (4) und infiltrieren das Tumorgewebe (5). Sie binden mit ihrem T-Zell-Rezeptor an das Antigen auf der Tumorzelle (6). Über Proteinfreisetzung führen sie das Absterben der Tumorzelle herbei (7). Dabei werden wiederum Tumorantigene freigesetzt und der Kreislauf beginnt von vorn.

Der B7-Ligand (CD80/B7.1 und CD86/B7.2) findet sich auf Antigen-präsentierenden Zellen, aber auch auf aktivierten T-Zellen (Sansom & Hall, 1993). Der T-Lymphozyt ist erst dann vollständig aktiviert, wenn der B7-Ligand (CD80/B7.1 und CD86/B7.2) der Antigen-präsentierenden Zelle an den CD28-Rezeptor des T-Lymphozyten bindet (Sansom, 2000). Nach der Aktivierung differenziert sich die native T-Zelle zur TH1- oder TH2-Zelle (beide CD4-positiv) oder zur zytotoxischen T-Zelle (CD8-positiv). TH1-Zellen aktivieren Makrophagen, TH2-Zellen aktivieren B-Lymphozyten und zytotoxische T-Zellen. Ein zelleigener Mechanismus vermag es, einer dauerhaften Aktivierung oder Überexpression der T-Zelle entgegenzuwirken. Die T-Zelle besitzt den CTLA-4-Rezeptor. Der B7-Ligand hat eine höhere Bindungsaffinität zum CTLA-4-Rezeptor als zum CD28-Rezeptor (Sansom, 2000). Die T-Zelle ist inaktiv, wenn der B7-Ligand an den CTLA-4-Rezeptor bindet. Dieser hemmende Mechanismus ist ein co-inhibitorischer Immuncheckpoint.

Der Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen CTLA-4 (Di Giacomo et al., 2009; Lipson & Drake, 2011). Ipilimumab/Yervoy® wurde 2011 zur Behandlung von Erwachsenen mit malignem Melanom in nicht resezierbarem Stadium III oder im Stadium IV durch die Europäische Union zugelassen (European Medicines Agency, 2011, July 12), nachdem für Ipilimumab als Einzelsubstanz in einer Phase-III-Studie ein signifikant besseres Gesamtüberleben gegenüber dem Glykoprotein 100 Peptid Vakzin nachgewiesen wurde (Hodi et al., 2010).

PD-L1 wird auf vielen Zellen exprimiert, darunter hämatopoetischen Zellen wie B-Zellen, T-Zellen und dendritischen Zellen, sowie nicht hämatopoetischen Zellen wie Endothelzellen, Zellen des Herz-, Lungen-, Pankreas-, Muskel- und Placentagewebes (Chen, Irving, & Hodi, 2012; Topalian, Drake, & Pardoll, 2012). PD-1 findet sich vorwiegend auf T-Zellen (Keir, Freeman, & Sharpe, 2007), aber auch auf B-Zellen und NK-Zellen (Topalian, Drake, et al., 2012). Gesundes Gewebe wird vor einer fälschlichen Immunantwort geschützt, indem PD-L1 auf Antigen-präsentierenden Zellen mit PD-1 und B7.1 auf T-Zellen interagieren und so

eine T-Zell-Aktivierung verhindert wird (Keir, Butte, Freeman, & Sharpe, 2008). Tumorzellen exprimieren auf ihrer Zelloberfläche PD-L1 (Keir et al., 2008). Sie deaktivieren T-Zellen, indem ihr PD-L1 an PD-1 und B7.1 der T-Zelle bindet (Chen et al., 2012; Chen & Mellman, 2013; Keir et al., 2008). Somit entgehen sie dem Krebs-Immunzell-Zyklus.

Nivolumab und Pembrolizumab sind monoklonale Antikörper gegen PD-1 und wirken so der Hemmung der T-Zellen entgegen, indem sie die Interaktion zwischen PD-1 auf der T-Zelle und PD-L1 auf der Tumorzelle verhindern (Topalian, Hodi, et al., 2012). In einer Phase-III-Studie zeigten sich ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben sowie weniger schwerwiegende irAEs bei der Verabreichung von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom (Robert, Schachter, et al., 2015). Larkin und Kollegen belegten, dass die Nivolumab Monotherapie ein besseres progressionsfreies Überleben erbringt als die Ipilimumab Monotherapie (Larkin et al., 2015). Im Jahr 2015 wurden Nivolumab/Opdivo® und Pembrolizumab/Keytruda® durch die Europäische Kommission zugelassen; ebenfalls zur Behandlung von Erwachsenen mit malignem Melanom in nicht resezierbarem Stadium III oder im Stadium IV (European Medicines Agency, 2015, July 17, 2015, June 19).

Larkin et al. zeigten, dass durch die Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab bei Patienten mit nicht resezierbarem malignem Melanom in fortgeschrittenem Stadium ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben erzielt werden kann als mit einer Ipilimumab Monotherapie. Bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren sind Nivolumab allein und die Kombinationstherapie in Bezug auf das progressionsfreie Überleben gleichwertig. Jedoch ist bei Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren die Kombinationstherapie den Einzeltherapien, d.h. lediglich Ipilimumab und lediglich Nivolumab, im progressionsfreien Überleben überlegen (Larkin et al., 2015). Am 11. Mai 2016 folgte die Zulassung der Kombination von Ipilimumab und Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms (oncotrends, 2016).

### 1.5 Adverse Events

Ein erheblicher Teil der mit Checkpoint-Inhibitoren behandelten Patienten entwickelt im Laufe der Therapie inflammatorische Nebenwirkungen, die auch als immune-related Adverse Events oder Adverse Events (AEs) bezeichnet werden

(Postow et al., 2018). In dieser Arbeit werden folgende Nebenwirkungen untersucht: okuläre Beschwerden, neurologische Defizite, Hypophysitis, Thyreoiditis, Pneumonitis/Pleuritis, Sarcoid Like Lesions, Hepatitis, Gastritis, Adrenalitis, Nephritis, Kolitis, arthritische Veränderungen, Fasziiitis, Dermatitis/Vitiligo und das Sjögren-Syndrom. Die Schweregrade der Toxizitäten werden nach CTCAE (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2017) graduiert. Diese Immunreaktionen können jedes Organ betreffen, treten jedoch gehäuft im Gastrointestinaltrakt, in den endokrinen Drüsen, in Leber und Haut auf (Weber et al., 2017).

CTLA-4-Antikörper und PD-1-Antikörper haben unterschiedliche Nebenwirkungsprofile, wobei Nebenwirkungen unter CTLA-4-Antikörper schwerwiegender ausfallen (Khoja, Day, Wei-Wu Chen, Siu, & Hansen, 2017). Die genauen Mechanismen, die zu irAEs führen, bleiben noch unverstanden. Auf einige Hypothesen wird im Folgenden kurz eingegangen:

CTLA-4 wird von normalen Hypophysenzellen exprimiert (Caturegli et al., 2016; Iwama et al., 2014). Daran können dann CTLA-4-Antikörper binden. Autoantikörper, die gegen die Schilddrüse gerichtet sind, können bereits im Vorhinein im Patienten zirkulieren (Osorio et al., 2017). Auch könnten Anti-PD-1- und Anti-PD-L1-Therapie die Produktion dieser Antikörper modulieren (Osorio et al., 2017). In einer Kreuzreaktion richten sich T-Zellen gegen Antigene auf Tumorzellen und ähnliche Antigene auf gesunden Gewebszellen (Byrne & Fisher, 2017). Ferner vermutet man, dass Checkpoint-Inhibitoren mit einer Erhöhung an Zytokinen in Verbindung stehen. Callahan et al. (Callahan et al., 2011) fanden einen Anstieg an Interleukin 17 in Patienten mit einer Ipilimumab-induzierten Colitis. Es wurde bereits vorher gezeigt, dass Interleukin 17 an der Pathogenese einer Colitis beteiligt ist (Harbour, Maynard, Zindl, Schoeb, & Weaver, 2015).

Meistens treten irAEs wenige Wochen bis Monate nach Therapiebeginn auf. Dennoch können sie sich weit darüber hinaus zeigen, auch nach Beendigung der Therapie (Postow et al., 2018; Weber et al., 2017). Am frühesten treten Dermatitis in Erscheinung (Weber et al., 2017; Weber, Kahler, & Hauschild, 2012). Eine lange Therapiedauer erhöht nicht die Wahrscheinlichkeit für irAEs (Topalian et al., 2014).

Es bleibt ungeklärt, warum manche Patienten irAEs entwickeln und andere nicht. Genetische Einflüsse liegen nahe, aber zumindest wurde kein Zusammenhang zwischen dem HLA-A-Status und irAEs gefunden (Wolchok et al., 2010). Die Darmflora

könnte immuntherapie-induzierte Colitiden begünstigen oder das Risiko dafür abmildern. Patienten, in deren Flora viele Bakterien des Stamms *Bacteroidetes* vorherrschen, entwickeln weniger wahrscheinlich eine Ipilimumab-induzierte Colitis (Dubin et al., 2016). Umstritten ist, ob irAEs, die ein Zeichen für eine generelle Aktivierung des Immunsystems sind, mit einem besseren Ansprechen einhergehen (Attia et al., 2005; Downey et al., 2007; Horvat et al., 2015; Weber et al., 2017). Es gibt Hinweise darauf, dass bestimmte irAEs damit in Zusammenhang stehen. Ein Beispiel hierfür sind Melanompatienten mit Vitiligo (Hua et al., 2016; Teulings et al., 2015).

Menzies et al. zeigten (Menzies et al., 2017), dass man nach Ipilimumab-induzierten Immunreaktionen ohne erhöhtes Risiko für irAEs mit einer Anti-PD-1 Therapie fortfahren kann. Santani und Kollegen (Santini et al., 2017) berichteten von Lungenkarzinompatienten, die nach Nebenwirkungen mit einer Anti-PD-1- oder Anti-PD-L1 Therapie re-induziert wurden. 50 % der Patienten litten nicht unter weiteren irAEs, 24 % hatten die gleiche Nebenwirkung wie zuvor und bei 26 % tauchten neue Immunreaktionen auf. Bereits stattgefundenen irAEs können darauf hindeuten, dass Patienten anfälliger für die gleichen oder neuen irAEs sind. Larkin und Kollegen zeigten (Larkin et al., 2015), dass irAEs am häufigsten und schwerwiegendsten im Rahmen der Kombinationstherapie vorkommen. Unter Pembrolizumab und Nivolumab treten weniger schwerwiegende irAEs auf als unter Ipilimumab (Larkin et al., 2015; Robert, Schachter, et al., 2015). Im Falle von Nivolumab tauchen die irAEs auch weniger häufig auf als unter Ipilimumab (Larkin et al., 2015).

Unter den empfohlenen Maßnahmen zur Handhabung der unerwünschten immunassoziierten Nebenwirkungen fallen je nach Schweregrad eine Pausierung oder gar ein Abbruch der Therapie, die Behandlung mit Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva sowie die Hormonsubstitution bei Endokrinopathien (*S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms*, 2020).

## 2 Patienten, Material und Methoden

### 2.1 Patienten

Wir untersuchten retrospektiv 124 Patienten mit einem metastasierten malignen Melanom AJCC Stadium IV, die sich am Klinikum rechts der Isar vorstellten und durch das interdisziplinäre Melanomboard im Zeitraum von 07/2012 bis 07/2018 behandelt wurden. 20 Patienten erhielten BRAF/MEK-Inhibitoren als Monotherapie, 104 Patienten Immuncheckpoint-Inhibitoren. Unter Letzteren waren auch 28 Patienten, die zwischenzeitlich unter BRAF/MEK-Inhibitoren standen. Das Patientenkollektiv in der Gruppe der Immuntherapien enthielt 64 (61,5 %) männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von  $55,9 \pm 14,5$  Jahren bei Erstdiagnose und  $60,9 \pm 12,9$  Jahren zu Therapiebeginn. Bei den 40 (38,5 %) weiblichen Patienten lag das Durchschnittsalter bei  $54,5 \pm 14,3$  Jahren bei Erstdiagnose und  $60,2 \pm 12,9$  Jahren zu Therapiebeginn. Das Patientenkollektiv in der Gruppe der BRAF/MEK Monotherapien umfasste acht (40 %) männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von  $57,6 \pm 14,7$  Jahren bei Erstdiagnose und  $61,4 \pm 11,2$  Jahren zu Therapiebeginn. Bei den zwölf (60 %) weiblichen Patienten lag das Durchschnittsalter bei  $51,5 \pm 16,5$  Jahren bei Erstdiagnose und  $56,4 \pm 15,7$  Jahren zu Therapiebeginn.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem histologisch gesicherten malignen Melanom, die systemisch mit BRAF/MEK-Inhibitoren oder Checkpoint-Inhibitoren behandelt und während der Therapie durch PET/CTs gemonitort wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten, denen keine Systemtherapie zugeführt wurde, Patienten ohne serielles PET/CT Monitoring nach Baseline-PET/CT und Patienten mit einem Follow-up < 3 Monaten nach Therapiebeginn.

### 2.2 $^{18}\text{F}$ -FDG

Das in der Klinik am häufigsten verwendete Radionuklid ist das Isotop  $^{18}\text{F}$  des Elements Fluor. Im Vergleich zu den anderen Radionukliden hat  $^{18}\text{F}$  mit ca. 110 Minuten eine relativ lange Halbwertszeit. Darüber hinaus besitzt das emittierte Positron eine geringe mittlere Energie von  $E = 663 \text{ keV}$ , was eine Annihilation in der Nähe des Zerfallortes wahrscheinlicher macht.  $^{18}\text{F}$ -2-Fluor-2-Deoxy-D-Glukose, auch  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) genannt, wird wie Glukose über den GLUT1-Transporter in die Zelle aufgenommen (Waki et al., 1998). Das Enzym Hexokinase katalysiert die Phosphorylierung der  $^{18}\text{F}$ -FDG (Sols & Crane, 1954; Som et al., 1980). Das phosphorylierte  $^{18}\text{F}$ -FDG wird im Gegensatz zu Glukose-6-phosphat

nicht mehr weiter verstoffwechselt und reichert sich somit in der Zelle an, was man als Metabolic Trapping bezeichnet (Gallagher et al., 1978). Die Aufnahme von  $^{18}\text{F}$ -FDG ist demnach abhängig von der Expression des GLUT1-Transporters und von der Aktivität der Hexokinase.  $^{18}\text{F}$ -FDG reichert sich mithin an Orten erhöhten Glukoseverbrauchs an. Insbesondere Tumorzellen weisen aufgrund des hohen Energieumsatzes einen erhöhten Bedarf an Glukose auf. Daher findet die PET vor allem Anwendung in der Onkologie zur Frühdiagnostik, Stadieneinteilung und Therapieverlaufskontrolle, aber auch in der Kardiologie zur Darstellung von vitalem Myokard und in der Neurologie zur Diagnostik von neurodegenerativen Erkrankungen.

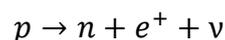
## 2.3 PET

### 2.3.1 Physikalische Grundlagen

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein funktionelles Bildgebungsverfahren in der Nuklearmedizin. Hierbei wird dem Patienten intravenös ein Radiopharmakon appliziert, welches mit einem radioaktiven Nuklid markiert ist.

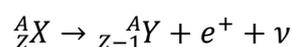
Ein Nuklid (Atomkern) eines Elements kennzeichnet sich durch eine bestimmte Massen- und Kernladungszahl/Ordnungszahl. Isotope eines Elements haben die gleiche Anzahl an Protonen, aber eine unterschiedliche Anzahl an Neutronen. Demzufolge unterscheiden sie sich in der Massenzahl, nicht aber in der Kernladungszahl/Ordnungszahl. Ein Nuklid ist also ein bestimmtes Isotop eines Elements.

Um eine aussagekräftige Detektion zu ermöglichen, dürfen Radiopharmaka die Stoffwechselvorgänge im Organismus nicht beeinflussen und werden in nano- oder picomolarer Konzentration eingesetzt. Entsprechend dem Tracerprinzip werden sie je nach Struktur im menschlichen Körper verteilt, metabolisiert und/oder ausgeschieden. Bei der PET kommen Positronenstrahler zum Einsatz. Diese werden meist künstlich produziert und weisen einen Protonenüberschuss in ihren Atomkernen auf. Durch einen  $\beta^+$ -Zerfall



[1]

wird ein Proton  $p$  zu einem Neutron  $n$  umgewandelt. Dabei kommt es zur Emission eines Positrons  $e^+$  und Neutrinos  $\nu$ . Folglich verringert sich bei einem  $\beta^+$ -Zerfall eines Isotops  $X$  in ein Isotop  $Y$



[2]

die Kernladungszahl  $Z$  um eine Elementarladung. Die Massenzahl  $A$  bleibt hingegen gleich.

Das Positron legt in der umgebenen Materie, die es abbremst, eine gewisse Strecke zurück, ehe es auf ein Hüllelektron trifft. Dabei entstehen zwei Annihilationsphotonen mit einer Energie von  $E = 511 \text{ keV}$ , was der Energie von  $\gamma$ -Strahlung entspricht. Man bezeichnet das Positron  $e^+$  auch als Antiteilchen des Elektrons  $e^-$ . Wie das Elektron hat es eine Masse von  $m_e = 511 \text{ keV}/c^2$ . Das Masseäquivalent wird als elektromagnetische Strahlung freigesetzt. Es gilt

$$E = mc^2 = hf.$$

[3]

Hierbei ist  $c$  die Lichtgeschwindigkeit,  $h$  die Planck'sche Konstante und  $f$  die Photonenfrequenz ist. Für die zwei Annihilationsphotonen gilt

$$e^+ + e^- \rightarrow \gamma_1 + \gamma_2$$

[4]

und

$$E_{\gamma_1} = E_{\gamma_2} = m_e c^2 = 511 \text{ keV}.$$

[5]

Die beiden Photonen werden von den in mehreren Ebenen ringförmig um den Patienten angeordneten Szintillationsdetektoren des Tomographen registriert, was in Abbildung 2 veranschaulicht ist. Die emittierten Photonen stehen im Winkel von ca.  $180^\circ$  zueinander. Dadurch kann auf die Position der Zerstrahlung des Positroniums (Positron und Elektron) geschlossen werden. Treffen zwei Gammaquanten innerhalb einer kurzen Zeit von etwa  $t = 5 - 12 \text{ ns}$  auf die Detektoren, wird dies als wahres Ereignis gewertet. Man spricht von Koinzidenzerkennung oder elektronischer Kollimation. Somit ist im Gegensatz zur Computertomographie (CT) und Einzelphotonen-Emissions-Tomographie (SPECT) kein Kollimator nötig. Hieraus ergibt sich auch die bessere Ortsauflösung der PET von 4 – 6 mm. Diejenige der SPECT liegt zwischen 10 und 14 mm.

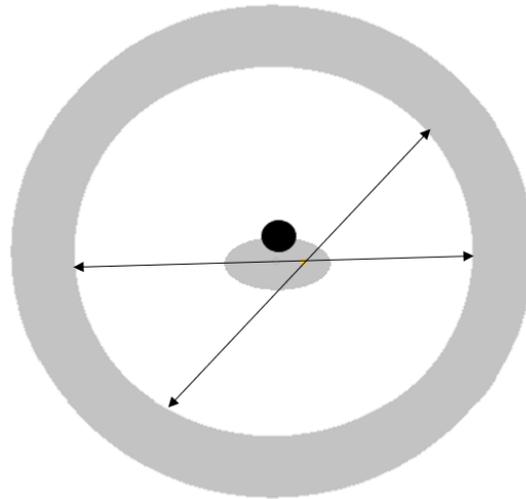


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Positronen-Emissionstomographen mit Detektion von Annihilationsphotonen

### 2.3.2 Grundlagen der Bildrekonstruktion

Zwei für die Koinzidenzdetektion zusammengehörige Detektoren sind durch die sogenannte Line of Response (LOR) verbunden. Alle Photonen eines Voxels liegen also auf derselben LOR. Die Anzahl der registrierten Photonen ist proportional zur Radionuklidkonzentration innerhalb der LOR. Die Summe der Photonen entspricht in etwa dem Linienintegral der Radionuklidkonzentration. Daraus lässt sich in der gefilterten Rückprojektion und auch iterativ die Funktion der Tracerverteilung  $f(x, y, z)$  berechnen. Parallel geschaltete Linienintegrale heißen Parallelprojektionen. Ein Linienintegral stellt einen Punkt in einem Sinogramm dar. Letzteres gleicht folglich der Summe der Parallelprojektionen und gibt die Anzahl an registrierten Koinzidenzen unter einem bestimmten Winkel in einem bestimmten Abstand zum Mittelpunkt wieder. Ein Sinogramm enthält damit die Ereignisse einer Dimension.

## 2.4 CT

### 2.4.1 Röntgenstrahlung

Bei der Computertomographie (griechisch "tomos" = Schicht, „graphin“ = schreiben) werden mit Hilfe von Röntgenstrahlung Projektionsabbildungen erzeugt und daraus Schnittbilder rekonstruiert. Bei Röntgenstrahlung handelt es sich um elektromagnetische Strahlung mit einer Wellenlänge von etwa  $\lambda = 10^{-8} - 10^{-13} \text{ m}$ . In der Röntgenröhre, in der ein Vakuum herrscht, treten Elektronen aus der Kathode, einer Glühwendel, aus. Auf sie wirkt die zwischen Kathode und Anode angelegte Spannung, wodurch sie beschleunigt werden und folglich auf das Anodenmaterial prallen.

Die erzeugte Röntgenstrahlung setzt sich aus Bremsstrahlung und charakteristischer Strahlung zusammen. Bremsstrahlung entsteht beim Abbremsvorgang. Charakteristische Strahlung entsteht beim „Wiederauffüllen“ von freien Elektronenplätzen mit Elektronen einer höheren Atomschale, nachdem Elektronen des Anodenmaterials nach dem Zusammenstoß mit den beschleunigten Elektronen aus den Atomschalen herausgeschlagen worden sind. Nur aus 1 % der der Röntgenröhre zugeführten Energie entsteht Röntgenstrahlung. Die restliche Energie ist als Wärmeenergie unbrauchbar.

#### 2.4.2 Entwicklungsgeschichte und Funktionsweise der CT

Die mathematischen Grundlagen zur Bildrekonstruktion formulierte der böhmische Mathematiker Johann Radon im Jahr 1917 mit der Radontransformation. Nach Vorarbeiten von Allan M. Cormack in den Jahren 1957 bis 1963 gelang es dem Elektrotechniker Godfrey Hounsfield, mehrere Prototypen anzufertigen. 1971 führte er die ersten Untersuchungen am Menschen durch. 1979 erhielten Cormack und Hounsfield für ihre Verdienste den Nobelpreis der Medizin. Weitere Meilensteine waren die Einführung des Elektronenstrahl-CTs im Jahr 1983, des Spiral-CTs im Jahr 1989 und des Mehrzeilenspiral-CTs im Jahr 1998. Die Entwicklungsstadien des CTs werden in Generationen angegeben.

In der ersten Generation, vergleiche Abbildung 3, durchdringt ein dünner Röntgenstrahl das zu röntgende Objekt und wird dadurch abgeschwächt. Am Detektor wird die verbliebene Röntgenstrahlung nach dem Absorptionsvorgang registriert. Dann wird die Röntgenquelle linear verschoben und um den Winkel  $\gamma$  gedreht. Der Vorgang wiederholt sich, bis der Bereich von  $0^\circ$  bis  $180^\circ$  vermessen wurde.

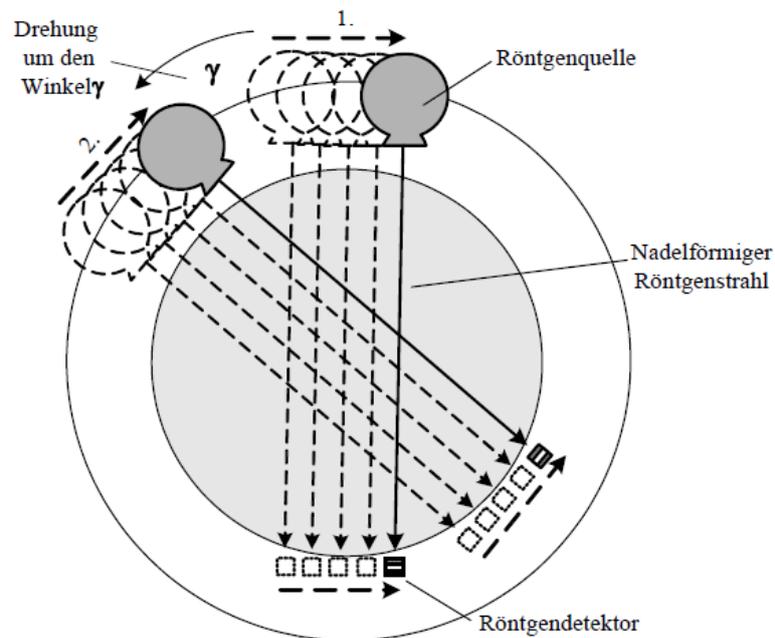


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Computertomographen der ersten Generation (Buzug, 2004; Much, 2005)

Die zweite Generation funktioniert nach dem gleichen Prinzip, allerdings wird ein fächerförmiger Röntgenstrahl verwendet. Entsprechend müssen die Detektoren und die Rekonstruktionsverfahren angepasst werden. Im Vergleich zur ersten Generation verkürzt sich die Aufnahmezeit, weil mit dem fächerförmigen Röntgenstrahl eine größere Fläche auf einmal abgefahren wird.

Die dritte Generation an CT-Geräten, vergleiche Abbildung 4, erbringt nochmals eine deutliche Ersparnis der Aufnahmezeit. Die Röntgenquelle mit dem fächerförmigen Röntgenstrahl und das wiederum vergrößerte Detektorarray drehen sich simultan um das Untersuchungsobjekt, sodass der Zwischenschritt des linearen Versatzes (Translation) wegfällt.

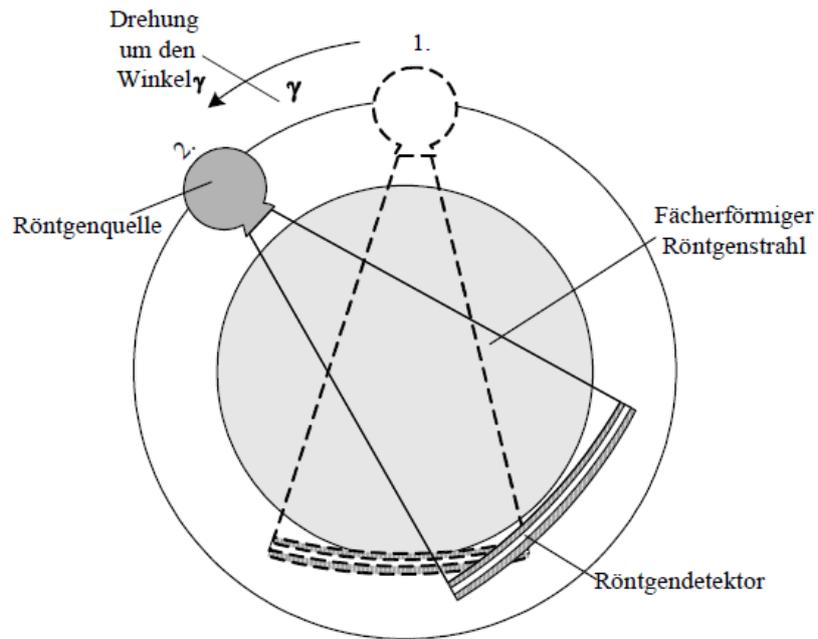


Abbildung 4: Schematische Darstellung eines Computertomographen der dritten Generation (Buzug, 2004; Much, 2005)

Hauptelemente von Computertomographen der vierten Generation sind der fächerförmige Röntgenstrahl und ein feststehender Detektorring. Je nach Bauart rotiert die Röntgenquelle entweder außen oder innen um den Detektorring, vergleiche Abbildung 5.

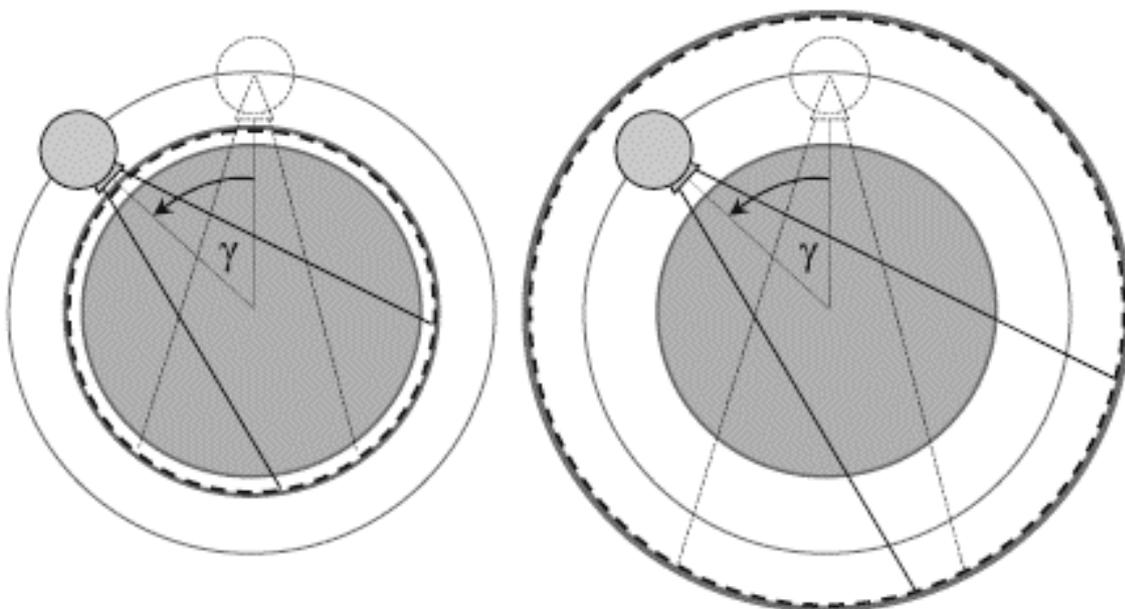


Abbildung 5: Schematische Darstellung eines Computertomographen der vierten Generation (Buzug, 2008)

### 2.4.2.1 Spiral-CT

Wie bei Computertomographen der dritten Generation rotiert bei der Spiral-CT ein Detektorarray mit einer Röntgenquelle. Sie rotieren um 360° ohne Unterbrechung, wobei der Patient mit konstanter Geschwindigkeit durch die Gantry geschoben wird. Eine Ganzkörperaufnahme sollte während einer Atempause gemacht werden, wodurch atmungsbedingte Bewegungsartefakte reduziert werden.

### 2.4.2.2 Mehrzeilenspiral-CT

Bei der Mehrzeilenspiral-CT wird die ohne Kollimatoren umgeformte Kegelstrahlgeometrie der Röntgenstrahlung genutzt. Die Röntgenstrahlen werden von mehreren Detektorreihen registriert. Auf diese Weise können mehrere Schichten gleichzeitig aufgenommen werden, wodurch sich die Akquisitionszeit nochmals verkürzt (Jhaveri et al., 2001).

### 2.4.2.3 Die Hounsfieldskala

Die emittierte Röntgenstrahlung wird beim Durchgang durch Materie abgeschwächt. Je nach Gewebetyp unterscheidet sich der Schwächungswert  $\mu$ . Damit lassen sich für unterschiedliche Materie relativ zu Wasser CT-Werte berechnen. Sie werden in der Hounsfield-Einheit (Hounsfield Unit, HU) angegeben. Der CT-Wert ergibt sich aus

$$\text{CT - Wert} = 1000 * \frac{\mu_{\text{Gewebe}} - \mu_{\text{Wasser}}}{\mu_{\text{Wasser}}}$$

[6]

Der Wert von Wasser ist auf 0 HU festgelegt, derjenige von Luft auf -1000 HU.

Tabelle 9 zeigt typische Dichtewerte verschiedener Gewebe (Reiser, Kuhn, & Debus, 2017):

Medium	Typischer Dichtewert in der CT in Hounsfield-Einheiten (HU)
Lunge	-500
Fett	-100 - 0
Wasser	0
Leber (nativ)	40 - 60
Frische Blutung	70 - 90
Leber (nach KM)	ca. 150
Spongiosa	300
Kompakta	> 1000

Tabelle 9: Dichtewerte verschiedener Gewebe (Reiser et al., 2017)

Knochenkompakta kann bis zu 3000 HU erreichen. Insgesamt hat die Hounsfieldskala daher eine Spannbreite von ca. 4000 HU. Eine Zahl dieser Größenordnung kann in 12 Bit ( $2^{12} = 4096$ ) gespeichert und visuell in Graustufen dargestellt werden. Allerdings erkennt das menschliche Auge nur etwa 30 Graustufen. Daher stellt man in der Fenstertechnik einen kleinen Bereich der Skala in zehn Graustufen dar. Man spricht z.B. vom Weichteil- oder Lungenfenster.

#### 2.4.2.4 Kontrastmittel

Man unterscheidet zwischen der Nativ- oder Low-Dose-CT-Aufnahme ohne Kontrastmittelgabe und der diagnostischen CT-Aufnahme mit Kontrastmittel. Ersteres dient der Schwächungskorrektur und der Beurteilung grober anatomischer Strukturen. Kontrastmittel erhöhen den Dichteunterschied zwischen der kontrastmittelaufnehmenden Struktur und dem umliegenden Gewebe. Sie können intravasal oder oral verabreicht werden. Röntgenpositive Kontrastmittel wie iodhaltige Verbindungen (intravasal) oder Bariumsulfat (oral) absorbieren Röntgenstrahlen stärker als das angrenzende Gewebe, röntgennegative wie Luft und CO<sub>2</sub> hingegen schwächer. Intravenös werden meistens nicht-ionische, iodhaltige, wasserlösliche Verbindungen eingesetzt, die hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden. Kontraindikationen sind eine Kontrastmittelallergie, eine hyperthyreote Stoffwechsellage, ein autonomes Adenom oder eine Niereninsuffizienz. In Anlehnung an die Kontraindikationen können als Nebenwirkungen Überempfindlichkeitsreaktionen, ein anaphylaktischer Schock, eine thyreotoxische Krise oder Nierenschäden auftreten.

## 2.5 PET/CT

### 2.5.1 Entwicklungsgeschichte und Funktionsweise der PET/CT

Die Idee, CT und PET zu kombinieren, hatten Townsend und Kollegen (Townsend, 2008; Townsend & Beyer, 2002). Der erste Prototyp eines PET/CT-Scanners wurde im Jahr 1998 angefertigt.

Im gleichen Untersuchungsdurchgang wird der Patient zuerst durch die CT-Gantry und sogleich darauf durch die sich anschließende PET-Gantry gefahren. Es ist sinnvoll, die CT-Aufnahme zuerst zu machen, da das Low-Dose-CT für die Rekonstruktion des PETs gebraucht wird. Die errechneten Bilder werden anschließend fusioniert.

### 2.5.2 Untersuchungsablauf der PET/CT

Die FDG-PET/CT-Aufnahmen für diese Arbeit wurden mit einem SIEMENS mCT 256 oder einem Biograph 64 (SIEMENS, Knoxville, TN, USA) entsprechend einem hausinternen Protokoll aufgenommen. Die Patienten sollten mindestens sechs Stunden vor der Untersuchung weder Nahrung noch zuckerhaltige Getränke zu sich nehmen. Klares Wasser war erlaubt. Sie sollten keinen Sport vor der Untersuchung treiben. Bei Diabetikern wurde das Medikament Metformin pausiert. Vor der Ganzkörperaufnahme wurde eine Blutzuckerkontrolle durchgeführt, wobei der Blutzuckerwert < 150 mg/dl betragen sollte. Circa 370 MBq <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglukose wurde gewichtsadaptiert (zwischen 350 MBq und 480 MBq) intravenös appliziert. Ferner wurden 20 mg Furosemid gegeben. 60 Minuten nach Injektion des Radiopharmakons erfolgte die Aufnahme in liegender Position. Die Akquisitionszeit betrug 1,5 bis 3,0 Minuten/Bettposition, wobei 12 - 15 Bettpositionen gefahren wurden. Ab 10/2016 in wurden die Aufnahmen in der Continuous Bed Motion Technik mit einer Geschwindigkeit von 1,5 – 2,0 mm/s angefertigt. Eine Low-dose-CT-Aufnahme diente der Schwächungskorrektur. Sofern keine Kontraindikationen vorlagen, wurde zur Anfertigung eines diagnostischen CTs von der Schädelbasis bis zum Oberschenkel Kontrastmittel verabreicht. Die orale Kontrastierung erfolgte mit einem Liter Wasser oder gleicher Menge Telebrix® Gastro. Intravenös wurden entweder 1,5 ml/kg Imeron® 300 (maximal 120 ml) oder 1,5 ml/kg Ultravist® 300 (maximal 120 ml) appliziert.

### 2.5.3 <sup>18</sup>FDG-PET/CT Auswertung

Eine ausgebildete Nuklearmedizinerin mit zehn Jahren PET/CT-Erfahrung und ebenfalls langjähriger PET-Erfahrung bezüglich Patienten unter Targeted Therapies sowie Patienten unter Immuntherapie mit möglichen Nebenwirkungen bewertete alle PET/CT-Scans sowohl einzeln als auch verblindet für das Therapieansprechen und das Überleben auf einer SIEMENS Syngo-Workstation. Ein ausgebildeter Radiologe mit 20 Jahren CT-Erfahrung führte die CT-Bildinterpretation einschließlich der Datenanalyse gemäß den Response Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 durch. In sämtlichen Fällen wurde ein Interpretationskonsens erzielt. Das Ansprechen auf die Immuntherapie oder Targeted Therapies wurde gemäß RECIST 1.1 bewertet. Dementsprechend definierte das Fehlen einer progressiven Erkrankung während der Therapie oder nach Abbruch der Therapie das progressionsfreie Überleben. Wir analysierten neben den klinisch dokumentierten Daten bezüglich irAEs die

PET/CT-Scans auf klinisch okkulte, morphologische CT- oder FDG-avide irAEs. Diese wurden entweder durch interdisziplinäre Bewertung im Tumorboard bestätigt, histologisch oder durch Konsens nach mindestens einem FDG-PET/CT-Folgescan nachgewiesen.

## 2.6 RECIST 1.0, RECIST 1.1, irRC, irRECIST

Die Auswertung der Tumorlast dient der Beurteilung des Ansprechens bzw. Progresses der Erkrankung im Vergleich zu den Voruntersuchungen. Den im Jahr 1981 veröffentlichten WHO Kriterien zufolge werden Läsionen zweidimensional bemessen und die Gesamtfläche gebildet (Miller, Hoogstraten, Staquet, & Winkler, 1981; World Health, 1979). Die RECIST Kriterien 1.0 wurden im Jahr 2000 publiziert (Therasse et al., 2000) und im Jahr 2009 mit den RECIST Kriterien 1.1 aktualisiert (Eisenhauer et al., 2009), die weiterhin auf der anatomischen Bildgebung gründen. Kernänderungen betreffen Anzahl und Größe der Läsionen. Eine Gegenüberstellung von RECIST 1.0 und RECIST 1.1 findet sich in Tabelle 24 im Anhang. Auch hinsichtlich der Beurteilung von Complete Response (CR), Partial Response (PR), Progressive Disease (PD) oder Stable Disease (SD) ergeben sich leichte Unterschiede, wie in Tabelle 25 im Anhang zu sehen ist. Die Tabellen 26 und 27 im Anhang fassen die Gesamtbeurteilung zusammen.

Die RECIST Kriterien allein bilden das Ansprechmuster auf Immuntherapien nicht hinreichend ab. Aus diesem Grund wurden irRC (immune-related Response Criteria) (Wolchok et al., 2009) und irRECIST (Subbiah, Chuang, Gambhire, & Kairemo, 2017; Wong, McArthur, Hofman, & Hicks, 2017) vorgeschlagen. In Tabelle 28 im Anhang findet sich ein Vergleich der verschiedenen Kriteriensysteme.

## 2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS (Version 25, IBM) durchgeführt. Das Signifikanzniveau betrug  $\alpha = 0,05$ . Die krankheitsspezifische Überlebenszeit ist definiert als die Zeit vom Beginn der jeweiligen Immuntherapie bis zum Tod aufgrund des Fortschreitens der Krankheit oder der letzten Nachuntersuchung. Das progressionsfreie Überleben bezeichnet das Fehlen einer progressiven Erkrankung gemäß RECIST 1.1 während oder nach Abbruch der Therapie. Zum Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurde der Logrank-Test (Mantel-Cox) durchgeführt.

## 2.8 Parameter

### 2.8.1 Berechnete Parameter

Der am häufigsten gemessene Parameter in der PET, um die Tracerakkumulation zu bestimmen, ist der SUV (Standard Uptake Value). Der SUV, auf die Faktoren Körperwicht und injizierte Dosis normalisiert, berechnet sich folgendermaßen (Boellaard, 2009):

$$\text{SUV} = \frac{\text{AC}_{\text{voi}} \left( \frac{\text{kBq}}{\text{ml}} \right)}{\frac{\text{FDG - Dosis (MBq)}}{\text{KG (kg)}}}$$

[7]

Hierbei ist  $\text{AC}_{\text{voi}}$  die durchschnittliche Aktivitätskonzentration in dem Volume of Interest (VOI). Die FDG-Dosis ist die bereits auf Zerfall korrigierte, injizierte Dosis an  $^{18}\text{F}$ -FDG. Die zwei am häufigsten verwendeten SUV-Werte sind  $\text{SUV}_{\text{max}}$  (Maximal Standardized Uptake Value) und  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  (Mean Standardized Uptake Value).  $\text{SUV}_{\text{max}}$  schätzt den größten Pixelwert ab, also den Punkt, an dem der Tumorstoffwechsel vermeintlich am ausgeprägtesten ist.  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  ist der Mittelwert einer isokonturen ROI (Region of Interest) um  $\text{SUV}_{\text{max}}$  herum.

Viele technische und biologische Faktoren nehmen Einfluss auf den SUV (Adams, Turkington, Wilson, & Wong, 2010). Zu Letzteren zählt das Körpergewicht. Patienten mit einem höheren Körpergewicht haben tendenziell einen höheren Fettanteil. Fettgewebe wiederum ist weniger metabolisch aktiv als Muskelgewebe (Zasadny & Wahl, 1993). Außerdem kann das Gewicht eines Patienten im Verlauf der Therapie schwanken. Ein weiterer Einflussfaktor ist der Blutglukosespiegel, da das Enzym Hexokinase sowohl die Phosphorylierung von Glukose als auch von  $^{18}\text{F}$ -FDG katalysiert. Ist der Blutglukosespiegel hoch, wird die Phosphorylierung von  $^{18}\text{F}$ -FDG kompetitiv gehemmt (Adams et al., 2010; Boellaard, 2009). Ferner zu nennen sind Uptake-Dauer, also das Zeitintervall zwischen Injektion und Beginn der PET-Aufzeichnung, Bewegungen und Atmung des Patienten, Stresszustand des Patienten, der zu einem vermehrten Uptake in Muskel- und braunes Fettgewebe führt, und Entzündung nahe dem oder im Tumorgewebe. Zu den technischen Einflussfaktoren zählen Variabilität unterschiedlicher Scanner, Änderung der Rekonstruktionsparameter, Kalibrationsfehler zwischen dem PET-Scanner und dem Dosierungskalibrator, fehlerhafte Zerfallskorrelation, Gebrauch von Kontrastmittel

sowie untersucherabhängiger Fehler im Einzeichnen der Größe und Art der ROI (Adams et al., 2010).

Wie bereits erwähnt, ist eine Fragestellung dieser Arbeit, ob CT- und PET-Parameter einen prädiktiven Wert für das Ansprechen auf eine Immuntherapie haben. Dazu wurden mit Hilfe der in house entwickelten Software Anima (Metz et al., 2015) einzelne Läsionen vor (Baseline-PET/CT) und nach Immuntherapie auf verschiedene CT- und PET-Parameter untersucht.

Mithilfe der Einschlusskriterien

- Größe gemäß RECIST 1.1
- Gemäß RECIST 1.1 eine der fünf Target Läsionen mit den höchsten  $SUV_{max}$ -Werten
- Keine Interferenz mit physischer Aktivität
- Nur FDG-positive Lungenläsionen, wobei wir keine Lungenläsionen einschlossen
- Keine Knochenläsionen

selektierten wir 17 Responderläsionen und 15 Nonresponderläsionen. Selbige stammten von insgesamt 19 Patienten, wovon neun Patienten Responderläsionen, neun Patienten Nonresponderläsionen und ein Patient sowohl Responderläsionen als auch Nonresponderläsionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten unter unterschiedlichen Immuntherapien aufwies. Wir bildeten die Differenz der einzelnen Parameter und teilten die Läsionen basierend auf den RECIST 1.1 Kriterien und dem Rückgang des metabolischen Tumolvolumens in Responderläsionen (Gruppe A) und Nonresponderläsionen (Gruppe B) ein. Die Unterschiede zwischen den Differenzen der Parameter in Gruppe A und B wurden mit Hilfe des Mann-Whitney U Tests auf Signifikanz geprüft. Die untersuchten CT-Parameter waren Maximum, Minimum, Mittelwert, Standardabweichung, COV (Coefficient of Variance),  $1/COV$ , Kurtosis (Wölbung), Schiefe und Varianz. Diese Parameter wurden sowohl für das CT basierte, morphologische Tumolvolumen als auch für das metabolische Tumolvolumen bei einem Threshold von 50 % des  $SUV_{max}$  berechnet.

Bezüglich der PET-Parameter wurden die gleichen, ferner wurden die Parameter Energie, Entropie, Inverse Difference Normalized (IDN), Inverse Variance, maximale Wahrscheinlichkeit, Gray Level Non-Uniformity (GLN), Coarseness (Rauheit), Kontrast und Busyness bestimmt. Die einzelnen Berechnungen zu den Parametern finden sich unten (pyradiomics, 2016).

Die Total Lesion Glycolysis (TLG)

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

[8]

ist das Produkt aus dem metabolischen Tumervolumen (MTV) und dem medianen SUV-Wert. Außerdem wurden AUC-CSH-Werte nach van Velden et al. bestimmt (van Velden et al., 2011).

### 2.8.2 Berechnung der Features erster Ordnung

Seien

- $X$  eine Menge aus  $N_p$  Voxel innerhalb der ROI
- $P(i)$  das Histogramm erster Ordnung mit  $N_g$  diskreten Intensitätsstufen, wobei  $N_g$  die Anzahl an Non-Zero Bins ist, mit Bins gleicher Breite, von 0 beginnend
- $p(i) = \frac{P(i)}{N_p}$  ist das normalisierte Histogramm erster Ordnung

Das Maximum

$$X_{\text{max}} = \max(X)$$

[9]

ist der größte, das Minimum

$$X_{\text{min}} = \min(X)$$

[10]

ist der kleinste Wert. Der Mittelwert

$$\bar{X} = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} X(i)$$

[11]

ist der Durchschnittswert aller Werte. Die Standardabweichung

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (X(i) - \bar{X})^2}$$

[12]

ist ein Maß für die Streuung der Messwerte um den Mittelwert. Die Varianz

$$\sigma^2 = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (X(i) - \bar{X})^2$$

[13]

ist das Quadrat der Standardabweichung. Der Variationskoeffizient (COV, Coefficient of Variance)

$$COV = \frac{\sigma}{\bar{X}}$$

[14]

ist ein relatives Streuungsmaß und somit unabhängig von der Messskala der Daten. Er ist der Quotient aus Standardabweichung und Mittelwert.  $1/COV$

$$\frac{1}{COV} = \frac{\bar{X}}{\sigma}$$

[15]

Ist der Kehrwert davon. Die Schiefe

$$\frac{\mu_3}{\sigma^3} = \frac{\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (X(i) - \bar{X})^3}{\left( \sqrt{\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (X(i) - \bar{X})^2} \right)^3}$$

[16]

ist ein Maß für die Asymmetrie einer Wahrscheinlichkeitsverteilung.  $\mu_3$  ist das dritte zentrale Moment. Die Kurtosis (Wölbung)

$$\frac{\mu_4}{\sigma^4} = \frac{\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (X(i) - \bar{X})^4}{\left( \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (X(i) - \bar{X})^2 \right)^2}$$

[17]

ist ein Maß für die „Spitzigkeit“ einer Verteilung. Ist die Kurtosis gering, streut die Verteilung gleichmäßig.  $\mu_4$  ist das vierte zentrale Moment. Die Energie

$$\text{Energie} = \sum_{n=1}^{N_p} (X(i) + c)^2$$

[18]

bemisst die Intensität von Voxeln. Die Variable  $c$  ist ein optionaler Wert, der verhindert, dass die Zufallsgröße  $X$  negative Werte annimmt. Auf diese Weise haben die Voxel mit den niedrigsten Intensitätswerten auch die niedrigste Energie. Die Entropie

$$\text{Entropie} = \sum_{n=1}^{N_g} p(i) \log_2(p(i) + \epsilon)$$

[19]

gibt die Unschärfe der Bildwerte wieder.  $\epsilon$  ist eine beliebig kleine positive Zahl ( $\epsilon \approx 2,2 \cdot 10^{-16}$ ).

### 2.8.3 Berechnung der Gray Level Co-occurrence Matrix Features

Die Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM) der Größe  $N_g \times N_g$  beschreibt die Verbundwahrscheinlichkeitsfunktion zweiter Ordnung einer durch die Maske begrenzten Bildregion und ist definiert als  $P(i,j|\delta,\theta)$  (Haralick, Shanmugam, & Dinstein, 1973). Das  $(i,j)$ -te Element dieser Matrix gibt die Anzahl des Auftretens der Kombination der Ebenen  $i$  und  $j$  in zwei Pixeln im Bild wieder. Die Ebenen sind durch einen Abstand von  $\delta$  Pixeln entlang des Winkels  $\theta$  getrennt.

Seien

- $\epsilon$  eine beliebig kleine positive Zahl ( $\epsilon \approx 2,2 \cdot 10^{-16}$ )
- $P(i)$  die GLCM für beliebige  $\delta$  und  $\theta$
- $p(i,j)$  die normalisierte Co-Occurrence Matrix und gleich  $\frac{P(i,j)}{\sum P(i,j)}$
- $N_g$  die Anzahl der diskreten Intensitätsstufen
- $p_x(i) = \sum_{j=1}^{N_g} P(i,j)$  die marginalen Zeilenwahrscheinlichkeiten
- $p_y(j) = \sum_{i=1}^{N_g} P(i,j)$  die marginalen Spaltenwahrscheinlichkeiten
- $p_{x+y}(k) = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i,j)$ , wobei  $i+j=k$ , und  $k=2, 3, \dots, 2N_g$
- $p_{x-y}(k) = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i,j)$ , wobei  $|i-j|=k$  und  $k=0, 1, \dots, N_g-1$

Die Inverse Difference Normalized (IDN)

$$\text{IDN} = \sum_{k=0}^{N_g-1} \frac{p_{x-y}(k)}{1 + \left(\frac{k}{N_g}\right)}$$

[20]

ist ein Maß für die Homogenität eines Bildes. Die Inverse Variance ergibt sich aus:

$$\text{Inverse Variance} = \sum_{k=1}^{N_g-1} \frac{p_{x-y}(k)}{k^2}$$

[21]

Die maximale Wahrscheinlichkeit

$$\text{Maximale Wahrscheinlichkeit} = \max(p(i, j))$$

[22]

ist das Vorkommen des vorherrschenden Paares benachbarter Intensitätswerte.

#### 2.8.4 Berechnung der Gray Level Size Zone Matrix

Eine Graustufengrößenzonenmatrix (Gray Level Size Zone Matrix, GLSZM) gibt Graustufenzonen in einem Bild an. Sie ist definiert als die Anzahl der angeschlossenen Voxel, die die gleiche Graustufenintensität aufweisen (Thibault et al., 2019).

Seien

- $N_g$  die Anzahl der diskreten Intensitätswerte
- $N_p$  die Anzahl der Voxel
- $N_z$  die Anzahl der Zonen in der ROI, die gleich  $\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} P(i, j)$  und  $1 \leq N_z \leq N_p$
- $P(i, j)$  die Größenzonenmatrix
- $p(i, j) = \frac{P(i, j)}{N_z}$  die normalisierte Größenzonenmatrix

Der GLN-Wert (Gray Level Non-Uniformity)

$$\text{GLN} = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} (\sum_{j=1}^{N_s} P(i, j))^2}{N_z}$$

[23]

bemisst die Variabilität der Graustufenwerte. Je niedriger der Wert, desto homogener die Graustufenwerte verteilt.

#### 2.8.5 Berechnung der Neighbouring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM)

##### Features

Eine benachbarte Grauwert-Differenzmatrix stellt die Differenz zwischen einem Grauwert und dem durchschnittlichen Grauwert seiner Nachbarn in der Entfernung  $\delta$  dar. Die Matrix speichert die Summe der absoluten Differenzen für den Grauwert  $i$  (Amadasun & King, 1989).

Seien

- $X_{gl}$  eine Menge von segmentierten Voxeln
- $n_i$  die Anzahl der Voxel in  $X_{gl}$  mit der Graustufe  $i$
- $N_{v,p}$  die Gesamtzahl der Voxel in  $X_{gl}$  und gleich  $\sum n_i$  (d.h. die Anzahl der Voxel mit einer validen Region; mit mindestens einem Nachbarn)
- $N_{v,p} \leq N_p$ , wobei  $N_p$  die Gesamtzahl der Voxel in der ROI ist
- $p_i$  die Graustufenwahrscheinlichkeit und gleich  $n_i/N_v$
- $s_i$  die Summe der absoluten Unterschiede für die Graustufe  $i$
- $N_g$  die Anzahl der diskreten Graustufen
- $N_{g,p}$  die Anzahl der Graustufen, bei denen  $p_i \neq 0$

Die Coarseness

$$\text{Coarseness} = \frac{1}{\sum_{i=1}^{N_g} p_i s_i} \quad [24]$$

ist ein Maß für die durchschnittliche Differenz zwischen dem Voxel im Zentrum und seinen Nachbarvoxeln. Sie deutet auf die räumliche Veränderungsrate hin. Ein höherer Wert spricht für eine geringere räumliche Veränderungsrate und eine lokal gleichmäßigere Textur. Wenn ein Bild mit einem großen Graustufenbereich große räumliche Intensitätsänderungen zwischen den Voxeln und ihren Nachbarvoxeln aufweist, ist der Kontrast

$$\text{Kontrast} = \left( \frac{1}{N_{g,p}(N_{g,p}-1)} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p_i p_j (i-j)^2 \right) \left( \frac{1}{N_{v,p}} \sum_{i=1}^{N_g} s_i \right), p_i \neq 0, p_j \neq 0 \quad [25]$$

hoch. Die Busyness

$$\text{Busyness} = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} p_i s_i}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} |ip_i - jp_j|}, p_i \neq 0, p_j \neq 0 \quad [26]$$

ist ein Maß für die Intensitätsänderung von einem Pixel zu seinem Nachbarpixel.

### 2.8.6 AUC-CSH-Werte

Es wurden zusätzlich AUC-CSH-Werte nach van Velden et al. bestimmt (van Velden et al., 2011). Im Cumulative SUV-volume Histogramm (CSH) wird der Prozentsatz des CT basierten, morphologischen Tumolvolumens gegen einen Thresholdwert in Prozent des  $\text{SUV}_{\max}$  aufgetragen. Die Fläche unterhalb der CSH Kurve (Area under

the curve, AUC) ist ein Maß für die Heterogenität des Traceruptakes im Tumor. Je kleiner die AUC, desto heterogener der Tumor. Van Velden et al. untersuchten vier CSH-Kurven, um auch Veränderungen im metabolischen Tumolvolumen und/oder  $SUV_{max}$  Wert zu berücksichtigen. Damit ergeben sich:

$$\text{Normalized AUC-CSH} = \frac{AUC - CSH^{\text{Anprechen/Progress}}}{AUC - CSH^{\text{baseline}}}, \quad [27]$$

$$\text{Normalized AUC} - CSH^V = \frac{AUC - CSH^{\text{Anprechen/Progress}}}{AUC - CSH^{\text{baseline}}} * \frac{\text{metabolisches Tumolvolumen}^{\text{Anprechen/Progress}}}{\text{metabolisches Tumolvolumen}^{\text{baseline}}}, \quad [28]$$

$$\text{Normalized AUC} - CSH^S = \frac{AUC - CSH^{\text{Anprechen/Progress}}}{AUC - CSH^{\text{baseline}}} * \frac{SUV_{max}^{\text{Anprechen/Progress}}}{SUV_{max}^{\text{baseline}}}, \quad [29]$$

$$\text{Normalized AUC} - CSH^{SV} = \frac{AUC - CSH^{\text{Anprechen/Progress}}}{AUC - CSH^{\text{baseline}}} * \frac{SUV_{max}^{\text{Anprechen/Progress}}}{SUV_{max}^{\text{baseline}}} * \frac{\text{metabolisches Tumolvolumen}^{\text{Anprechen/Progress}}}{\text{metabolisches Tumolvolumen}^{\text{baseline}}}. \quad [30]$$

Ebenso untersuchten wir den Unterschied im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben bei Patienten mit Läsionen, die auf die Immuntherapie ansprachen, und bei Patienten mit Läsionen, die einen Progress erlitten. Derjenige Patient mit sowohl Responderläsionen als auch Nonresponderläsionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten unter unterschiedlichen Immuntherapien wurde von der Überlebensanalyse ausgeschlossen. Ferner stellten wir den funktionellen Zusammenhang zwischen dem CT basierten, morphologischen Tumolvolumen und dem metabolischen Volumen von Läsionen von Respondern und Nonrespondern vor und nach der Immuntherapie dar.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Adverse Events

104 Patienten wurden mit Immuncheckpoint-Inhibitoren therapiert. Letztere sind Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab und/oder die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab. 62 von 104 Patienten (59,6 %) entwickelten irAEs. Elf Patienten entwickelten inflammatorische Nebenwirkungen unter einer Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor und im Verlauf der Erkrankung auch Nebenwirkungen unter Therapie mit einem anderen Immuncheckpoint-Inhibitor. Dies entsprach 16,9 % aller Patienten, die unterschiedliche Immuncheckpoint-Inhibitoren erhielten, und 29,7 % von insgesamt 37 Patienten, die sich einer Therapie mit unterschiedlichen Immuncheckpoint-Inhibitoren unterzogen und mindestens unter einem Immuncheckpoint-Inhibitor Nebenwirkungen erlitten. Bei 28 Patienten traten mehrere Nebenwirkungen unter derselben Therapie auf. Tabelle 10 zeigt die untersuchten irAEs und die Anzahl ihres Auftretens unter den verschiedenen Immuntherapien.

irAE	Ipilimumab n = 31	PD-1 n = 42	Kombination n = 49	$\Sigma = 122$
Okulär	1	0	1	2
Neurologisch	0	2	1	3
Hypophysitis	5	2	6	13
Thyreoiditis	2	5	6	13
Pneumonitis/Pleuritis	0	3	4	7
Sarcoid Like Lesions	0	5	4	9
Hepatitis	4	2	9	15
Adrenalitis	0	1	0	1
Nephritis	0	2	1	3
Kolitis	8	8	5	21
Arthritische Veränderungen	0	3	3	6
Fasziitis	0	0	1	1
Dermatitis/Vitiligo	11	6	8	25
Sjögren-Syndrom	0	2	0	2
Gastritis	0	1	0	1

Tabelle 10: Übersicht der dokumentierten irAEs; adaptiert von CTCAE; die Nebenwirkungen ‚Sarcoid Like Lesions‘, ‚arthritische Veränderungen‘ und ‚Fasziitis‘ wurden zu dem bekannten Katalog hinzugefügt.

Die höchste Inzidenz an irAEs fand sich unter Kombinationstherapie (40,2 %), gefolgt von PD-1-Antikörpern (34,4 %) und Ipilimumab (25,4 %). Die häufigsten

Nebenwirkungen waren Dermatitis/Vitiligo (20,5 %), Kolitiden (17,2 %), Hepatitiden (12,3 %), Thyreoiditiden (11,5 %) und Hypophysitiden (10,7 %).

45,9 % dieser Nebenwirkungen waren FDG-positiv in den entsprechenden PET/CT-Aufnahmen, vergleiche Abbildung 6. Manche Nebenwirkungen waren nur im Positronenemissionstomogramm (PET) sichtbar und nicht symptomatisch, wie z.B. Sarcoid Like Lesions (Tezlaff et al. 2018). In einigen Fällen hatten die Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der Nebenwirkung kein zeitnahes PET/CT, sodass nicht beurteilt werden konnte, ob diese Nebenwirkung FDG-positiv oder negativ gewesen wäre. Diese wurden in Abbildung 6 nicht dargestellt. Erwartungsgemäß waren die Haut betreffende Nebenwirkungen im PET nicht zu sehen.

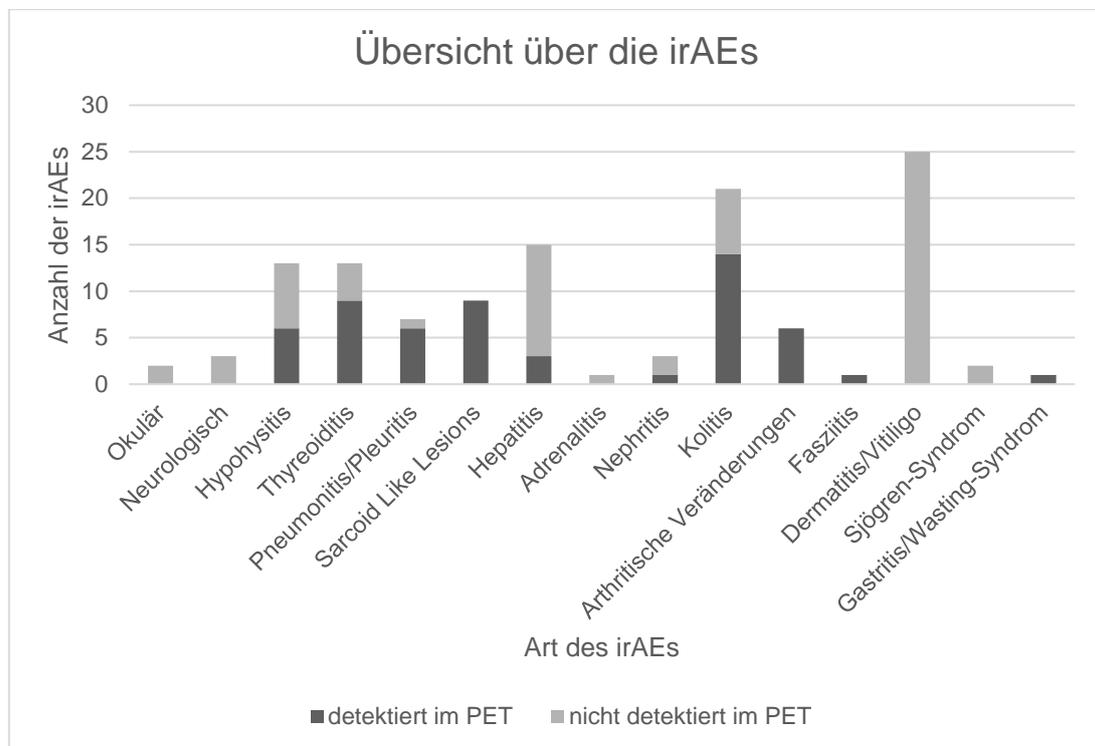


Abbildung 6: Übersicht über die irAEs

Wir verglichen das progressionsfreie Überleben von Patienten, die unter Immuntherapie irAEs entwickelten (Gruppe A), mit dem von Patienten, die nicht unter inflammatorischen Nebenwirkungen litten (Gruppe B), siehe Abbildung 7. Patienten mit irAEs wiesen ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben auf. Der p-Wert betrug 0,001. Die Hazard Ratio belief sich auf 0,418 mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,252 bis 0,693. Somit beobachteten wir eine Senkung des Progressionsrisikos bei Auftreten von irAEs. Das mediane progressionsfreie

Intervall für Gruppe A wurde auf 37,0 (Standardfehler: 11,0) Monate geschätzt, für Gruppe B auf 5,3 (Standardfehler: 0,9) Monate.

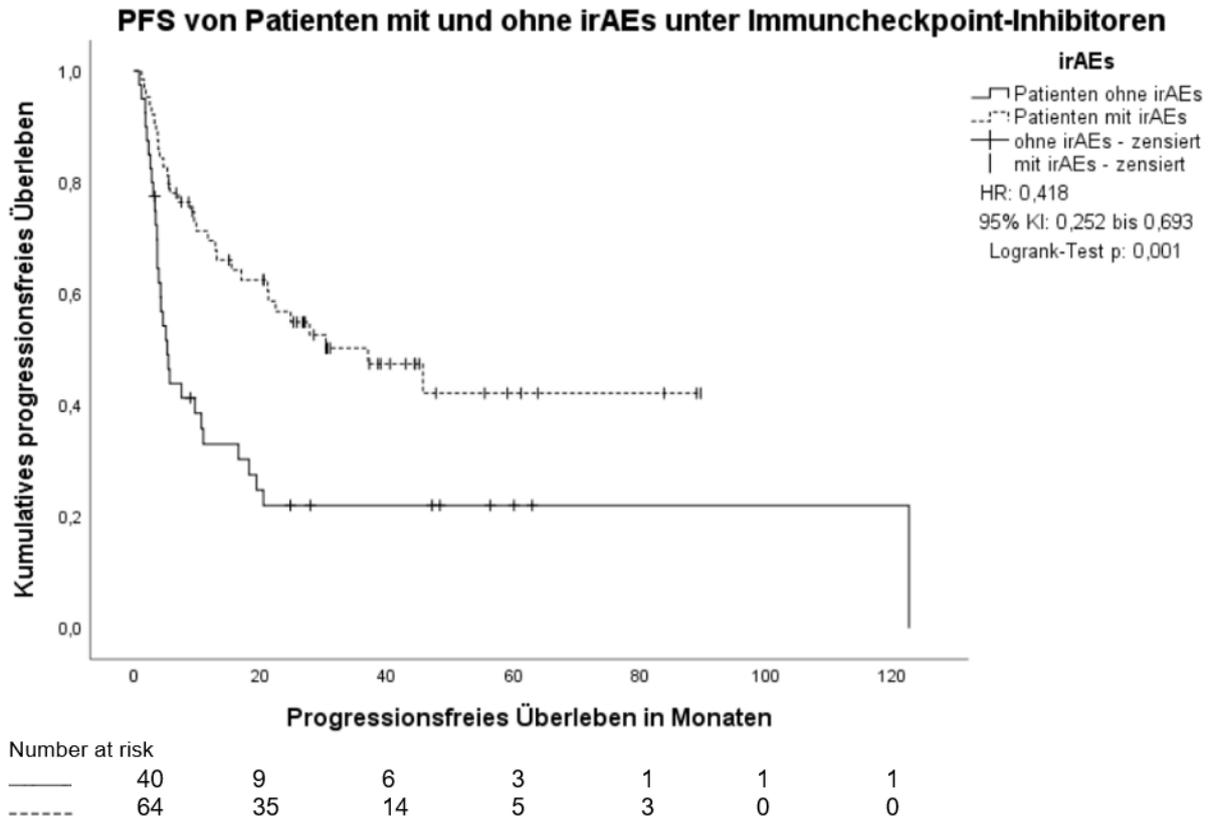


Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit und ohne irAEs unter Immuncheckpoint-Inhibitoren

Des Weiteren untersuchten wir das progressionsfreie Überleben von Patienten, die unter Immuntherapie FDG-avide irAEs entwickelten (Gruppe A), und das von Patienten ohne (Gruppe B), siehe Abbildung 8. Unter Gruppe B fielen also sowohl Patienten, die überhaupt keine irAEs hatten, als auch Patienten, die PET-negative irAEs hatten. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,017 im Logrank-Test und einer Hazard Ratio von 0,503 (95 % KI: 0,284 bis 0,893). Das mediane progressionsfreie Überleben konnte für die Gruppe A nicht errechnet werden, da bei zu wenigen Patienten das Ereignis, also Progress, in dem Beobachtungszeitraum eintrat. Daher sind hier die Mittelwertschätzer angegeben. Der Mittelwert wurde in der Gruppe A auf 51,0 (Standardfehler: 6,9) Monate geschätzt, in der Gruppe B auf 42,3 (Standardfehler: 6,8) Monate.

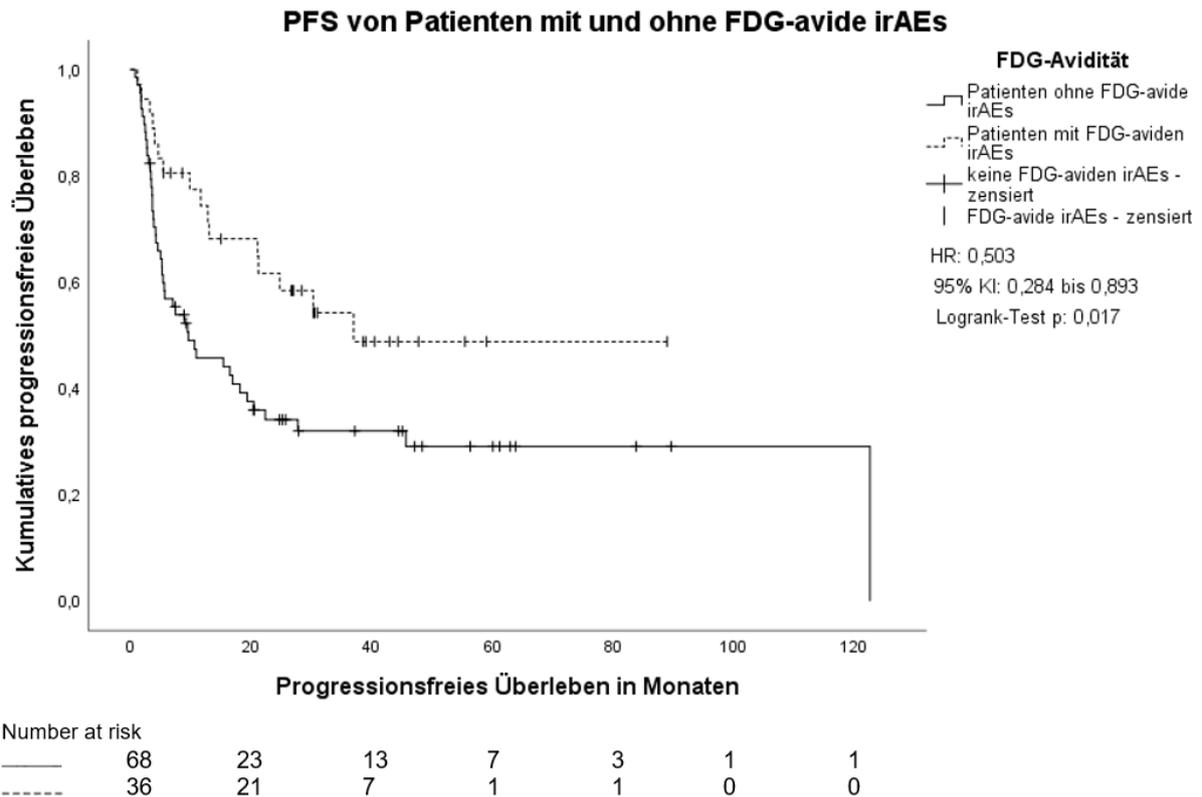
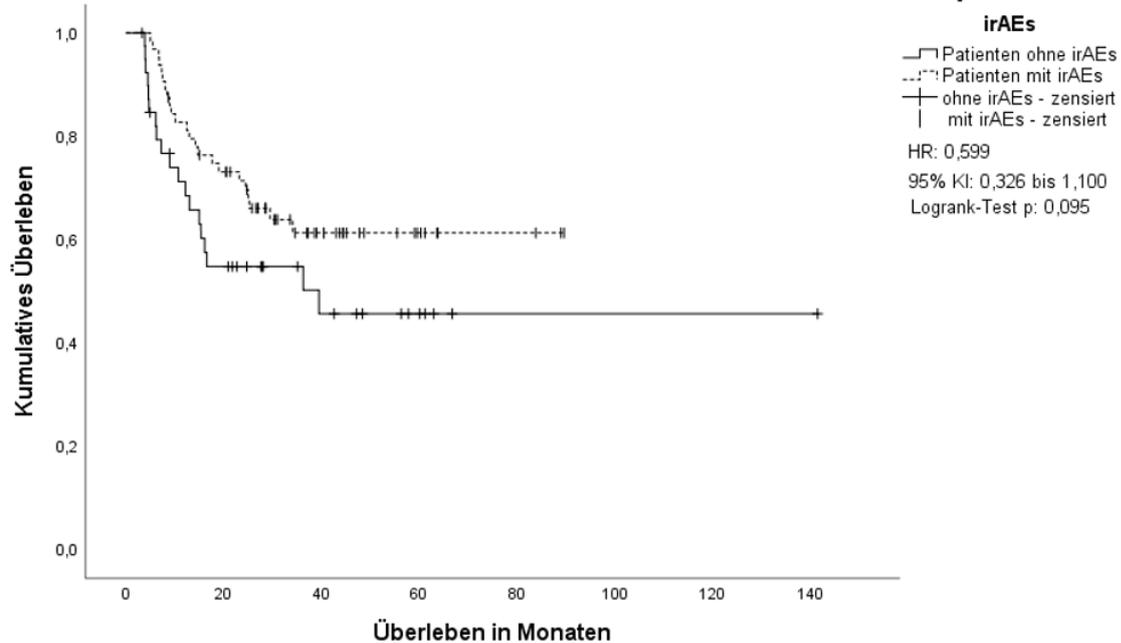


Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit und ohne FDG-avide irAEs

Im Hinblick auf das Gesamtüberleben gingen wir genauso vor, wie oben beschrieben. Das Gesamtüberleben von Patienten mit irAEs (Gruppe A) unterschied sich nicht signifikant ( $p: 0,095$ ) von dem von Patienten ohne irAEs (Gruppe B). Die Hazard Ratio betrug  $0,599$  (95 % KI:  $0,326$  bis  $1,100$ ), vergleiche Abbildung 9. Das mediane Gesamtüberleben konnte nicht errechnet werden, da bei zu wenigen Patienten das Ereignis, also Tod, in dem Beobachtungszeitraum eintrat. Daher sind hier die Mittelwertschätzer angegeben. Der Mittelwert wurde in der Gruppe A auf  $60,9$  (Standardfehler:  $4,8$ ) Monate geschätzt, in der Gruppe B auf  $72,2$  (Standardfehler:  $11,2$ ) Monate.

### Gesamtüberleben von Patienten mit und ohne irAEs unter Immuncheckpoint-Inhibitoren

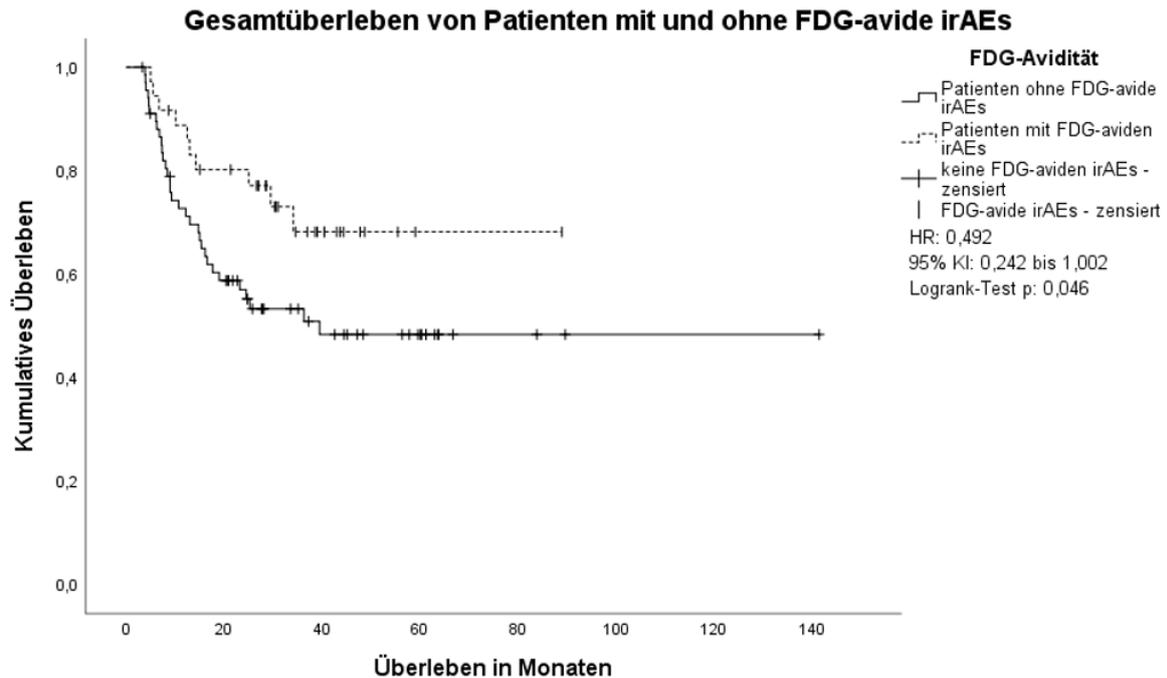


Number at risk

—	40	20	10	5	1	1	1	1
- - -	64	45	19	7	3	0	0	0

Abbildung 9: Gesamtüberleben von Patienten mit und ohne irAEs unter Immuncheckpoint-Inhibitoren

Das Gesamtüberleben von Patienten, die unter Immuntherapie FDG-avide irAEs entwickelten (Gruppe A), und das von Patienten ohne FDG-avide irAEs (Gruppe B) unterschied sich grenzwertig signifikant (p-Wert: 0,046), vergleiche Abbildung 10. Unter Gruppe B fielen also sowohl Patienten, die überhaupt keine irAEs hatten, als auch Patienten, die PET-negative irAEs hatten. Die Hazard Ratio betrug 0,492 (95 % KI: 0,242 bis 1,002). Das mediane Gesamtüberleben konnte nicht errechnet werden, da bei zu wenigen Patienten das Ereignis, also Tod, in dem Beobachtungszeitraum eintrat. Daher sind hier die Mittelwertschätzer angegeben. Der Mittelwert wurde in der Gruppe A auf 66,2 (Standardfehler: 6,1) Monate geschätzt, in der Gruppe B auf 75,6 (Standardfehler: 8,3) Monate.



Number at risk		0	20	40	60	80	100	120	140
—	68	38	19	11	3	1	1	1	1
- - -	36	27	10	1	1	0	0	0	0

Abbildung 10: Gesamtüberleben von Patienten mit und ohne FDG-avide irAEs

### 3.2 Vergleich der BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie und Immuntherapie

Das Gesamtüberleben von Patienten, die mit einer BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie behandelt wurden (Gruppe A), und das von Patienten, die mit einer Immuntherapie behandelt wurden (Gruppe B), unterschied sich nicht signifikant (p-Wert: 0,701) voneinander, vergleiche Abbildung 11. Die Hazard Ratio betrug 0,639 (95 % KI: 0,348 bis 1,171). Das mediane Gesamtüberleben konnte nicht errechnet werden, da bei zu wenigen Patienten das Ereignis, also Tod, in dem Beobachtungszeitraum eintrat. Daher sind hier die Mittelwertschätzer angegeben. Der Mittelwert wurde in der Gruppe A auf 44,6 (Standardfehler: 9,0) Monate geschätzt, in der Gruppe B auf 85,3 (Standardfehler: 6,8) Monate.

### Gesamtüberleben von Patienten mit BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie und Immuntherapie

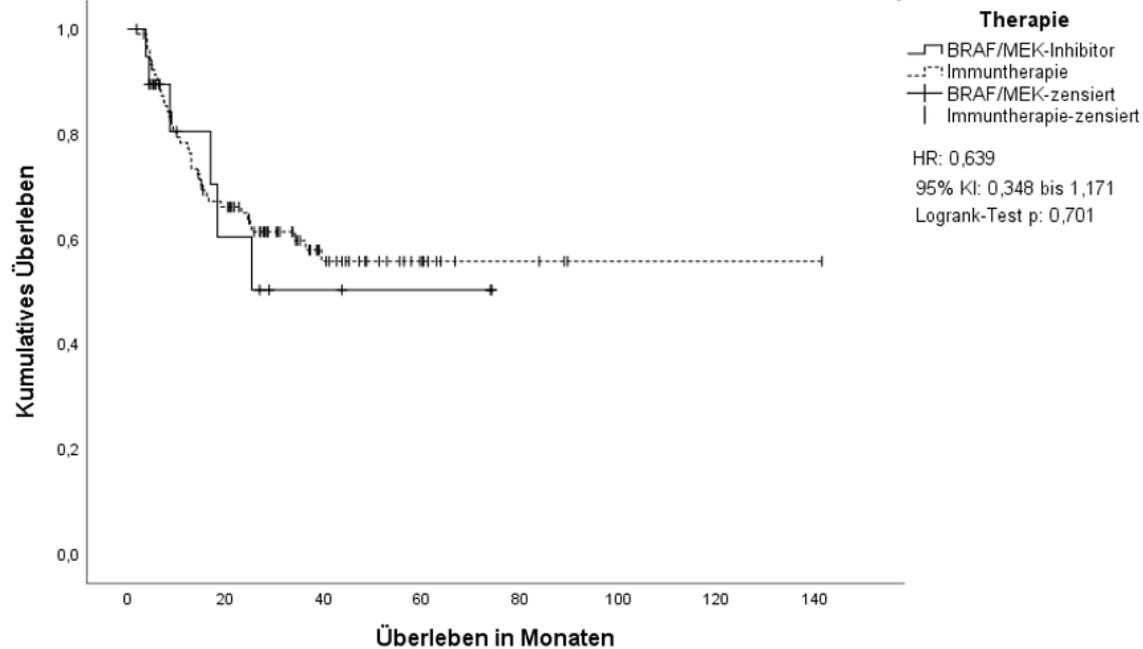
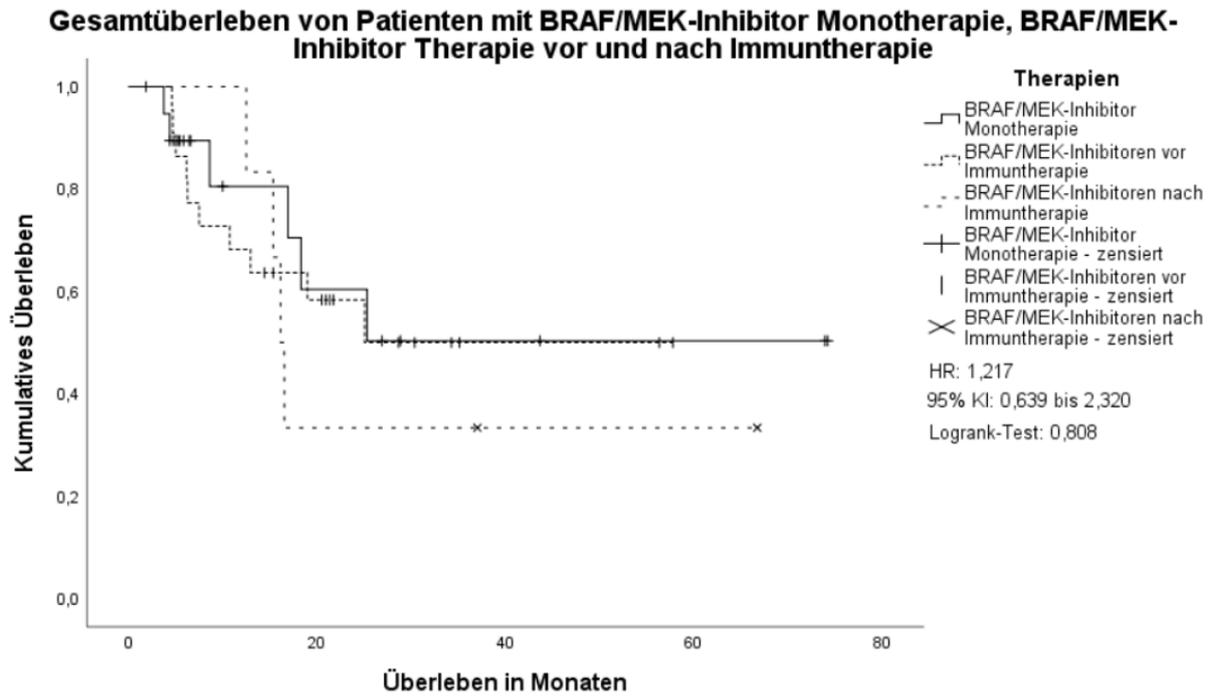


Abbildung 11: Gesamtüberleben von Patienten mit BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie und Immuntherapie

### 3.3 Vergleich der Therapieregime mit Beteiligung von BRAF/MEK-Inhibitoren

Wir verglichen das Gesamtüberleben von Patienten mit BRAF/MEK Monotherapien mit dem von Patienten, die im Verlauf von BRAF/MEK-Inhibitoren auf eine Immuntherapie oder umgekehrt gewechselt haben. Hier sei angemerkt, dass die Fallzahlen insgesamt sehr gering sind. Insbesondere gibt es nur sechs Patienten, die nach einer Immuntherapie auf eine BRAF/MEK-Therapie umgestellt wurden. Daher haben die Messwerte und Testergebnisse nur bedingte Aussagekraft. Es war kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den einzelnen Therapien feststellbar (p-Wert: 0,808), vergleiche Abbildung 12. Die paarweisen p-Werte sind in Tabelle 11 angegeben. Die Mittelwertschätzer und die Standardabweichungen sind in Tabelle 12 angegeben.



Number at risk					
—	20	6	3	2	0
---	22	11	2	0	0
- - -	6	2	1	0	0

Abbildung 12: Gesamtüberleben von Patienten mit BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie, BRAF/MEK-Inhibitor Therapie vor und nach Immuntherapie

	BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie	BRAF/MEK-Inhibitoren vor Immuntherapie	BRAF/MEK-Inhibitoren nach Immuntherapie
BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie		0,805	0,464
BRAF/MEK-Inhibitoren vor Immuntherapie			0,668

Tabelle 11: p-Werte der BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie und BRAF/MEK-Inhibitor Therapie vor oder nach Immuntherapie

Therapie	Mittelwertschätzer (in Monaten)	Standardfehler (in Monaten)
BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie	44,6	9,0
BRAF/MEK-Inhibitoren vor Immuntherapie	34,6	5,4
BRAF/MEK-Inhibitoren nach Immuntherapie	32,3	9,9

Tabelle 12: Mittelwertschätzer und Standardfehler der BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie und BRAF/MEK-Inhibitor Therapie vor oder nach Immuntherapie

### 3.4 Parameterauswertung (Radiomics)

Die Unterschiede der aus den CT-Daten abgeleiteten Differenzen von Maximum, Mittelwert und Kurtosis für das manuell definierte, CT basierte, morphologische Tumolvolumen waren signifikant zwischen Responderläsionen (Gruppe A) und Nonresponderläsionen (Gruppe B), siehe Tabelle 13.

Parameterdifferenz	p-Wert
Maximum	0,003
Minimum	0,637
Mittelwert	0,011
Standardabweichung	0,249
Varianz	0,249
COV	0,375
1/COV	0,117
Schiefe	0,146
Kurtosis	0,027

Tabelle 13: p-Werte der aus den CT-Daten abgeleiteten Differenzen für das CT basierte morphologische Tumolvolumen

Die Unterschiede der aus den CT-Daten abgeleiteten Differenzen von Mittelwert, 1/COV und Kurtosis für das metabolische Tumolvolumen waren signifikant zwischen Gruppe A und Gruppe B, siehe Tabelle 14.

Parameterdifferenz	p-Wert
Maximum	0,097
Minimum	0,584
Mittelwert	0,047
Standardabweichung	0,396
Varianz	0,355

COV	0,748
1/COV	0,030
Schiefe	0,136
Kurtosis	0,013

Tabelle 14: p-Werte der aus den CT-Daten abgeleiteten Differenzen für das metabolische Tumolvolumen

Die Unterschiede der aus den PET-Daten abgeleiteten Differenzen von Maximum, Mittelwert, Standardabweichung, Varianz, Energie, Entropie, Inverse Variance, maximale Wahrscheinlichkeit, Coarseness, Kontrast und Busyness für das manuell definierte, CT basierte, morphologische Tumolvolumen waren signifikant zwischen Gruppe A und Gruppe B, siehe Tabelle 15.

Parameterdifferenz	p-Wert
Maximum	< 0,001
Minimum	0,664
Mittelwert	< 0,001
Standardabweichung	< 0,001
Varianz	< 0,001
COV	0,265
1/COV	0,249
Schiefe	0,417
Kurtosis	0,777
Energie	< 0,001
Entropie	< 0,001
Inverse Difference Normalized	0,865
Inverse Variance	0,013
Maximale Wahrscheinlichkeit	< 0,001
Gray Level Non-Uniformity	0,439
Coarseness	0,001
Kontrast	0,002
Busyness	< 0,001

Tabelle 15: p-Werte der aus den PET-Daten abgeleiteten Differenzen für das CT basierte, morphologische Tumolvolumen

Die Unterschiede der aus den PET-Daten abgeleiteten Differenzen von Maximum, Minimum, Mittelwert, Standardabweichung, Varianz, Energie, Entropie,

maximale Wahrscheinlichkeit, Coarseness, Kontrast, Busyness und TLG für das metabolische Tumolvolumen waren signifikant zwischen Gruppe A und Gruppe B, siehe Tabelle 16.

In einem Patientenfall konnten Energie, Entropie, Inverse Difference Normalized, Inverse Variance, maximale Wahrscheinlichkeit, Gray Level Non-Uniformity, Coarseness, Kontrast und Busyness für einen Threshold von 50 % des  $SUV_{max}$  aus technischen Gründen nicht bestimmt werden.

Parameterdifferenz	p-Wert
Maximum	< 0,001
Minimum	< 0,001
Mittelwert	< 0,001
Standardabweichung	< 0,001
Varianz	0,001
COV	0,079
1/COV	0,109
Schiefe	0,317
Kurtosis	0,558
Energie	< 0,001
Entropie	< 0,001
Inverse Difference Normalized	0,073
Inverse Variance	0,136
Maximale Wahrscheinlichkeit	< 0,001
Gray Level Non-Uniformity	0,383
Coarseness	0,011
Kontrast	0,004
Busyness	< 0,001
TLG	< 0,001

Tabelle 16: p-Werte der aus den PET-Daten abgeleiteten Differenzen für das metabolische Tumolvolumen

Die Parameter Normalized AUC-CSH<sup>V</sup>, Normalized AUC-CSH<sup>S</sup> und Normalized AUC-CSH<sup>SV</sup> für das CT basierte morphologische Tumolvolumen unterschieden sich signifikant zwischen Gruppe A und Gruppe B, siehe Tabelle 17.

Parameter	p-Wert
Normalized AUC-CSH	0,073
Normalized AUC-CSH <sup>V</sup>	< 0,001
Normalized AUC-CSH <sup>S</sup>	< 0,001
Normalized AUC-CSH <sup>SV</sup>	< 0,001

*Tabelle 17: Normalized AUC-CSH-Parameter für das CT basierte, morphologische Tumolvolumen*

Die Parameter Normalized AUC-CSH<sup>V</sup>, Normalized AUC-CSH<sup>S</sup> und Normalized AUC-CSH<sup>SV</sup> für das metabolische Tumolvolumen unterschieden sich signifikant zwischen Gruppe A und Gruppe B, siehe Tabelle 18.

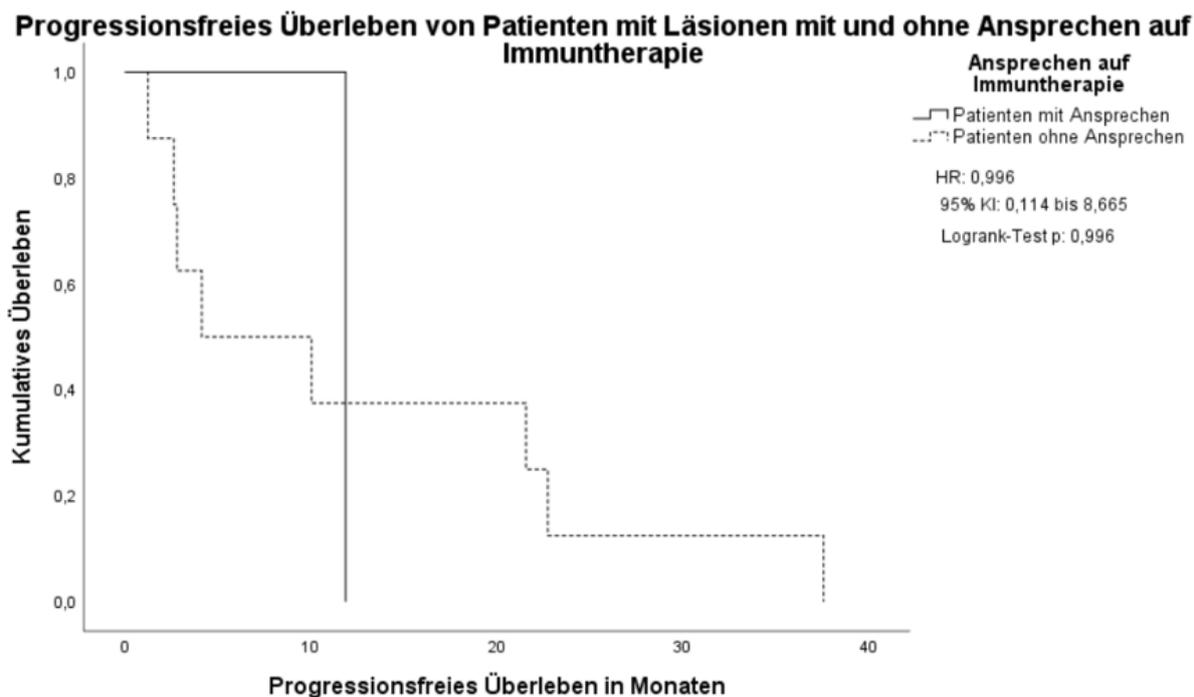
Parameter	p-Wert
Normalized AUC-CSH	0,136
Normalized AUC-CSH <sup>V</sup>	0,001
Normalized AUC-CSH <sup>S</sup>	< 0,001
Normalized AUC-CSH <sup>SV</sup>	< 0,001

*Tabelle 18: Normalized AUC-CSH Parameter für das metabolische Tumolvolumen*

### 3.5 Überlebensanalysen von Patienten mit Responder- und Nonresponderläsionen

Uns interessierte nicht nur, ob sich die Differenzen von Parametern bzw. die die AUC-CSH<sup>(S)(V)</sup>-Parameter zwischen Responderläsionen und Nonresponderläsionen unterschieden, sondern auch, ob sich dies ebenso auf das Überleben der Patienten mit Responderläsionen und Nonresponderläsionen auswirkte.

Das progressionsfreie Überleben von Patienten mit Läsionen mit Ansprechen auf Immuntherapie (Gruppe A) und das von Patienten mit Läsionen ohne Ansprechen auf Immuntherapie (Gruppe B) unterschied sich nicht signifikant (p-Wert: 0,996) voneinander, vergleiche Abbildung 13. Die Hazard Ratio betrug 0,996 (95 % KI: 0,114 bis 8,665). Das mediane progressionsfreie Überleben konnte für die Gruppe A nicht errechnet werden, da bei zu wenigen Patienten das Ereignis, also Progress, in dem Beobachtungszeitraum eintrat. Daher sind hier die Mittelwertschätzer angegeben. Der Mittelwert wurde in der Gruppe A auf 11,9 (Standardfehler: 0) Monate geschätzt, in der Gruppe B auf 12,9 (Standardfehler: 4.7) Monate.



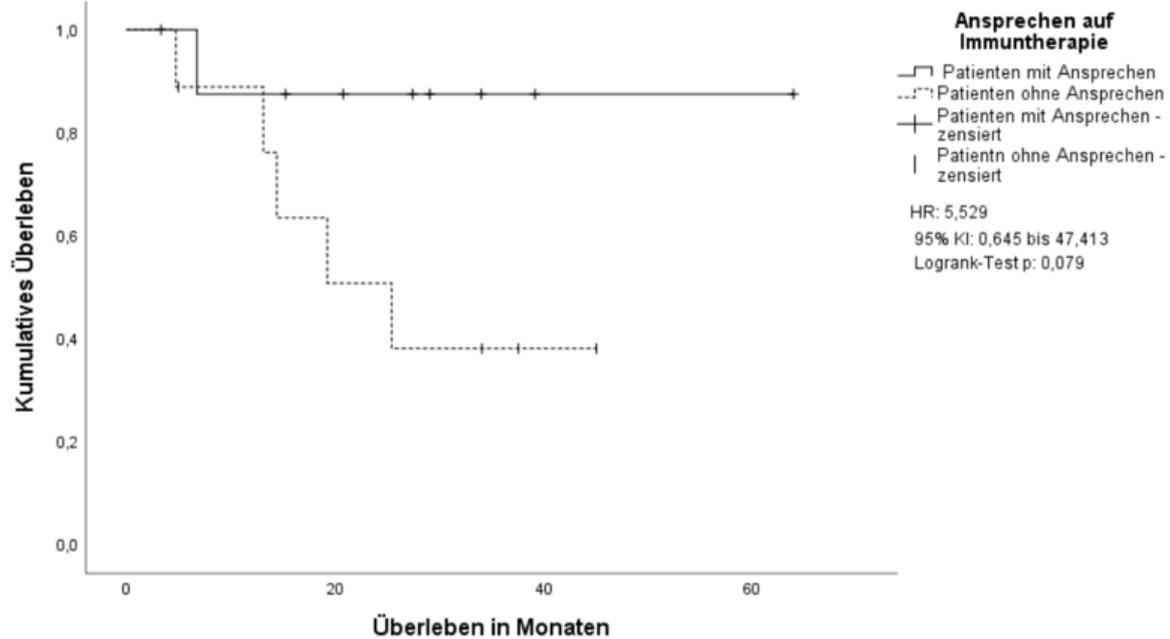
Number at risk

—	9	1	0	0	0
- - -	9	4	3	1	0

Abbildung 13: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit Läsionen mit und ohne Ansprechen auf Immuntherapie

Das Gesamtüberleben bei fünf von neun Patienten mit Responderläsionen lag über dem medianen Überleben von 26,6 Monaten. Das Gesamtüberleben bei sechs von neun Patienten mit Nonresponderläsionen lag unter dem medianen Überleben von 26,6 Monaten. Das Gesamtüberleben von Patienten mit Läsionen mit Ansprechen auf Immuntherapie (Gruppe A) und das von Patienten mit Läsionen ohne Ansprechen auf Immuntherapie (Gruppe B) unterschied sich nicht signifikant (p-Wert: 0,079) voneinander, vergleiche Abbildung 14. Die Hazard Ratio betrug 5,529 (95 % KI: 0,645 bis 47,413). Das mediane Gesamtüberleben konnte nicht errechnet werden, da bei zu wenigen Patienten das Ereignis, also Tod, in dem Beobachtungszeitraum eintrat. Daher sind hier die Mittelwertschätzer angegeben. Der Mittelwert wurde in der Gruppe A auf 56,8 (Standardfehler: 6,7) Monate geschätzt, in der Gruppe B auf 26,9 (Standardfehler: 5,4) Monate.

### Gesamtüberleben der Patienten mit Läsionen mit und ohne Ansprechen auf Immuntherapie



Number at risk

—	9	6	1	1
- - -	9	4	1	0

Abbildung 14: Gesamtüberleben der Patienten mit Läsionen mit und ohne Ansprechen auf Immuntherapie

Es gab keinen Unterschied im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben bei Patienten mit Responderläsionen und Nonresponderläsionen. Allerdings ist aufgrund der geringen Fallzahl die Interpretation der Daten nur bedingt möglich.

### 3.6 Funktioneller Zusammenhang zwischen CT basiertem,

#### morphologischem Tumorvolumen und metabolischem Volumen

Der funktionelle Zusammenhang zwischen dem CT basierten, morphologischen Tumorvolumen und dem metabolischen Volumen von Läsionen von Respondern und Nonrespondern vor und nach der Immuntherapie ist in den Abbildungen 15 bis 17 dargestellt.

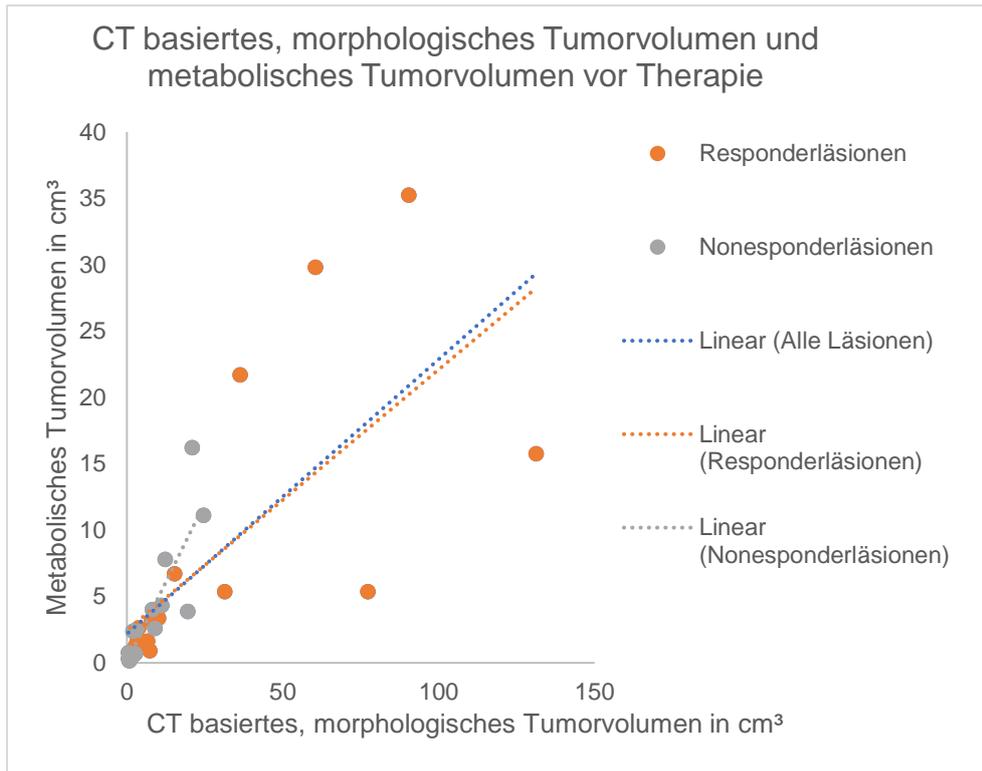


Abbildung 15: CT basiertes, morphologisches Tumorstadium und metabolisches Tumorstadium von Responder- und Nonresponderläsionen vor Immuntherapie

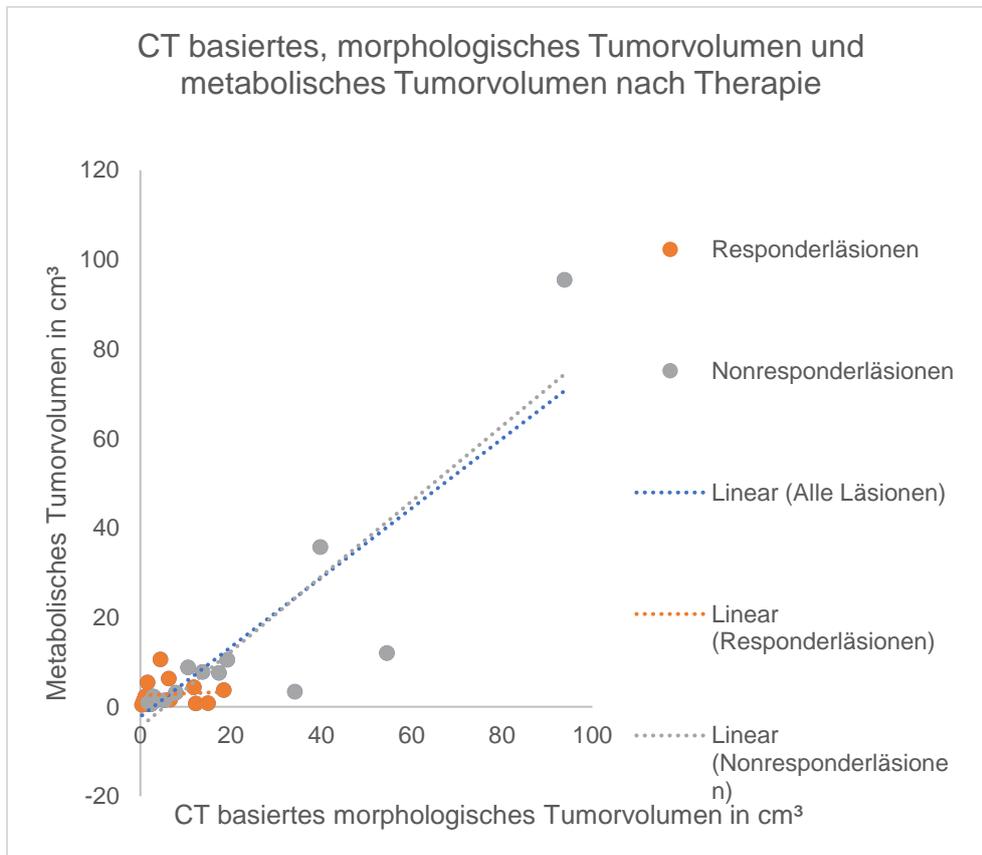


Abbildung 16: CT basiertes, morphologisches Tumorstadium und metabolisches Tumorstadium von Responder- und Nonresponderläsionen nach Immuntherapie

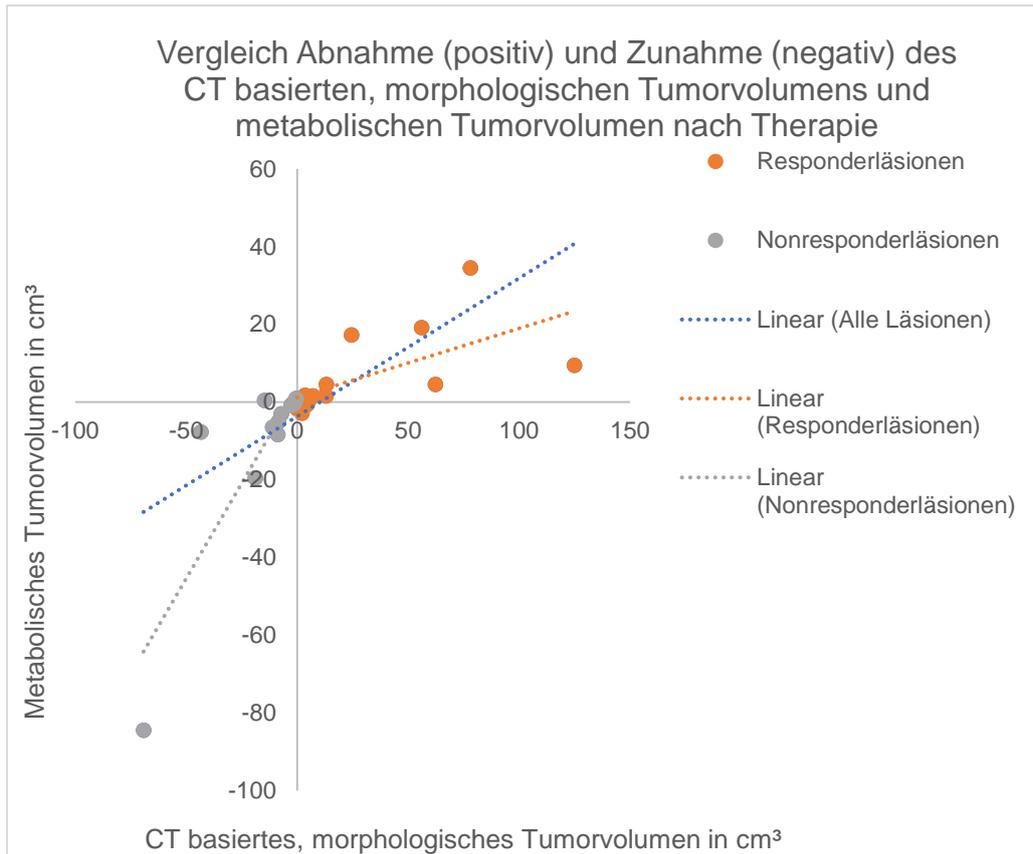


Abbildung 17: Abnahme (positiv) und Zunahme (negativ) des CT basierten, morphologischen Tumorzvolumens und metabolischen Tumorzvolumens von Läsionen nach Immuntherapie

Wir sahen, dass vor der Immuntherapie Nonresponderläsionen im Verhältnis zum CT basierten, morphologischen Tumorzvolumen ein eher größeres metabolisches Tumorzvolumen hatten. Nonresponderläsionen mit ähnlich großem CT basierten, morphologischen Tumorzvolumen wiesen ein verhältnismäßig größeres metabolisches Tumorzvolumen auf. Responderläsionen nahmen nach Immuntherapie an CT basiertem, morphologischem Tumorzvolumen und metabolischem Tumorzvolumen ab. Gemessen am CT basierten, morphologischen Tumorzvolumen nahmen Nonresponderläsionen mehr am metabolischem Tumorzvolumen zu als Responderläsionen am metabolischem Tumorzvolumen abnahmen.

## 4 Diskussion

Das Auftreten von irAEs unter Immuntherapie bei Patienten mit malignem Melanom im fortgeschrittenen Stadium kann besorgniserregend sein und bei hochgradigen irAEs zum Therapieabbruch führen. Immer mehr Studien belegen einen positiven Zusammenhang zwischen dem Auftreten von irAEs und dem Überleben, wie unten weiter ausgeführt wird. Ziel dieser Arbeit war es, zu überprüfen, ob dieser Befund bestätigt werden kann und ob insbesondere das Auftreten von FDG-positiven irAEs mit einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert ist.

Am häufigsten traten in unserer Patientenkohorte irAEs unter der Kombinationstherapie auf. Damit stimmte unsere Feststellung mit der von Larkin et al. überein (Larkin et al., 2015). Ähnlich wie wir fanden Tirumani et al. heraus (Tirumani et al., 2015), dass 31 % der irAEs radiologisch im Computertomogramm (CT) bzw. PET/CT sichtbar waren. Dass der Anteil der in der Bildgebung detektierten irAEs knapp 15 Prozentpunkte unterhalb dem unserer Kohorte von 45,9 % lag, lässt sich damit erklären, dass die Patienten in der Studie von Tirumani et al. CT- oder PET/CT-Bildgebung erhielten, und nicht wie in unserem Fall durchgehend PET/CT-Bildgebung, sowie dass in ihrer Studie nur die Nebenwirkungen Thyreoiditis, Sarcoid Like Lesion, Pneumonitis, Hepatitis, Pankreatitis und Kolitis erfasst wurden. Unsere Daten zeigen, dass die untersuchten Patienten mit FDG-positiven irAEs unter Immuntherapie ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben aufwiesen im Vergleich zu allen anderen Patienten ohne FDG-positive irAEs. Unter Letztere fielen auch sämtliche Patienten, die irAEs unter Immuntherapie erlitten, deren irAEs jedoch nicht in den PET/CT-Aufnahmen FDG-avid waren. Zieht man in Betracht, dass PET/CT-Aufnahmen zum Monitoring circa alle drei Monate oder in längeren Abständen durchgeführt wurden, so gab es sicherlich FDG-positive irAEs, die aufgrund des zeitlichen Abstands zu der nächsten PET/CT-Bildgebung nicht erfasst werden konnten. Folglich liegt der wahre Anteil an FDG-positiven irAEs wahrscheinlich höher als durch unsere Studie und andere Studien ermittelt. Außerdem zeigen unsere Ergebnisse eine grenzwertige Signifikanz im Gesamtüberleben bei Patienten mit FDG-positiven irAEs. Die FDG-Avidität von irAEs könnte also ein prädiktiver Faktor für ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben sein. In unserer untersuchten Patientenkohorte hatten die Patienten, die irAEs unter Immuntherapie erlitten, ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben als die

Patienten, die keine irAEs entwickelten. Zu diesem Ergebnis kamen auch andere Arbeitsgruppen (Bastacky et al., 2021; Indini et al., 2019; Mesti, Ceplak Mencin, Mileva Boshkoska, & Ocvirk, 2021). Im Gegensatz hierzu konnte in einer gepoolten Analyse mit insgesamt 576 Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen Patienten mit und ohne irAEs festgestellt werden, die sich einer Therapie mit Nivolumab unterzogen (Weber et al., 2017). Es konnte lediglich eine Korrelation zwischen dem Auftreten von irAEs und einem besseren Ansprechen nachgewiesen werden. Bastacky und Kollegen (Bastacky et al., 2021) zeigten in einer retrospektiven Studie mit 190 Patienten unter Nivolumab oder Pembrolizumab, dass das Auftreten beliebiger irAEs mit einem Ansprechen auf die Immuntherapie assoziiert war. 60 % der untersuchten Patienten erlitten  $\geq 1$  irAEs, mitinbegriffen waren die 15,8 % der Patienten mit Grad 3 und 4 irAEs. Sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben von Patienten, die unter Therapie irAEs entwickelten, waren signifikant länger als bei Patienten ohne irAEs. Unsere Daten zeigen zwar keine Signifikanz für ein besseres Gesamtüberleben bei Patienten, die unter Immuntherapie irAEs entwickelten, jedoch eine diesbezügliche Tendenz. Ebenso bestand in der Studie von Bastacky et al. die Tendenz eines besseren progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens bei Patienten, die  $\geq 2$  irAEs entwickelten, im Vergleich zu Patienten mit nur einem irAE (Bastacky et al., 2021). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Freeman-Keller et al., die 148 Patienten mit reseziertem (33) und nicht reseziertem malignem Melanom (115) untersuchten (Freeman-Keller et al., 2016). Diese Patienten erhielten entweder Nivolumab samt einem Peptidimpfstoff oder nur Nivolumab. Das Gesamtüberleben von Patienten mit irAEs im Allgemeinen war signifikant länger als von Patienten ohne irAEs. Das Gleiche galt für Patienten mit  $\geq 3$  irAEs im Vergleich zu Patientin ohne irAEs oder mit nur einem irAE. Ferner enthüllte die Subgruppenanalyse, dass Patienten, die eine Immuntherapie-induzierte Dermatitis/Vitiligo hatten, ein besseres Gesamtüberleben aufwiesen. Dies konnte für andere irAEs nicht gezeigt werden. Indini und Kollegen (Indini et al., 2019) konnten in der Patientensubgruppe, die unter Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab eine Vitiligo entwickelten, lediglich eine Tendenz für ein besseres Gesamtüberleben feststellen. Auch in der von ihnen retrospektiv untersuchten Patientenkohorte korrelierte das Auftreten von irAEs unter Immuntherapie sowohl mit einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben als auch Gesamtüberleben. In unserer Arbeit wurde keine Subgruppen

untersucht, sodass wir keine Aussagen diesbezüglich treffen können. Jedoch deuten unsere Daten auf ein tendenziell besseres Gesamtüberleben bei Auftreten von irAEs hin, im Falle von FDG-aviden irAEs ist sogar eine grenzwertige Signifikanz zu sehen. Angesichts der allgemeinen Studienlage, der zufolge das Auftreten von irAEs mit einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben und einem tendenziell besseren Gesamtüberleben assoziiert ist, kommt der PET/CT-Bildgebung eine entscheidende Rolle bei der Diagnose von insbesondere nur dort detektierbaren irAEs wie Sarcoid Like Lesions zu.

Patienten, die mit BRAF/MEK-Inhibitoren behandelt wurden, hatten zwar ein schnelles Therapieansprechen (Ascierto et al., 2016; Long et al., 2015; Robert, Karaszewska, et al., 2015), jedoch fiel das langfristige Outcome ernüchternder aus. 21 % der Patienten mit metastasiertem Melanom, die Dabrafenib und Trametinib erhielten, waren nach fünf Jahren progressionsfrei. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 34 % (Robert, Grob, et al., 2019). Immuncheckpoint-Inhibitoren wiesen zwar initial eine niedrige Ansprechrate, aber eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate auf, wobei auch Patienten mitbehandelt wurden, die Melanome mit BRAF Mutationen hatten (Larkin et al., 2019; Robert, Ribas, et al., 2019). Unsere Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten, die sich einer BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie unterzogen, und Patienten, die mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt wurden. Zum einen war unsere Patientenkohorte unter BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie mit 20 Patienten relativ klein. Zum anderen gestaltete sich die Kohortenaufteilung schwierig, da 28 Patienten während ihres Therapieverlaufs verschiedene Immuncheckpoint-Inhibitoren und BRAF/MEK-Inhibitoren erhielten. Daher wurden alle 104 Patienten, die während des Therapieverlaufs unter Immuntherapie standen, unabhängig davon, ob sie jemals BRAF/MEK-Inhibitoren erhielten, in eine Gruppe der Immuncheckpoint-Inhibitoren eingeschlossen.

Oben genannte Studienlage gab Grund zur Annahme, eine Kombination aus Targeted Therapies und Immuncheckpoint-Inhibitoren könnte zu schnellem und langfristigem Therapieansprechen führen. Ein besserer antitumoraler Effekt konnte in Mausmodellen gezeigt werden (Deken et al., 2016; Hu-Lieskovan et al., 2015). Targeted Therapies (BRAF-Inhibitor oder BRAF/MEK-Inhibitoren) nach verschiedenen Immuntherapien zeigten in einer Studie von Ackerman und Kollegen (Ackerman et al., 2014) keinen signifikanten Unterschied im Überleben der Patienten im Vergleich zu

Targeted Therapies allein. Lediglich eine Subgruppe von 40 Patienten, die Ipilimumab nach Abbruch von Targeted Therapies, meist aufgrund von Progress darunter, erhielt, hatte ein schlechtes Outcome. Die volle Behandlung von vier Dosen Ipilimumab konnte, aufgrund von klinischer Zustandsverschlechterung oder von irAEs, nur 50 % der Patienten zugeführt werden. In unserem Patientenkollektiv wurden 22 Patienten mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt, nachdem sie im früheren Therapieverlauf unter Targeted Therapies standen. Nur sechs Patienten wurden im Anschluss an eine Immuntherapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren behandelt. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen diesen beiden Gruppen, wobei sich die zugrundliegende Aussagekraft aufgrund der niedrigen Fallzahlen in Grenzen hält. Ebenso lag bei beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben im Vergleich zu der Patientengruppe, die nur unter BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie stand, vor. In einer italienischen Kohorte von 93 Patienten erhielten 48 Patienten zuerst Ipilimumab gefolgt von einem BRAF-Inhibitor, 45 umgekehrt. Das mediane Gesamtüberleben der Patientengruppen lag bei jeweils 14,5 und 9,9 Monaten (Ascierto et al., 2014). Im Gegensatz hierzu kamen Sassolas et al. auf ein medianes Gesamtüberleben von 28 Monaten bei Patienten die nach BRAF-Inhibitor mit Ipilimumab behandelt wurden (Sassolas et al., 2018). Laut einer Studie von Johnson und Kollegen hatte die Wahl der Erstlinientherapie (BRAF/MEK-Inhibitoren oder Immuntherapie) bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Melanom keine signifikante Auswirkung auf das Gesamtüberleben (Johnson et al., 2017). Zu einem anderen Ergebnis kamen Schilling und Kollegen. In ihrer retrospektiven Analyse wiesen Patienten mit BRAF-mutiertem malignem Melanom im fortgeschrittenen Stadium ein besseres Gesamtüberleben auf, wenn sie als Erstlinientherapie Pembrolizumab oder Nivolumab erhielten statt BRAF/MEK-Inhibitoren (Schilling et al., 2019).

Insgesamt ist die Studienlage uneindeutig bezüglich der Reihenfolge einer sequentiellen Verabreichung von Immuncheckpoint-Inhibitoren und BRAF(/MEK)-Inhibitoren. Angesichts dessen und in der Hoffnung auf Synergieeffekte, welche präklinische Studien andeuteten, wurden Studien durchgeführt, die eine simultane Kombination aus BRAF/MEK-Inhibitoren und Immuncheckpoint-Inhibitor untersuchten. In einer Phase-I-Studie verabreichten Ribas und Kollegen 15 Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-mutiertem malignem Melanom mit schlechter Prognose (elf Patienten im Stadium M1c) Dabrafenib, Trametinib und Pembrolizumab (Ribas et al., 2019). 73 % sprachen auf die Therapie an, 40 % zeigten zum Zeitpunkt des

medianen Follow-ups von 27 Monaten immer noch ein Ansprechen. 73 % erlitten Grad 3 oder Grad 4 irAEs. Folglich musste die gesamte Therapie oder zumindest die Dabrafenib/Trametinib- oder Pembrolizumab-Gabe unterbrochen werden. In der folgenden Phase-II-Studie wurden an jeweils 60 Patienten Dabrafenib, Trametinib und Pembrolizumab sowie Dabrafenib, Trametinib und Placebo getestet (Ascierto et al., 2019). Patienten, die die Triplet-Therapie erhielten, hatten eine längere Ansprechdauer sowie ein längeres progressionsfreies Überleben. Hierbei traten häufiger höhergradige irAEs auf. In unserem Patientenkollektiv wurden keine Patienten simultan mit BRAF/MEK-Inhibitoren und Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt, sodass wir keine Aussage diesbezüglich treffen können.

Im zweiten Teil dieser Arbeit beschäftigten wir uns mit der Fragestellung, ob PET- und CT-Parameter ein prädiktives Mittel sind, um das Therapieansprechen zu beurteilen. Denn ungeachtet des Erfolgs von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Behandlung von Patienten mit malignem Melanom im fortgeschrittenen Stadium sprechen viele Patienten nicht auf die Therapie an (Ziogas et al., 2021). Von Nutzen wären prädiktive Mittel, bestenfalls nicht invasive, um Therapieansprechen und Überleben möglichst früh abschätzen zu können, unnötige Nebenwirkungen zu vermeiden und gegebenenfalls einen Therapiewechsel einzuleiten.

Große Hoffnungen setzt man auf das Forschungsfeld der Radiomics (Afshar, Mohammadi, Plataniotis, Oikonomou, & Benali, 2019). Dabei bestimmt man quantitative Messwerte, sogenannte Radiomic Features. Diese können Eigenschaften des untersuchten (Tumor-)Gewebes wiedergeben, wie beispielsweise die Homogenität/Heterogenität. Besonders in der Onkologie ist dies von Bedeutung, da der Grad der Heterogenität des Tumors ein prognostischer Faktor für das Überleben ist (Morris et al., 2016). Studien deuten darauf hin, dass einzelne Radiomic Features mit Heterogenitätsindices auf zellulärer Ebene korrelieren (Choi et al., 2016; Moon et al., 2019). Die potentiellen Anwendungsgebiete von Radiomics liegen im Tumorstaging (Dong et al., 2013; Mu et al., 2015), in der Abschätzung von Genexpressionen und Genmutationen (Nair et al., 2012; Nair, Gevaert, Davidzon, Plevritis, & West, 2014; Yip & Aerts, 2016) und im Voraussagen von Therapieansprechen und Outcome. Meistens bedient man sich Modellen des maschinellen Lernens, nachdem man wenige, versprechende Features selektiert hat, um das Modell auf seine prädiktive Leistung zu trainieren.

Lv und Kollegen stellten in einer Studie an 128 Patienten mit Nasopharynxkarzinom (85 Patienten in der Trainingskohorte, 43 in der Validierungskohorte) fest, dass die Kombination aus PET- und CT-Parametern und klinischen Parametern das progressionsfreie Überleben besser voraussagt als PET- und CT-Parameter oder klinische Parameter allein (Lv et al., 2019). Jiang und Kollegen untersuchten, ob FDG-PET-Radiomic Features das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei 214 Patienten mit Magenkarzinom (132 Patienten in der Trainingskohorte, 82 in der Validierungskohorte) vorhersagen konnten (Jiang et al., 2018). Schlussendlich bildeten Sie einen Radiomics-Score, der das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben besser voraussagen konnte als die TNM-Klassifikation.

Wir verglichen die Differenzen der PET- und CT-Parameter, gebildet aus dem Messwert nach und vor der eingeleiteten Immuntherapie, um Änderungen nach Durchführung der Therapie festzustellen. Ebenso werteten wir nur einzelne Läsionen aus. Problematisch bei der Selektion der auszuwertenden Läsionen in unserer Arbeit war auch, dass zwar einzelne Läsionen der Patienten auf die Immuntherapie ansprachen, viele Patienten insgesamt also ein gemischtes Ansprechen zeigten. Die CT-Parameterdifferenzen von Maximum, Mittelwert und Kurtosis für das CT basierte morphologische Tumolvolumen unterschieden sich signifikant zwischen den Responder- und Nonresponderläsionen, ebenso wie die CT-Parameterdifferenzen von Mittelwert,  $1/COV$  und Kurtosis für das metabolische Tumolvolumen. Die PET-Parameterdifferenzen von Maximum, Mittelwert, Standardabweichung, Varianz, Energie, Entropie, Inverse Variance, maximale Wahrscheinlichkeit, Coarseness, Kontrast und Busyness für das CT basierte morphologische Tumolvolumen unterschieden sich signifikant zwischen Responder- und Nonresponderläsionen. Gleiches galt für die PET-Parameterdifferenzen von Maximum, Minimum, Mittelwert, Standardabweichung, Varianz, Energie, Entropie, maximale Wahrscheinlichkeit, Coarseness, Kontrast, Busyness und TLG für das metabolische Tumolvolumen. Allerdings schlug sich dies nicht im Outcome nieder. Das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben der Patienten mit den Responder- und Nonresponderläsionen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Das kann erstens daran liegen, dass wir sehr kleine Patientenkohorten von jeweils neun Patienten auswerteten. Zweitens hatten viele Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung der einzelnen Läsionen kein sehr eindrückliches Ansprechen oder eindrücklichen

Progress, sondern insgesamt gemischtes Ansprechen, wenn man die gesamte Tumorlast betrachtet. Drittens handelt es sich um eine Momentaufnahme und im Verlauf gab es Therapiewechsel, die wahrscheinlich auch ihren Einfluss auf das Überleben der Patienten hatten.

Van Velden und Kollegen suchten nach einer Methode, um die Heterogenität des Traceruptakes zu quantifizieren, da diese für das Therapiemonitoring genutzt werden kann (van Velden et al., 2011). Eine homogene Traceraufnahme spricht für ein Therapieansprechen, zumal die intratumorale Heterogenität von Faktoren wie Nekrose (Sørensen, Horsman, Cumming, Munk, & Keiding, 2005), Zellproliferation (Avril et al., 2001; Pugachev et al., 2005), Blutfluss (Pugachev et al., 2005; Zasadny, Tatsumi, & Wahl, 2003) und Hypoxie (Pugachev et al., 2005) abhängen kann. Sie fanden heraus, dass sich die Tumorerogenität beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom in den AUC-CSH Werten niederschlug. Um auch Veränderungen im metabolischen Tumolvolumen und/oder  $SUV_{max}$  Wert zu berücksichtigen, berechneten sie unterschiedliche AUC-CSH Werte, die wir auch für unsere Responder- und Nonresponderläsionen kalkultierten. Dabei unterschieden sich Normalized AUC-CSH<sup>V</sup>, Normalized AUC-CSH<sup>S</sup> und Normalized AUC-CSH<sup>SV</sup> für das CT basierte morphologische Tumolvolumen und das metabolische Tumolvolumen signifikant zwischen den Responder- und Nonresponderläsionen. Insgesamt sprechen unsere Daten dafür, dass die AUC-CSH Werte von van Velden und Kollegen auch zur Beurteilung von Heterogenität bzw. Therapieansprechen beim malignen Melanom und möglicherweise bei anderen Tumorentitäten herangezogen werden können.

Es bedarf jedoch weiterer Analysen, was den prädiktiven Wert bestimmter PET- und CT-Parameter anbelangt. Sie als alleiniges Entscheidungskriterium für das Fortführen oder Absetzen einer Therapie oder eines Therapiewechsels anzuwenden, wäre unzureichend. Jedoch könnten sie zusammen mit anderen Informationen herangezogen werden. So spräche eine Änderung der PET- und CT-Parameter, die auf ein Therapieansprechen hindeutet, zusammen mit dem Auftreten von niedriggradigen, eventuell gar FDG-positiven irAEs für die Fortsetzung der bisher angewandten Immuntherapie, im umgekehrten Fall eher für einen Therapiewechsel. Hierbei dürfen weitere wichtige Informationen, wie der histologische Befund oder Befunde auf Ebene des Genoms und Proteoms nicht außer Acht gelassen werden. Bei Auftreten von irAEs, bei denen Ärzte sich unsicher sind, ob eine Therapiefortsetzung, zeitweilige Therapieunterbrechung oder gar ein gänzlicher

Therapieabbruch durchgeführt werden soll, könnten vorliegende Änderung bestimmter PET- und CT-Parameter eine unterstützende Rolle in der Entscheidungsfindung leisten.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit gingen wir der Fragestellung nach, ob das Auftreten von irAEs im Rahmen der Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie und im Einzelnen das Auftreten von FDG-positiven irAEs mit einem besseren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom assoziiert ist. Dies konnte für das progressionsfreie Überleben sowohl für die irAEs im Allgemeinen als auch im Spezifischen für FDG-positive irAEs bestätigt werden. Wir sahen eine Tendenz für ein besseres Gesamtüberleben bei Patienten, die im Rahmen der Immuntherapie unter irAEs litten, im Falle von FDG-positiven irAEs sogar eine grenzwertige Signifikanz.

Anhand unserer Daten konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten unter BRAF/MEK Monotherapie und unter Immuntherapie gezeigt werden. Zu erwähnen ist allerdings die ungleiche Kohortenverteilung mit 20 Patienten in der BRAF/MEK Monotherapie-Gruppe und 104 Patienten in der Immuntherapie-Gruppe. In Letzterer gab es auch Patienten, die während ihres Therapieverlaufs BRAF/MEK-Inhibitoren erhielten. Andere Forschungsgruppen konnten einen Überlebensvorteil bei Patienten, die mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt wurden, nachweisen (Larkin et al., 2019; Robert, Ribas, et al., 2019).

Im zweiten Teil untersuchten wir anhand von einzelnen Responder- und Nonresponderläsionen, ob bildbasierte PET- oder CT-Parameter prädiktiv für das Therapieansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren herangezogen werden können. Zwar konnten wir einzelne vielversprechende PET- und CT-Parameter identifizieren, jedoch sollten diese in der Beurteilung des Therapieansprechen nicht allein, sondern in Kombination mit klinischen Parametern angewendet werden.

## Anhang

T-Klassifikation	Tumordicke	Ulzeration
Tx (Primäre Tumordicke kann nicht bestimmt werden, z.B. bei kürettiertem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
T0 (Kein Anhalt für einen Primärtumor, z.B. bei okkultem Melanom oder komplett regressivem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
Tis (Melanoma In-situ)	Keine Angabe	Keine Angabe
T1	$d \leq 1,0 \text{ mm}$	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T1a	$d < 0,8 \text{ mm}$	Ohne Ulzeration
T1b	$d < 0,8 \text{ mm}$	Mit Ulzeration
	$0,8 \text{ mm} \leq d \leq 1,0 \text{ mm}$	Mit/ohne Ulzeration
T2	$1,0 < d \leq 2,0 \text{ mm}$	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T2a	$1,0 \text{ mm} < d \leq 2,0 \text{ mm}$	Ohne Ulzeration
T2b	$1,0 \text{ mm} < d \leq 2,0 \text{ mm}$	Mit Ulzeration
T3	$2,0 \text{ mm} < d \leq 4,0 \text{ mm}$	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T3a	$2,0 \text{ mm} < d \leq 4,0 \text{ mm}$	Ohne Ulzeration
T3b	$2,0 \text{ mm} < d \leq 4,0 \text{ mm}$	Mit Ulzeration
T4	$d > 4,0 \text{ mm}$	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T4a	$d > 4,0 \text{ mm}$	Ohne Ulzeration
T4b	$d > 4,0 \text{ mm}$	Mit Ulzeration

Tabelle 19: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016) nach (Gershenwald & Scolyer, 2018; S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020)

N-Klassifikation	Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten	Vorhandensein von Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
Nx	<p>Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt (z.B. keine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt, regionale Lymphknoten bereits anderweitig entfernt).</p> <p>Für T1-klassifizierte Melanome ist die pathologische Klassifizierung (pN) nicht obligat; es soll die klinische Klassifizierung (cN) angewandt werden.</p>	Nein
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar	Nein
N1	Ein metastatisch befallener Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen OHNE einen metastatisch befallenen Lymphknoten	
N1a	Ein klinisch „okkult“ metastatisch befallener Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N1b	Ein klinisch metastatisch befallener Lymphknoten	Nein

N1c	Kein regionärer metastatisch befallener Lymphknoten	Ja
N2	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten <b>ODER</b> Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem metastatisch befallenen Lymphknoten	
N2a	Zwei oder drei klinisch „okkulte“ metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N2b	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mindestens ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde.	Nein
N2c	Ein metastatisch befallener Lymphknoten („okkult“ oder klinisch diagnostiziert)	Ja
N3	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten <b>ODER</b> Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit zwei oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten <b>ODER</b> „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat <b>OHNE</b> Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen	

N3a	Vier oder mehr klinisch „okkulte“ metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N3b	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mindestens ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde.	Nein
N3c	Zwei oder mehr „okkulte“ oder klinisch metastatisch befallene Lymphknoten und/oder „verbackenes“ Lymphknoten-konglomerat	Ja

Tabelle 20: N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016) nach (Gershenwald & Scolyer, 2018; S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020)

<b>M-Klassifikation</b>	<b>Anatomische Lokalisation</b>	<b>LDH-Wert</b>
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen	
M1	Vorhandensein von Fernmetastasen	
M1a	Fernmetastasen im Bereich der Haut, Weichteile inklusive Muskel und /oder nicht regionale Lymphknoten	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1a(0)		Normal
M1a(1)		Erhöht
M1b	Fernmetastasen im Bereich der Lunge; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1b(0)		Normal
M1b(1)		Erhöht
M1c	Fernmetastasen im Bereich anderer viszeraler Lokalisationen OHNE ZNS-Beteiligung; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a oder M1b codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1c(0)		Normal
M1c(1)		Erhöht

M1d	Fernmetastasen im Bereich des ZNS; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a, M1b oder M1c codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1d(0)		Normal
M1d(1)		Erhöht

Tabelle 21: M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016) nach (Gershenwald & Scolyer, 2018; S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020)

T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
Jedes T, Tis	≥ N1	M0	III
Jedes T	Jedes N	M1	IV

Tabelle 22: Stadieneinteilung des malignen Melanoms – klinisch (AJCC 2016/UICC 2016) nach (Gershenwald & Scolyer, 2018; S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020)

<b>T-Klassifikation</b>	<b>N-Klassifikation</b>	<b>M-Klassifikation</b>	<b>Stadium</b>
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	
T3b	N0	M0	
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	
T0	N1b, N1c	M0	IIC
T0	N2b, N2c, N3b oder N3c	M0	IIIB
T1a/b–T2a	N1a oder N2a	M0	IIIC
T1a/b–T2a	N1b/c oder N2b	M0	
T2b/T3a	N1a–N2b	M0	
T1a–T3a	N2c oder N3a/b/c	M0	IIID
T3b/T4a	Jedes N $\geq$ N1	M0	
T4b	N1a–N2c	M0	
T4b	N3a/b/c	M0	
Jedes T	Jedes N	M1	IV

*Tabelle 23: Stadieneinteilung des malignen Melanoms – pathologisch (AJCC 2016/UICC 2016) nach (Gershenwald & Scolyer, 2018; S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020)*

	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Target Läsion	Insgesamt maximal 10, maximal 5 pro Organ Maximaler Durchmesser (LAD)	Insgesamt maximal 5, maximal 2 pro Organ Maximaler Durchmesser (LAD), Lymphknoten im Kurzachsendurchmesser (SAD)
	≥ 10 mm (Spiral-CT/MRT) (mindestens doppelte Schichtdicke) ≥ 20 mm (Röntgen)	≥ 10 mm (Spiral-CT/MRT) (mindestens doppelte Schichtdicke) ≥ 20 mm (Röntgen)
Lymphknoten	Maximaler Durchmesser (LAD) ≥ 10 mm	Kurzachsendurchmesser (SAD) TL: ≥ 15 mm Non-TL: ≥ 10 und < 15 mm (< 10 mm nicht sicher pathologisch)
Ossäre Tumorkläsion	Non-TL (nicht messbar)	TL: osteolytische Knochenkläsion mit Weichteilanteil ≥ 10 mm Non-TL: osteoblastische Knochenkläsion jeder Größe
Zystische Tumorkläsion	Non-TL (nicht messbar)	TL: zystische Tumorkläsion ≥ 10 mm, bei Existenz von soliden TL jedoch vorzugsweise als Non-TL zu definieren Non-TL: zystische Tumorkläsion < 10 mm, nicht sicher messbar, bzw. s.o. unter TL

Läsion nach Lokoregionärer (Strahlen-)Therapie	≥ 10 mm (Spiral-CT/MRT) und Progressive nach Therapie	≥ 10 mm (Spiral-CT/MRT) und Progressive nach Therapie
Non Target Läsion (Non-TL)	Alle anderen Läsionen, Nennung aller Tumorläsionen, ggf. in Gruppen zusammengefasst	Alle anderen Läsionen, Nennung aller Tumorläsionen, ggf. in Gruppen zusammengefasst
Nicht sicher maligne Läsion (Finding)	Primär als Finding definieren und Kontrolle im nächsten Follow-up	Primär als Finding definieren und Kontrolle im nächsten Follow-up
TL im Follow-up	Alle TL im LAD messen, identische Schichtorientierung	Alle extranodalen TL im LAD, Lymphknoten im SAD, identische Schichtorientierung
%-Änderung der Summe aller TL	$= ((\text{Follow-up} - \text{Baseline/Nadir}) : \text{Baseline/Nadir}) * 100$ <p>Baseline = Basisuntersuchung Nadir = Zeitpunkt mit der niedrigsten Summe</p>	
Kleine Läsionen	LAD	Zu klein um exakt zu messen, Default-Wert = 5 mm, falls verschwunden = 0 mm
Non-TL im Follow-up	Verschwunden, vorhanden oder eindeutig progredient	Verschwunden, vorhanden oder eindeutig progredient
Neue Tumorläsion	Nennung von neuen Läsionen	Nennung von neuen Läsionen

Tabelle 24: Gegenüberstellung von RECIST 1.0 und RECIST 1.1 Teil 1 nach (Persigehl, 2014)

	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Complete Response	Verschwinden aller TL und Non-TL; Normalisation der Tumormarker	Verschwinden aller extranodaler TL und Non-TL, bzw. Größenreduktion der Lymphknoten im SAD < 10 mm; Normalisation der Tumormarker
Partial Response (PR)	≥ 30 % Abnahme der Summe, Non-TL vorhanden oder verschwunden Referenz: Baseline	≥ 30 % Abnahme der Summe, Non-TL vorhanden oder verschwunden Referenz: Baseline
Progressive Disease (PD)	≥ 20 % Zunahme der Summe, Non-TL eindeutig progredient oder neu detektierbare Läsion Referenz: Nadir	≥ 20 % Zunahme der Summe und mindestens Zunahme ≥ 5 mm, Non-TL eindeutig progredient oder neu detektierbare Läsion Referenz: Nadir
Stable Disease (SD)	Weder PR noch PD Referenz: Nadir	Weder PR noch PD Referenz: Nadir

Tabelle 25: Gegenüberstellung von RECIST 1.0 und RECIST 1.1 Teil 2 nach (Persigehl, 2014)

Target Läsionen (TL)	Non Target Läsionen (Non-TL)	Neue Läsion	Gesamtansprechen
CR	CR	nein	CR
CR	Keine CR/kein PD	nein	PR
CR	Nicht alle auswertbar	nein	PR
PR	Kein PD/nicht alle auswertbar	nein	PR
SD	Kein PD/nicht alle auswertbar	nein	SD
Nicht alle auswertbar	Kein PD	nein	Nicht auswertbar
PD	alle	Ja*/nein	PD
alle	PD	Ja*/nein	PD
alle	alle	Ja*	PD

\* Bei neu aufgetretener, nicht sicher maligner Läsion ist diese primär als Finding zu definieren. Bei Bestätigung einer neu aufgetretenen Tumorkläsion in der Verlaufskontrolle ist die Läsion retrospektiv als neue Läsion und zum initialen Zeitpunkt retrospektiv als PD zu definieren.

Tabelle 26: Tumor Response bei vorliegenden TL und Non-TL nach (Persigehl, 2014)

Non Target Läsion (Non-TL)	Neue Läsion	Gesamtansprechen
CR	nein	CR
Keine CR/kein PD	nein	Keine CR/kein PD
Nicht alle auswertbar	nein	Nicht auswertbar
Eindeutig progredient	Ja*/nein	PD
Alle	Ja*	PD

\* Bei neu aufgetretener, nicht sicher maligner Läsion ist diese primär als Finding zu definieren. Bei Bestätigung einer neu aufgetretenen Tumorkläsion in der Verlaufskontrolle ist die Läsion retrospektiv als neue Läsion und zum initialen Zeitpunkt retrospektiv als PD zu definieren.

Tabelle 27: Tumor Response bei vorliegenden Non-TL nach (Persigehl, 2014)

	RECIST 1.1	irRC	irRECIST
Messbare Läsion	10 mm im CT (längster Durchmesser, außer in Lymphknoten)	5 mm x 5 mm	Wie RECIST 1.1
Neue Läsion	PD	Stellt für sich kein PD dar	Stellt für sich kein PD dar
Anzahl der Läsionen	Bis zu 5, maximal 2 pro Organ	Bis zu 5 kutane Läsionen und 10 viszerale Läsionen (nicht mehr als 5 Läsionen pro Organ)	Wie RECIST 1.1
CR	Alle Targetläsionen nicht mehr detektierbar, Abnahme der kurzen Achse der Targetlymphknoten auf einen Wert < 10 mm, keine neuen Läsionen	Wie RECIST 1.1	Totale Remission aller Target-, Non-Target- und neuer Läsionen in zwei aufeinanderfolgenden Bildgebungen mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 4 Wochen
PR	Abnahme des Summendurchmessers der Targetläsionen > 30 %	Abnahme der Tumorlast um wenigstens 50 % im Vergleich zur Baseline-Aufnahme (muss durch eine nachfolgende Aufnahme nach frühestens 4 Wochen bestätigt werden)	Wie irRC
SD	Ist nicht den anderen Kriterien zuzuordnen	Wie RECIST 1.1	Zunahme < 25 % verglichen mit dem

			Nadir oder Abnahme < 50 % verglichen mit der Baseline-Aufnahme
PD	Zunahme des Summendurchmessers > 20 % und mindestens 5 mm oder neue Läsion	Zunahme der Tumorlast um mindestens 25 % verglichen mit dem Nadir in zwei aufeinanderfolgenden Aufnahmen mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 4 Wochen	Wie irRC

Tabelle 28: Vergleich RECIST 1.1, irRC und irRECIST basierend auf morphologischem Ansprechen nach (Rossi et al., 2017; Subbiah et al., 2017; Wong et al., 2017)

## Abkürzungsverzeichnis

AC	Activity Concentration
AE	Adverse Event
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
APC	Antigen Presenting Cell, Antigen-präsentierende Zelle
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	Cluster of Differentiation
CR	Complete Response
CT	Computertomographie/-tomogramm
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4
D.h.	das heißt
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDG	Fluordexoxyglukose
GLCM	Gray Level Co-occurrence Matrix
GLN	Gray Level Non-Uniformity
HU	Hounsfield Unit
IDN	Inverse Difference Normalized
irAE	immune-related Adverse Event
irRC	Immune-related Response Criteria
irRECIST	Immune-related Response Criteria in Solid Tumors
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LAD	Long Axis Diameter, Maximaler Durchmesser
LDH	Laktatdehydrogenase
MBq	Megabecquerel
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
mtl.	monatlich

MTV	Metabolisches Tumolvolumen, Metabolic Tumor Volume
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
PD	Programmed Death
PD	Progressive Disease
PD-L	Programmed Death-Ligand
PERCIST	PET Response Criteria in Solid Tumors
PET	Positronenemissionstomographie/-tomogramm
PFS	Progression-free Survival, Progressionsfreies Überleben
PR	Partial Response
RCT	randomisiert-kontrollierte Studie
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ROI	Region of Interest
s.o.	siehe oben
SAD	Short Axis Diameter, Kurzachsendurchmesser
SD	Stable Disease
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography, Einzelphotonen-Computeremissionstomographie
SR	Systematischer Review
SUV	Standardized Uptake Value
SUV <sub>max</sub>	Maximal Standardized Uptake Value
SUV <sub>mean</sub>	Mean Standardized Uptake Value
TCR	T-Cell-Receptor, T-Zell-Rezeptor,
TL	Target Läsion
TLG	Total Lesion Glycolysis
VOI	Volume of Interest
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Krebs-Immunzell-Zyklus nach (Chen & Mellman, 2013) .....	9
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Positronen-Emissionstomographen mit Detektion von Annihilationsphotonen .....	17
Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Computertomographen der ersten Generation (Buzug, 2004; Much, 2005) .....	19
Abbildung 4: Schematische Darstellung eines Computertomographen der dritten Generation (Buzug, 2004; Much, 2005) .....	20
Abbildung 5: Schematische Darstellung eines Computertomographen der vierten Generation (Buzug, 2008) .....	20
Abbildung 6: Übersicht über die irAEs .....	34
Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit und ohne irAEs unter Immuncheckpoint-Inhibitoren.....	35
Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit und ohne FDG-avide irAEs .....	36
Abbildung 9: Gesamtüberleben von Patienten mit und ohne irAEs unter Immuncheckpoint-Inhibitoren.....	37
Abbildung 10: Gesamtüberleben von Patienten mit und ohne FDG-avide irAEs .....	38
Abbildung 11: Gesamtüberleben von Patienten mit BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie und Immuntherapie .....	39
Abbildung 12: Gesamtüberleben von Patienten mit BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie, BRAF/MEK-Inhibitor Therapie vor und nach Immuntherapie .....	40
Abbildung 13: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit Läsionen mit und ohne Ansprechen auf Immuntherapie.....	45
Abbildung 14: Gesamtüberleben der Patienten mit Läsionen mit und ohne Ansprechen auf Immuntherapie.....	46
Abbildung 15: CT basiertes, morphologisches Tumolvolumen und metabolisches Tumolvolumen von Responder- und Nonresponderläsionen vor Immuntherapie.....	47
Abbildung 16: CT basiertes, morphologisches Tumolvolumen und metabolisches Tumolvolumen von Responder- und Nonresponderläsionen nach Immuntherapie..	47
Abbildung 17: Abnahme (positiv) und Zunahme (negativ) des CT basierten, morphologischen Tumolvolumen und metabolischen Tumolvolumens von Läsionen nach Immuntherapie .....	48

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumordicke nach Breslow nach (Ruiter et al., 2001) .....	3
Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009) .....	4
Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung.....	4
Tabelle 4: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden bis einschließlich Stadium IIB (S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020) .....	5
Tabelle 5: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IIC und III nach (S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020) .....	5
Tabelle 6: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IV nach (S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020)....	6
Tabelle 7: Übersicht zum Sicherheitsabstand bei Primärexzision nach (S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020) .....	6
Tabelle 8: Nachsorgeschema beim malignen Melanom nach (S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020) .....	8
Tabelle 9: Dichtewerte verschiedener Gewebe (Reiser et al., 2017).....	21
Tabelle 10: Übersicht der dokumentierten irAEs; adaptiert von CTCAE; die Nebenwirkungen ‚Sarcoid Like Lesions‘, ‚arthritische Veränderungen‘ und ‚Fasziitis‘ wurden zu dem bekannten Katalog hinzugefügt. ....	33
Tabelle 11: p-Werte der BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie und BRAF/MEK-Inhibitor Therapie vor oder nach Immuntherapie .....	40
Tabelle 12: Mittelwertschätzer und Standardfehler der BRAF/MEK-Inhibitor Monotherapie und BRAF/MEK-Inhibitor Therapie vor oder nach Immuntherapie.....	41
Tabelle 13: p-Werte der aus den CT-Daten abgeleiteten Differenzen für das CT basierte morphologische Tumolvolumen .....	41
Tabelle 14: p-Werte der aus den CT-Daten abgeleiteten Differenzen für das metabolische Tumolvolumen.....	42
Tabelle 15: p-Werte der aus den PET-Daten abgeleiteten Differenzen für das CT basierte, morphologische Tumolvolumen .....	42
Tabelle 16: p-Werte der aus den PET-Daten abgeleiteten Differenzen für das metabolische Tumolvolumen.....	43

Tabelle 17: Normalized AUC-CSH-Parameter für das CT basierte, morphologische Tumolvolumen.....	44
Tabelle 18: Normalized AUC-CSH Parameter für das metabolische Tumolvolumen	44
Tabelle 19: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016) nach (Gershenwald & Scolyer, 2018; S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020).....	58
Tabelle 20: N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016) nach (Gershenwald & Scolyer, 2018; S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020).....	61
Tabelle 21: M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016) nach (Gershenwald & Scolyer, 2018; S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020).....	63
Tabelle 22: Stadieneinteilung des malignen Melanoms – klinisch (AJCC 2016/UICC 2016) nach (Gershenwald & Scolyer, 2018; S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020).....	63
Tabelle 23: Stadieneinteilung des malignen Melanoms – pathologisch (AJCC 2016/UICC 2016) nach (Gershenwald & Scolyer, 2018; S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020).....	64
Tabelle 24: Gegenüberstellung von RECIST 1.0 und RECIST 1.1 Teil 1 nach (Persigehl, 2014) .....	66
Tabelle 25: Gegenüberstellung von RECIST 1.0 und RECIST 1.1 Teil 2 nach (Persigehl, 2014) .....	67
Tabelle 26: Tumor Response bei vorliegenden TL und Non-TL nach (Persigehl, 2014) .....	68
Tabelle 27: Tumor Response bei vorliegenden Non-TL nach (Persigehl, 2014) .....	68
Tabelle 28: Vergleich RECIST 1.1, irRC und irRECIST basierend auf morphologischem Ansprechen nach (Rossi et al., 2017; Subbiah et al., 2017; Wong et al., 2017).....	70

## Literaturverzeichnis

- Ackerman, A., Klein, O., McDermott, D. F., Wang, W., Ibrahim, N., Lawrence, D. P., . . . Sullivan, R. J. (2014). Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer*, *120*(11), 1695-1701. doi:10.1002/cncr.28620
- Adams, M. C., Turkington, T. G., Wilson, J. M., & Wong, T. Z. (2010). A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR Am J Roentgenol*, *195*(2), 310-320. doi:10.2214/ajr.10.4923
- Afshar, P., Mohammadi, A., Plataniotis, K. N., Oikonomou, A., & Benali, H. (2019). From Handcrafted to Deep-Learning-Based Cancer Radiomics: Challenges and Opportunities. *IEEE Signal Processing Magazine*, *36*(4). doi:10.1109/MSP.2019.2900993
- Amadasun, M., & King, R. (1989). Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, *19*(5), 1264 - 1274. doi: 10.1109/21.44046
- Ascierto, P. A., Ferrucci, P. F., Fisher, R., Del Vecchio, M., Atkinson, V., Schmidt, H., . . . Ribas, A. (2019). Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med*, *25*(6), 941-946. doi:10.1038/s41591-019-0448-9
- Ascierto, P. A., McArthur, G. A., Dréno, B., Atkinson, V., Liskay, G., Di Giacomo, A. M., . . . Larkin, J. (2016). Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, *17*(9), 1248-1260. doi:10.1016/s1470-2045(16)30122-x
- Ascierto, P. A., Simeone, E., Sileni, V. C., Del Vecchio, M., Marchetti, P., Cappellini, G. C., . . . Maio, M. (2014). Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: data from the Italian cohort of the ipilimumab expanded access program. *Cancer Invest*, *32*(4), 144-149. doi:10.3109/07357907.2014.885984
- Attia, P., Phan, G. Q., Maker, A. V., Robinson, M. R., Quezado, M. M., Yang, J. C., . . . Rosenberg, S. A. (2005). Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol*, *23*(25), 6043-6053. doi:10.1200/jco.2005.06.205
- Avril, N., Menzel, M., Dose, J., Schelling, M., Weber, W., Jänicke, F., . . . Schwaiger, M. (2001). Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med*, *42*(1), 9-16.
- Bastacky, M. L., Wang, H., Fortman, D., Rahman, Z., Mascara, G. P., Brenner, T., . . . Davar, D. (2021). Immune-Related Adverse Events in PD-1 Treated Melanoma and Impact Upon Anti-Tumor Efficacy: A Real World Analysis. *Front Oncol*, *11*, 749064. doi:10.3389/fonc.2021.749064
- Boellaard, R. (2009). Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med*, *50 Suppl 1*, 11s-20s. doi:10.2967/jnumed.108.057182
- Buzug, T. M. (2004). *Einführung in die Computertomographie*. Berlin Springer-Verlag.
- Buzug, T. M. (2008). *Einführung in die Computertomographie*. Berlin: Springer-Verlag.
- Byrne, E. H., & Fisher, D. E. (2017). Immune and molecular correlates in melanoma treated with immune checkpoint blockade. *Cancer*, *123*(S11), 2143-2153. doi:10.1002/cncr.30444
- Callahan, M. K., Yang, A., Tandon, S., Xu, Y., Subudhi, S. K., Roman, R. A., . . . Wolchok, J. D. (2011). Evaluation of serum IL-17 levels during ipilimumab

- therapy: Correlation with colitis. *Journal of Clinical Oncology*, 29(15\_suppl), 2505-2505. doi:10.1200/jco.2011.29.15\_suppl.2505
- Cancer Genome Atlas Network. (2015). Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*, 161(7), 1681-1696. doi:10.1016/j.cell.2015.05.044
- Caturegli, P., Di Dalmazi, G., Lombardi, M., Grosso, F., Larman, H. B., Larman, T., . . . Lupi, I. (2016). Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol*, 186(12), 3225-3235. doi:10.1016/j.ajpath.2016.08.020
- Chen, D. S., Irving, B. A., & Hodi, F. S. (2012). Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res*, 18(24), 6580-6587. doi:10.1158/1078-0432.ccr-12-1362
- Chen, D. S., & Mellman, I. (2013). Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 39(1), 1-10. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.012
- Choi, E. R., Lee, H. Y., Jeong, J. Y., Choi, Y. L., Kim, J., Bae, J., . . . Shim, Y. M. (2016). Quantitative image variables reflect the intratumoral pathologic heterogeneity of lung adenocarcinoma. *Oncotarget*, 7(41), 67302-67313. doi:10.18632/oncotarget.11693
- Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., . . . Futreal, P. A. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 417(6892), 949-954. doi:10.1038/nature00766
- Deken, M. A., Gadiot, J., Jordanova, E. S., Lacroix, R., van Gool, M., Kroon, P., . . . Blank, C. U. (2016). Targeting the MAPK and PI3K pathways in combination with PD1 blockade in melanoma. *Oncoimmunology*, 5(12), e1238557. doi:10.1080/2162402x.2016.1238557
- Di Giacomo, A. M., Danielli, R., Guidoboni, M., Calabro, L., Carlucci, D., Miracco, C., . . . Maio, M. (2009). 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*, 58(8), 1297-1306. doi:10.1007/s00262-008-0642-y
- Dong, X., Xing, L., Wu, P., Fu, Z., Wan, H., Li, D., . . . Yu, J. (2013). Three-dimensional positron emission tomography image texture analysis of esophageal squamous cell carcinoma: relationship between tumor 18F-fluorodeoxyglucose uptake heterogeneity, maximum standardized uptake value, and tumor stage. *Nucl Med Commun*, 34(1), 40-46. doi:10.1097/MNM.0b013e32835ae50c
- Downey, S. G., Klapper, J. A., Smith, F. O., C. Yang, J., Sherry, R. M., Royal, R. E., . . . Rosenberg, S. A. (2007). Prognostic Factors Related to Clinical Response in Patients with Metastatic Melanoma Treated by CTL-Associated Antigen-4 Blockade. *Clin Cancer Res*, 13(22 Pt 1), 6681-6688. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-0187
- Dubin, K., Callahan, M. K., Ren, B., Khanin, R., Viale, A., Ling, L., . . . Wolchok, J. D. (2016). Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun*, 7, 10391. doi:10.1038/ncomms10391
- Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., . . . Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45(2), 228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026

- European Medicines Agency. (2011, July 12). Yervoy. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>
- European Medicines Agency. (2012, February 17). Zelboraf. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zelboraf>
- European Medicines Agency. (2013, August 26). Tafinlar. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>
- European Medicines Agency. (2014, June 30). Mekinist. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mekinist>
- European Medicines Agency. (2015, July 17). Keytruda. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
- European Medicines Agency. (2015, June 19). Opdivo. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
- Freeman-Keller, M., Kim, Y., Cronin, H., Richards, A., Gibney, G., & Weber, J. S. (2016). Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res*, 22(4), 886-894. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1136
- Gallagher, B. M., Fowler, J. S., Gutterson, N. I., MacGregor, R. R., Wan, C. N., & Wolf, A. P. (1978). Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med*, 19(10), 1154-1161.
- Gershenwald, J. E., & Scolyer, R. A. (2018). Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol*, 25(8), 2105-2110. doi:10.1245/s10434-018-6513-7
- Haralick, R. M., Shanmugam, K., & Dinstein, I. H. (1973). Textural Features for Image Classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, SMC-3(6), 610 - 621. doi:10.1109/TSMC.1973.4309314
- Harbour, S. N., Maynard, C. L., Zindl, C. L., Schoeb, T. R., & Weaver, C. T. (2015). Th17 cells give rise to Th1 cells that are required for the pathogenesis of colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(22), 7061-7066. doi:10.1073/pnas.1415675112
- Hauschild, A., Grob, J. J., Demidov, L. V., Jouary, T., Gutzmer, R., Millward, M., . . . Chapman, P. B. (2012). Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 380(9839), 358-365. doi:10.1016/s0140-6736(12)60868-x
- Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B., . . . Urban, W. J. (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 363(8), 711-723. doi:10.1056/NEJMoa1003466
- Horvat, T. Z., Adel, N. G., Dang, T. O., Momtaz, P., Postow, M. A., Callahan, M. K., . . . Chapman, P. B. (2015). Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*, 33(28), 3193-3198. doi:10.1200/jco.2015.60.8448
- Hu-Lieskovan, S., Mok, S., Homet Moreno, B., Tsoi, J., Robert, L., Goedert, L., . . . Ribas, A. (2015). Improved antitumor activity of immunotherapy with BRAF and MEK inhibitors in BRAF(V600E) melanoma. *Sci Transl Med*, 7(279), 279ra241. doi:10.1126/scitranslmed.aaa4691
- Hua, C., Boussemart, L., Mateus, C., Routier, E., Boutros, C., Cazenave, H., . . . Robert, C. (2016). Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients

- With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*, 152(1), 45-51. doi:10.1001/jamadermatol.2015.2707
- Indini, A., Di Guardo, L., Cimminiello, C., Prisciandaro, M., Randon, G., De Braud, F., & Del Vecchio, M. (2019). Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients undergoing anti-PD1 immunotherapy for metastatic melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 145(2), 511-521. doi:10.1007/s00432-018-2819-x
- Iwama, S., De Remigis, A., Callahan, M. K., Slovin, S. F., Wolchok, J. D., & Caturegli, P. (2014). Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med*, 6(230), 230ra245. doi:10.1126/scitranslmed.3008002
- Jhaveri, K. S., Saini, S., Levine, L. A., Piazzo, D. J., Doncaster, R. J., Halpern, E. F., . . . Thrall, J. H. (2001). Effect of multislice CT technology on scanner productivity. *AJR Am J Roentgenol*, 177(4), 769-772. doi:10.2214/ajr.177.4.1770769
- Jiang, Y., Yuan, Q., Lv, W., Xi, S., Huang, W., Sun, Z., . . . Li, G. (2018). Radiomic signature of (18)F fluorodeoxyglucose PET/CT for prediction of gastric cancer survival and chemotherapeutic benefits. *Theranostics*, 8(21), 5915-5928. doi:10.7150/thno.28018
- Johannessen, C. M., Boehm, J. S., Kim, S. Y., Thomas, S. R., Wardwell, L., Johnson, L. A., . . . Garraway, L. A. (2010). COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature*, 468(7326), 968-972. doi:10.1038/nature09627
- Johnson, D. B., Pectasides, E., Feld, E., Ye, F., Zhao, S., Johnpulle, R., . . . Sullivan, R. J. (2017). Sequencing Treatment in BRAFV600 Mutant Melanoma: Anti-PD-1 Before and After BRAF Inhibition. *J Immunother*, 40(1), 31-35. doi:10.1097/cji.0000000000000148
- Keir, M. E., Butte, M. J., Freeman, G. J., & Sharpe, A. H. (2008). PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*, 26, 677-704. doi:10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
- Keir, M. E., Freeman, G. J., & Sharpe, A. H. (2007). PD-1 regulates self-reactive CD8+ T cell responses to antigen in lymph nodes and tissues. *J Immunol*, 179(8), 5064-5070.
- Khoja, L., Day, D., Wei-Wu Chen, T., Siu, L. L., & Hansen, A. R. (2017). Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol*, 28(10), 2377-2385. doi:10.1093/annonc/mdx286
- Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Rutkowski, P., Lao, C. D., . . . Wolchok, J. D. (2019). Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 381(16), 1535-1546. doi:10.1056/NEJMoa1910836
- Larkin, J., Hodi, F. S., & Wolchok, J. D. (2015). Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, 373(13), 1270-1271. doi:10.1056/NEJMc1509660
- Lipson, E. J., & Drake, C. G. (2011). Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*, 17(22), 6958-6962. doi:10.1158/1078-0432.ccr-11-1595
- Long, G. V., Menzies, A. M., Nagrial, A. M., Haydu, L. E., Hamilton, A. L., Mann, G. J., . . . Kefford, R. F. (2011). Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 29(10), 1239-1246. doi:10.1200/jco.2010.32.4327

- Long, G. V., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., de Braud, F., Larkin, J., . . . Flaherty, K. (2015). Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, *386*(9992), 444-451. doi:10.1016/s0140-6736(15)60898-4
- Lv, W., Yuan, Q., Wang, Q., Ma, J., Feng, Q., Chen, W., . . . Lu, L. (2019). Radiomics Analysis of PET and CT Components of PET/CT Imaging Integrated with Clinical Parameters: Application to Prognosis for Nasopharyngeal Carcinoma. *Mol Imaging Biol*, *21*(5), 954-964. doi:10.1007/s11307-018-01304-3
- Menzies, A. M., Johnson, D. B., Ramanujam, S., Atkinson, V. G., Wong, A. N. M., Park, J. J., . . . Long, G. V. (2017). Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol*, *28*(2), 368-376. doi:10.1093/annonc/mdw443
- Mesti, T., Ceplak Mencin, V., Mileva Boshkoska, B., & Ocvirk, J. (2021). Adverse events during immunotherapy in Slovenian patients with metastatic melanoma reveal a positive correlation with better treatment outcomes. *Radiol Oncol*, *55*(3), 354-361. doi:10.2478/raon-2021-0019
- Metz, S., Ganter, C., Lorenzen, S., van Marwick, S., Holzappel, K., Herrmann, K., . . . Beer, A. J. (2015). Multiparametric MR and PET Imaging of Intratumoral Biological Heterogeneity in Patients with Metastatic Lung Cancer Using Voxel-by-Voxel Analysis. *PLOS ONE*, *10*(7), e0132386. doi:10.1371/journal.pone.0132386
- Miller, A. B., Hoogstraten, B., Staquet, M., & Winkler, A. (1981). Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, *47*(1), 207-214. doi:10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::aid-cnrcr2820470134>3.0.co;2-6
- Moon, S. H., Kim, J., Joung, J. G., Cha, H., Park, W. Y., Ahn, J. S., . . . Lee, S. H. (2019). Correlations between metabolic texture features, genetic heterogeneity, and mutation burden in patients with lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, *46*(2), 446-454. doi:10.1007/s00259-018-4138-5
- Morris, L. G., Riaz, N., Desrichard, A., Şenbabaoğlu, Y., Hakimi, A. A., Makarov, V., . . . Chan, T. A. (2016). Pan-cancer analysis of intratumor heterogeneity as a prognostic determinant of survival. *Oncotarget*, *7*(9), 10051-10063. doi:10.18632/oncotarget.7067
- Mu, W., Chen, Z., Liang, Y., Shen, W., Yang, F., Dai, R., . . . Tian, J. (2015). Staging of cervical cancer based on tumor heterogeneity characterized by texture features on (18)F-FDG PET images. *Phys Med Biol*, *60*(13), 5123-5139. doi:10.1088/0031-9155/60/13/5123
- Much, J. (2005). *Computertomographie*. Technische Universität München, München.
- Nair, V. S., Gevaert, O., Davidzon, G., Napel, S., Graves, E. E., Hoang, C. D., . . . Plevritis, S. K. (2012). Prognostic PET 18F-FDG uptake imaging features are associated with major oncogenomic alterations in patients with resected non-small cell lung cancer. *Cancer Res*, *72*(15), 3725-3734. doi:10.1158/0008-5472.Can-11-3943
- Nair, V. S., Gevaert, O., Davidzon, G., Plevritis, S. K., & West, R. (2014). NF-κB protein expression associates with (18)F-FDG PET tumor uptake in non-small cell lung cancer: a radiogenomics validation study to understand tumor metabolism. *Lung Cancer*, *83*(2), 189-196. doi:10.1016/j.lungcan.2013.11.001
- Nazarian, R., Shi, H., Wang, Q., Kong, X., Koya, R. C., Lee, H., . . . Lo, R. S. (2010). Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature*, *468*(7326), 973-977. doi:10.1038/nature09626

- oncotrends. (2016). Europäische Kommission erteilt Zulassung für Opdivo® (Nivolumab) in Kombination mit Yervoy® (Ipilimumab) zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. Retrieved from <https://www.oncotrends.de/europaeische-kommission-erteilt-zulassung-fuer-opdivo-nivolumab-in-kombination-mit-yervoy-ipilimumab-zur-behandlung-des-fortgeschrittenen-nicht-resezierbaren-oder-metastasierten-mela-425066/>
- Osorio, J. C., Ni, A., Chaft, J. E., Pollina, R., Kasler, M. K., Stephens, D., . . . Hellmann, M. D. (2017). Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 28(3), 583-589. doi:10.1093/annonc/mdw640
- Persigehl, T. (2014). KITTELASCHENKARTE RECIST 1.0 und RECIST 1.1. In: Berli: AG Onkologische Bildgebung in der deutschen Röntgengesellschaft.
- Peyssonnaud, C., & Eychene, A. (2001). The Raf/MEK/ERK pathway: new concepts of activation. *Biol Cell*, 93(1-2), 53-62. doi:10.1016/s0248-4900(01)01125-x
- Postow, M. A., Sidlow, R., & Hellmann, M. D. (2018). Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*, 378(2), 158-168. doi:10.1056/NEJMra1703481
- Poulikakos, P. I., Persaud, Y., Janakiraman, M., Kong, X., Ng, C., Moriceau, G., . . . Solit, D. B. (2011). RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E). *Nature*, 480(7377), 387-390. doi:10.1038/nature10662
- Pugachev, A., Ruan, S., Carlin, S., Larson, S. M., Campa, J., Ling, C. C., & Humm, J. L. (2005). Dependence of FDG uptake on tumor microenvironment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62(2), 545-553. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.02.009
- pyradiomics. (2016). Radiomic Features. Retrieved from <https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html>
- Reiser, M., Kuhn, F.-P., & Debus, J. (2017). *Duale Reihe Radiologie* (4 ed.). Stuttgart: Thieme
- Ribas, A., Lawrence, D., Atkinson, V., Agarwal, S., Miller, W. H., Jr., Carlino, M. S., . . . Hamid, O. (2019). Combined BRAF and MEK inhibition with PD-1 blockade immunotherapy in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med*, 25(6), 936-940. doi:10.1038/s41591-019-0476-5
- Robert, C., Grob, J. J., Stroyakovskiy, D., Karaszewska, B., Hauschild, A., Levchenko, E., . . . Long, G. V. (2019). Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*, 381(7), 626-636. doi:10.1056/NEJMoa1904059
- Robert, C., Karaszewska, B., Schachter, J., Rutkowski, P., Mackiewicz, A., Stroiakovski, D., . . . Schadendorf, D. (2015). Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*, 372(1), 30-39. doi:10.1056/NEJMoa1412690
- Robert, C., Ribas, A., Schachter, J., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., . . . Long, G. V. (2019). Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 20(9), 1239-1251. doi:10.1016/s1470-2045(19)30388-2
- Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., . . . Ribas, A. (2015). Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 372(26), 2521-2532. doi:10.1056/NEJMoa1503093

- Robert Koch-Institut. (2015). *Epidemiologisches Bulletin*. Retrieved from [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/05\\_15.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/05_15.pdf?__blob=publicationFile)
- Robert Koch-Institut, & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (2015). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Retrieved from <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3249/2281O1Z2uKVg.pdf?sequence=1&isAllo>
- Rock, K. L., & Shen, L. (2005). Cross-presentation: underlying mechanisms and role in immune surveillance. *Immunol Rev*, 207, 166-183. doi:10.1111/j.0105-2896.2005.00301.x
- Rossi, S., Toschi, L., Castello, A., Grizzi, F., Mansi, L., & Lopci, E. (2017). Clinical characteristics of patient selection and imaging predictors of outcome in solid tumors treated with checkpoint-inhibitors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44(13), 2310-2325. doi:10.1007/s00259-017-3802-5
- Ruiter, D. J., Testori, A., Eggermont, A. M., & Punt, C. J. (2001). The AJCC staging proposal for cutaneous melanoma: comments by the EORTC Melanoma Group. *Ann Oncol*, 12(1), 9-11. doi:10.1023/a:1008303314855
- S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. (2020). Retrieved from AWMF online: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-024OLI\\_S3\\_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2020-08.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf)
- Sansom, D. M. (2000). CD28, CTLA-4 and their ligands: who does what and to whom? *Immunology*, 101(2), 169-177.
- Sansom, D. M., & Hall, N. D. (1993). B7/BB1, the ligand for CD28, is expressed on repeatedly activated human T cells in vitro. *Eur J Immunol*, 23(1), 295-298. doi:10.1002/eji.1830230148
- Santini, F. C., Rizvi, H., Wilkins, O., Voorthuysen, M. v., Panora, E., Halpenny, D., . . . Hellmann, M. D. (2017). Safety of retreatment with immunotherapy after immune-related toxicity in patients with lung cancers treated with anti-PD(L)-1 therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 35(15\_suppl), 9012-9012. doi:10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.9012
- Sassolas, B., Leccia, M. T., Godard, C., Benmahamed, L., Flinois, A., Levy-Bachelot, L., & Bédane, C. (2018). Real-world treatment patterns and clinical outcomes in advanced cutaneous melanoma patients in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 32(4), 587-594. doi:10.1111/jdv.14606
- Schilling, B., Martens, A., Geukes Foppen, M. H., Gebhardt, C., Hassel, J. C., Rozeman, E. A., . . . Weide, B. (2019). First-line therapy-stratified survival in BRAF-mutant melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Cancer Immunol Immunother*, 68(5), 765-772. doi:10.1007/s00262-019-02311-1
- Sols, A., & Crane, R. K. (1954). Substrate specificity of brain hexokinase. *J Biol Chem*, 210(2), 581-595.
- Som, P., Atkins, H. L., Bandoypadhyay, D., Fowler, J. S., MacGregor, R. R., Matsui, K., . . . Zabinski, S. V. (1980). A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med*, 21(7), 670-675.
- Sørensen, M., Horsman, M. R., Cumming, P., Munk, O. L., & Keiding, S. (2005). Effect of intratumoral heterogeneity in oxygenation status on FMISO PET, autoradiography, and electrode Po<sub>2</sub> measurements in murine tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62(3), 854-861. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.02.044
- Sosman, J. A., Kim, K. B., Schuchter, L., Gonzalez, R., Pavlick, A. C., Weber, J. S., . . . Ribas, A. (2012). Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma

- treated with vemurafenib. *N Engl J Med*, 366(8), 707-714.  
doi:10.1056/NEJMoa1112302
- Subbiah, V., Chuang, H. H., Gambhire, D., & Kairemo, K. (2017). Defining Clinical Response Criteria and Early Response Criteria for Precision Oncology: Current State-of-the-Art and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel)*, 7(1).  
doi:10.3390/diagnostics7010010
- Teulings, H. E., Limpens, J., Jansen, S. N., Zwinderman, A. H., Reitsma, J. B., Spuls, P. I., & Luiten, R. M. (2015). Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 33(7), 773-781.  
doi:10.1200/jco.2014.57.4756
- Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S., Rubinstein, L., . . . Gwyther, S. G. (2000). New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 92(3), 205-216.  
doi:10.1093/jnci/92.3.205
- Thibault, G., Fertil, B., Navarro, C., Pereira, S., Cau, P., Levy, N., . . . Mari, J.-L. (2019). Texture Indexes and Gray Level Size Zone Matrix. Application to Cell Nuclei Classification. *Pattern Recognition and Information Processing (PRIP)*, 140-145.
- Tirumani, S. H., Ramaiya, N. H., Keraliya, A., Bailey, N. D., Ott, P. A., Hodi, F. S., & Nishino, M. (2015). Radiographic Profiling of Immune-Related Adverse Events in Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Cancer Immunol Res*, 3(10), 1185-1192. doi:10.1158/2326-6066.Cir-15-0102
- Topalian, S. L., Drake, C. G., & Pardoll, D. M. (2012). Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*, 24(2), 207-212. doi:10.1016/j.coi.2011.12.009
- Topalian, S. L., Hodi, F. S., Brahmer, J. R., Gettinger, S. N., Smith, D. C., McDermott, D. F., . . . Sznol, M. (2012). Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*, 366(26), 2443-2454.  
doi:10.1056/NEJMoa1200690
- Topalian, S. L., Sznol, M., McDermott, D. F., Kluger, H. M., Carvajal, R. D., Sharfman, W. H., . . . Hodi, F. S. (2014). Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*, 32(10), 1020-1030. doi:10.1200/jco.2013.53.0105
- Townsend, D. W. (2008). Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR*, 29(4), 232-235.
- Townsend, D. W., & Beyer, T. (2002). A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol*, 75 Spec No, S24-30.  
doi:10.1259/bjr.75.suppl\_9.750024
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. (2017). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* Retrieved from [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)
- van Velden, F. H., Cheebsumon, P., Yaqub, M., Smit, E. F., Hoekstra, O. S., Lammertsma, A. A., & Boellaard, R. (2011). Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 38(9), 1636-1647. doi:10.1007/s00259-011-1845-6

- Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., Jr., & Kinzler, K. W. (2013). Cancer genome landscapes. *Science*, 339(6127), 1546-1558. doi:10.1126/science.1235122
- Waki, A., Kato, H., Yano, R., Sadato, N., Yokoyama, A., Ishii, Y., . . . Fujibayashi, Y. (1998). The importance of glucose transport activity as the rate-limiting step of 2-deoxyglucose uptake in tumor cells in vitro. *Nucl Med Biol*, 25(7), 593-597.
- Weber, J. S., Hodi, F. S., Wolchok, J. D., Topalian, S. L., Schadendorf, D., Larkin, J., . . . Robert, C. (2017). Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*, 35(7), 785-792. doi:10.1200/jco.2015.66.1389
- Weber, J. S., Kahler, K. C., & Hauschild, A. (2012). Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*, 30(21), 2691-2697. doi:10.1200/jco.2012.41.6750
- Wolchok, J. D., Hoos, A., O'Day, S., Weber, J. S., Hamid, O., Lebbe, C., . . . Hodi, F. S. (2009). Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*, 15(23), 7412-7420. doi:10.1158/1078-0432.ccr-09-1624
- Wolchok, J. D., Weber, J. S., Hamid, O., Lebbe, C., Maio, M., Schadendorf, D., . . . O'Day, S. J. (2010). Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immun*, 10, 9.
- Wong, A. N. M., McArthur, G. A., Hofman, M. S., & Hicks, R. J. (2017). The Advantages and Challenges of Using FDG PET/CT for Response Assessment in Melanoma in the Era of Targeted Agents and Immunotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44(Suppl 1), 67-77. doi:10.1007/s00259-017-3691-7
- World Health, O. (1979). WHO handbook for reporting results of cancer treatment. In Geneva: World Health Organization.
- Yip, S. S., & Aerts, H. J. (2016). Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol*, 61(13), R150-166. doi:10.1088/0031-9155/61/13/r150
- Zasadny, K. R., Tatsumi, M., & Wahl, R. L. (2003). FDG metabolism and uptake versus blood flow in women with untreated primary breast cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30(2), 274-280. doi:10.1007/s00259-002-1022-z
- Zasadny, K. R., & Wahl, R. L. (1993). Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*, 189(3), 847-850. doi:10.1148/radiology.189.3.8234714
- Ziogas, D. C., Konstantinou, F., Bouros, S., Theochari, M., & Gogas, H. (2021). Combining BRAF/MEK Inhibitors with Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma. *Am J Clin Dermatol*, 22(3), 301-314. doi:10.1007/s40257-021-00593-9

**Danksagung**

Größter Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. Stephan Nekolla und meiner Mentorin Frau Dr. med. Mona Mustafa für die unermüdliche Unterstützung. Ferner möchte ich Frau Sandra van Marwick für die tatkräftige Hilfe danken. Ebenso ein herzliches Dankeschön an Frau Prof. Dr. Angela Krackhardt für ihre Mühen. Abschließend danke ich von Herzen meinen Eltern, die viele Opfer für mich bringen mussten, und meinem Freund Daniel, der mir in verzweifelten Stunden beistand.