

Der Einfluss von Metastasierungsmustern und Tumorlast auf die therapeutische Effektivität und das Therapieansprechen der Immuntherapie bei Patienten mit metastasiertem malignen Melanom, untersucht mithilfe quantitativer PET-Parameter

Cornelius Benedikt Johannes Berberich

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München

zur Erlangung eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfende der Dissertation:

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

Die Dissertation wurde am 23.05.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 10.04.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Das metastasierte maligne Melanom	3
1.2 Die PET/CT in der Diagnostik und zur Therapiekontrolle des metastasierten malignen Melanoms	10
1.3 Checkpoint-Inhibitoren als neue Behandlungsalternative in der Therapie des metastasierten malignen Melanoms	14
1.4 Fragestellungen der Dissertation	24
2. Methodik	27
2.1 Ethische Aspekte	27
2.2 Einschluss und Patientenkohorte	27
2.3 18F-FDG PET/CT Protokoll und Scan Analyse	29
2.4 Statistische Analyse	33
3. Resultate	35
3.1 Patientencharakteristik	35
3.2 Patientenbeispiele	36
3.3 Korrelation der Ergebnisse aus der PET mit klinischen Faktoren	38
4. Exkurs: Auftreten und Therapieansprechen pulmonaler Nebenwirkungen	55
5. Diskussion	72
5.1 Diskussion des Einflusses von Metastasierungsmustern und Tumorlast auf das Therapieansprechen und Überleben	72
5.2 Diskussion des Auftretens von Lungennebenwirkungen und des Therapieansprechens bei Lungenmetastasierung	86
5.3 Limitationen	89
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	92
Danksagung	95
Eidesstattliche Erklärung	96
Literaturverzeichnis	97

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Graphische Darstellung des SUV (Brendle et al., 2015).....	11
Abbildung 2: Wirkmechanismus der CTLA-4 Hemmung.....	18
Abbildung 3: Wirkmechanismus der PD-1 Hemmung.....	19
Abbildung 4: Auswahl der Patientenkohorte	29
Abbildung 5: Coronare PET-Schnittbilder beispielhafter Patientenfälle mit unterschiedlichen Metastasierungsmustern.....	37
Abbildung 6: Boxplot des metabolischen Tumolvolumens vor und nach dem betrachteten Therapieintervall.....	38
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens mit (1) und ohne (0) cerebrale Metastasierung im Verlauf der Krankheitsgeschichte (Berberich et al., 2023)	43
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsspezifischen Überlebens mit (1) und ohne (0) cerebrale Metastasierung im Verlauf der Krankheitsgeschichte (Berberich et al., 2023)	44
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsspezifischen Überlebens mit (1) und ohne (0) aktive cerebrale Metastasierung	45
Abbildung 10: Boxplot der Änderung des metabolischen Tumolvolumens nach Anzahl der betroffenen Organsysteme (Berberich et al., 2023).....	47
Abbildung 11: Boxplot des progressionsfreien Überlebens nach Anzahl der betroffenen Organsysteme (Berberich et al., 2023).....	48
Abbildung 12: Boxplot des krankheitsspezifischen Überlebens nach Anzahl der betroffenen Organsysteme (Berberich et al., 2023).....	48
Abbildung 13: Patientenauswahl bei Lungenmetastasen	60
Abbildung 14: Patientenbeispiel 1 mit Lungenmetastasierung vor (a) und nach (b) Immuntherapie, 18F-FDG PET in koronarer Schnitfführung (Berberich et al., 2020).....	64
Abbildung 15: Patientenbeispiel 2 mit Lungenmetastasierung und sarcoid-like lesions vor (a) und nach (b) Immuntherapie, 18F-FDG PET in koronarer Schnitfführung (Berberich et al., 2020).....	65
Abbildung 16: Patientenbeispiel 2 mit Lungenmetastasierung und sarcoid-like lesions vor (a) und nach (b) Immuntherapie, 18F-FDG PET/CT in axialer Schnitfführung und in Fusionsdarstellung (Berberich et al., 2020)	66
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsspezifischen Überlebens bei Patienten mit (1) und ohne (0) Lungennebenwirkungen (Berberich et al., 2020)	67

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsspezifischen Überlebens bei Patienten mit (1) und ohne (0) Lungennebenwirkungen in der Subgruppe der Patienten mit Lungenmetastasen.....	68
Abbildung 19: Waterfall-Plot über die Änderung des Tumolvolumens in der Lunge unter Immuntherapie	69
Abbildung 20: Boxplot des initialen Tumolvolumens unterteilt nach Therapieansprechen (response, stable und progressive disease)	70
Abbildung 21: Boxplot des SUVmax in der Lunge unterteilt nach Therapieansprechen (response, stable und progressive disease)	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung (vereinfacht) des Melanoms (modifiziert nach Leitlinienprogramm Onkologie, 2020)	6
Tabelle 2: M-Klassifikation des malignen Melanoms (modifiziert nach Leitlinienprogramm Onkologie, 2020)	7
Tabelle 3: Patientencharakteristik	36
Tabelle 4: Metastasierungsmuster und Ansprechen	40
Tabelle 5: Metastasierungsmuster und Änderung des MTV	41
Tabelle 6: Metastasierungsmuster und medianes PFS	41
Tabelle 7: Metastasierungsmuster und mittleres DSS	42
Tabelle 8: Hazard-Ratios der Metastasierungsmuster	42
Tabelle 9: Ansprechen und MTV nach Anzahl betroffener Organsysteme	46
Tabelle 10: Überleben nach Anzahl der betroffenen Organsysteme	47
Tabelle 11: Ort des Primarius und Ansprechen / Überleben.....	50
Tabelle 12: Art der Immuntherapie und Ansprechen / Überleben.....	52
Tabelle 13: Metastasierungsmuster und Ansprechen ohne Vortherapie	53
Tabelle 14: Metastasierungsmuster und Änderung des MTV ohne Vortherapie	53
Tabelle 15: Patientencharakteristik bei Lungenmetastasierung.....	63

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANOVA	analysis of variance
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
CTLA-4	anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4
DAMP	damage-associated molecular pattern
DSS	disease-specific survival
18F-FDG	18F-Fluordesoxyglucose
IQR	Interquartilsabstand
irAE	immune-related adverse event
ITx	Immuntherapie
MTV	metabolisches Tumolvolumen
PD-1	programmed cell death protein 1
PD-L1	programmed cell death protein 1 ligand 1
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PERCIST	positron emission response criteria in solid tumors
PFS	progression-free survival
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
RPA	recursive partitioning analysis
SD	Standardabweichung
SUV	standardized uptake value
TCR	T-Zell Rezeptor
TLG	total lesion glycolysis
VOI	volume of interest
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Das maligne Melanom ist im metastasierten Stadium eine der Krebserkrankungen mit der schlechtesten Prognose. Noch vor 10 Jahren lag das mediane Gesamtüberleben bei etwa 8 Monaten (Balch et al., 2009). Ein Grund dafür war unter anderem, dass bis vor wenigen Jahren nur wenige erfolgversprechende Therapieansätze zur Verfügung standen. Dies änderte sich mit der Einführung der Immuntherapie. Diese zählt heute zu den Standardtherapieverfahren in der Behandlung des metastasierten malignen Melanoms. Bisher konnte gezeigt werden, dass ihr Einsatz den Progress der malignen Erkrankung hemmt sowie das Gesamtüberleben der Patienten verlängert. Die Zulassungsstudie des ersten Immuntherapeutikums aus der Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren mit dem Namen Ipilimumab aus dem Jahr 2010 zeigte ein medianes Überleben von 10 Monaten in der Verumgruppe gegenüber 6,4 Monaten in der Kontrollgruppe (Hodi et al., 2010). 2017 konnte unter Therapie mit dem neueren Präparat Nivolumab mit 37,6 Monaten ein nochmal deutlich besseres Ergebnis erzielt werden, und im Therapiearm mit einer Immun-Kombinationstherapie von Nivolumab kombiniert mit Ipilimumab wurde das mediane Gesamtüberleben im Beobachtungszeitraum von 36 Monaten gar nicht erreicht (Wolchok et al., 2017). Dies ist mitunter auf die gute Wirksamkeit der Immuntherapie zurückzuführen. Darüber hinaus war die Immuntherapie auch der Chemotherapie in Hinblick auf Überlebenszeiten der Patienten überlegen (Davis et al., 2019; Goldman et al., 2017).

Im Rahmen der Immuntherapie zur Behandlung des metastasierten Melanoms werden aktuell verschiedene Antikörper eingesetzt: Ipilimumab (Antikörper gegen anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4), Nivolumab und Pembrolizumab (Antikörper gegen programmed cell death protein 1, PD-1). Des Weiteren findet auch die Kombination von Ipilimumab mit Pembrolizumab oder Nivolumab Anwendung. Das Prinzip dieser Antikörpertherapie ist das eines Immun-Checkpoint Inhibitors. Das heißt, es soll eine Re-Aktivierung des körpereigenen Immunsystems gegen immunsuppressive Signale der Tumorzellen bewirkt werden. So ist das Immunsystem in der Lage, die mutierten Tumorzellen, in diesem Fall Melanozyten, als abnormal zu erkennen und zu bekämpfen.

Einleitung

Die Immuntherapie hat sich zu einer Standardtherapie in der Behandlung des metastasierten malignen Melanoms entwickelt, dennoch profitieren nicht alle Patienten gleichermaßen vom Einsatz der Checkpoint-Inhibitoren. Das Ziel muss also sein, Parameter zu finden, die Hinweise auf ein gutes Therapieansprechen der Immuntherapie sowie das Auftreten von Nebenwirkungen geben können. Dabei wird erhofft, die Therapie und damit das Überleben der Patienten weiter zu verbessern, indem man eine individualisierte Therapie für Subgruppen beziehungsweise Patienten mit besonderen Risikofaktoren ermöglicht.

Das Ansprechen der Therapie des metastasierten Melanoms sowie der allgemeine Krankheitsverlauf wird heute standardmäßig mithilfe der PET/CT untersucht. Dieses Verfahren bietet den Vorteil, dass sowohl die anatomische Ausdehnung als auch das funktionelle Verhalten der Metastasen beurteilt werden können.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine Kohorte von Patienten mit genau diesen Voraussetzungen untersucht: Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem malignen Melanom, die mit Immuntherapie behandelt wurden und deren Krankheitsverlauf regelmäßig mithilfe der PET/CT beurteilt wurde. Anhand dieser Gruppe von 93 Patienten soll beantwortet werden, welchen Einfluss verschiedene Metastasierungsmuster auf das Therapieansprechen, die Remission des Tumors und das Gesamtüberleben haben. Die Erkenntnisse beruhen auf den Langzeitverläufen, erhoben in der Klinik für Dermatologie am Biederstein und der Klinik Innere Medizin III: Hämatologie und Onkologie, sowie den Befunden aus der Bildgebung der radiologischen und der nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Hierbei wurde speziell die PET/CT als spezifischste Bildgebung für die Beurteilung vitaler Metastasen genutzt, um mithilfe des metabolischen Tumolvolumens (siehe Kapitel 1.2) – in Korrelation mit den anatomischen Bilddaten – eine Aussage über die Tumorlast, Art der Metastasierung sowie deren Verlauf treffen zu können.

Im Einzelnen wurden die Fragestellungen untersucht, ob und wenn ja welche Muster der Metastasierung einen Einfluss auf die Tumorreduktion, das Therapieansprechen auf Immuntherapie und das Gesamtüberleben haben. Hier soll besonders die mögliche Korrelation eines kürzeren Überlebens mit dem

Vorliegen cerebraler Metastasen im Verlauf der Erkrankung untersucht werden, da ein solcher Zusammenhang zwar aus der klinischen Praxis heraus bereits vermutet, jedoch noch nie statistisch nachgewiesen wurde. Daneben wurde ein möglicher Zusammenhang der Tumorlast vor Immuntherapie mit dem Ansprechen untersucht. Und schließlich wurde auch ein Vergleich der verschiedenen Arten der Immuntherapie untereinander durchgeführt und mit dem Ansprechen, der Reduktion der Tumorlast, sowie dem Gesamtüberleben in Zusammenhang gesetzt. Die Ergebnisse dieses Projekts wurden im *Journal Melanoma Research* mit dem Titel „The influence of metastatic patterns and tumor load on therapeutic efficacy of immunotherapy in patients with metastatic melanoma as determined by quantitative PET-parameters using [18F]-FDG PET/CT“ veröffentlicht (Berberich et al., 2023).

In einem Exkurs wurde die Lungenmetastasierung als Beispiel für eine der häufigsten Tumorentitäten des metastasierten Melanoms betrachtet. Die wichtigste Fragestellung war hier, ob das Auftreten von Lungenmetastasen ein prognostischer Faktor für das Auftreten von lungenspezifischen Immuntherapie-assoziierten Nebenwirkungen ist. Teile dieses Exkurses sind im *Journal of Nuclear Medicine* als Abstract erschienen (Berberich et al., 2020).

Insgesamt sollen diese Untersuchungen die relativ neue Immuntherapie in der Behandlung des metastasierten malignen Melanoms analysieren. Die gewonnenen Erkenntnisse können in der Konsequenz auch unmittelbar Einfluss auf zukünftige Therapieentscheidungen haben. So soll ein Beitrag zur optimierten Therapie bei dem auch heute noch oft sehr schweren Verlauf des metastasierten malignen Melanoms geleistet sowie das Ansprechen der Therapie und damit auch das Gesamtüberleben der Patienten verbessert werden.

1.1 Das metastasierte maligne Melanom

Das maligne Melanom (ICD-10 C43) ist in der heutigen Zeit eine der häufigsten Tumorentitäten überhaupt. In den letzten drei Dekaden stieg die Inzidenz wohl durch vermehrte UV-Exposition in Freizeit und Urlauben kontinuierlich an (Mohnike et al., 2016). In Deutschland nimmt es mit einem Anteil von 4,8 % bei Frauen und 4,7 % bei Männern den 4. beziehungsweise 5. Platz unter allen Krebsneuerkrankungen ein. Das Robert Koch-Institut gab für das Jahr 2016

Einleitung

eine Inzidenz von rund 23.200 Fällen mit malignem Melanom an (20,5 je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung), jedoch dürfte die tatsächliche Anzahl noch darüber liegen, da keine standardisierte Zählung existiert und viele Melanome somit unbemerkt bleiben. Mit einer Sterberate von 3,5 pro 100.000 Personen im Jahr 2017 zählt das Melanom aber zu den eher weniger tödlichen Tumorarten, was sich auch in einer 5-Jahres-Überlebensrate von 93 % bei Frauen und 91 % bei Männern widerspiegelt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2019).

Diese Statistik gilt allerdings gemittelt über die Gesamtheit der malignen Melanome, wobei zwei Drittel der Erkrankungen in Stadium I (siehe dazu auch Tabelle 1) diagnostiziert werden. Etwa 5 % befinden sich jedoch bei Erstdiagnose schon im Stadium der Fernmetastasierung, was Stadium IV entspricht. Mit Fällen in diesem Tumorstadium beschäftigt sich diese Dissertation. Hier lag die 5-Jahres-Überlebensrate in einer großen Studie von 1992 bis 2005 bei gerade einmal 15,7 %, das Robert Koch-Institut schätzte es im Jahr 2016 auf 23 % bei Frauen und 15% bei Männern (Pollack et al., 2011; Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2019).

Der Primarius, also der Ursprungsort des Tumorgeschehens, des metastasierten Melanoms liegt in 33 % am Körperstamm, dabei war der Anteil mit 42 % bei Männern höher als bei Frauen (24 %). An der oberen Extremität fand er sich bei 24 % der Patienten, gefolgt von der unteren Extremität mit 22 %, wobei hier Frauen mit 32 % aller Fälle einen höheren Anteil einnahmen als Männer mit 12 % (Friedrich & Kraywinkel, 2018). Bei etwa 10 % der Patienten geht das metastasierte Melanom von einem Primarius im Bereich der Schleimhäute aus, was mit einem schlechteren Therapieansprechen und einer schlechteren Prognose für das Überleben korreliert (D'Angelo et al., 2017). Etwa 3 - 5 % aller Melanome befinden sich im Bereich der Uvea. Trotz der relativ geringen Zahl hat dieses Aderhautmelanom eine hohe Relevanz, da etwa die Hälfte der Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Metastasierung entwickelt und damit eine hohe Mortalität zeigt (Kaliki et al., 2015). Darüber

Einleitung

hinaus wurde auch von einem schlechteren Therapieansprechen beim Aderhautmelanom berichtet (Piulats et al., 2021).

Nun soll ein kurzer Überblick über die aktuelle Klassifikation des malignen Melanoms nach der Einteilung des American Joint Committee on Cancer (AJCC) in Stadien (8. Fassung, AJCC 2016) gegeben werden, die auch von der aktuellen S3-Leitlinie (08/2020 Version 3.3) empfohlen wird. Hierzu wird anschließend auch die nach S3-Leitlinie jeweils empfohlene Diagnostik und Therapie ergänzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2020). Die Stadien beruhen auf der TNM-Einteilung, wobei das Melanoma In-situ (Tis) das Stadium 0 darstellt. Mit einer Tumordicke von bis zu 0,8 mm ohne Ulzeration spricht man von einem Stadium IA, bei einer Ulzeration bis zu einer Tumordicke von 1,0 mm (T1b) oder einer Tumordicke von 1,0 – 2,0 mm ohne Ulzeration (T2a) von einem Stadium IB. Das Stadium IIA bildet Melanome mit Ulzeration von 1,0 - 2,0 mm (T2b) und ohne Ulzeration von 2,0 - 4,0 mm (T3a) ab. Liegt bei gleicher Größe eine Ulzeration vor (T3b) oder liegt die Tumordicke bei über 4 mm aber ohne Ulzeration (T4a), entspricht dies einem Stadium IIB, bei Ulzeration und Tumordicke größer 4,0 mm (T4b) einem Stadium IIC. Treten darüber hinaus regionale Lymphknotenmetastasen auf, liegt ein Stadium III vor. Dabei ist Stadium IIIA ein Melanom mit Tumordicke bis 2,0 mm ohne Ulzeration mit okkulten Metastasen in bis zu 3 Lymphknoten (N1a, N2a). Stadium IIIB liegt vor, wenn kein Anhalt für einen Primärtumor gegeben ist (T0) und ein klinisch befallener Lymphknoten (N1b) oder eine In-transit- oder (Mikro-)Satellitenmetastase (N1c) vorhanden ist. IIIB liegt ebenfalls vor bei einer Tumorgöße bis T2a und N1b, N1c oder bis zu 3 klinischen Metastasen (N2b). Und schließlich wird auch ein Melanom mit bis zu 4,0 mm ohne Ulzeration aber Lymphknotenmetastasen bis N2b zu Stadium IIIB gezählt. Stadium IIIC stellt entweder ein Melanom mit Primarius T0 und Lymphknotenstatus ab N2b, T1a bis T3a und ab N2c (ein klinisch befallener Lymphknoten sowie In-transit- beziehungsweise (Mikro-)Satellitenmetastasen), T3b oder T4a und jeglichen Lymphknotenbefall oder aber T4b und N1a bis N2c dar. Stadium IIID wird erst bei T4b und vier oder mehr okkulten (N3a) oder klinisch befallenen (N3b) Lymphknoten oder mindestens 2 regionalen oder „verbackenen“ Lymphknoten mit Vorliegen von In-transit- beziehungsweise (Mikro-)Satellitenmetastasen diagnostiziert. Als Stadium IV wiederum gelten

Einleitung

alle Melanome mit Fernmetastasierung bei jeglicher Tumordicke des Primarius und jeglichem Lymphknotenbefall (Gershenwald & Scolyer, 2018; Gershenwald et al., 2016; Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2020). Eine vereinfachte Übersicht der Stadieneinteilung findet sich in Tabelle 1.

Stadium	Primärtumor (pT)	Reg. LK-Metastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumoren (Tis)		
IA	< 1,0 mm, ohne Ulzeration		
IB	< 1,0 mm, mit Ulzeration		
	1,01-2,0 mm, ohne Ulzeration		
IIA	1,01-2,0 mm, mit Ulzeration		
	2,01-4,0 mm, ohne Ulzeration		
IIB	2,01-4,0 mm, mit Ulzeration		
	>4,0 mm, ohne Ulzeration		
IIC	>4,0 mm, mit Ulzeration		
III	Jede Tumordicke	Regionale LK-Metastasen	
IV			Fernmetastasen

Tabelle 1: Stadieneinteilung (vereinfacht) des Melanoms (modifiziert nach Leitlinienprogramm Onkologie, 2020)

Da es sich in dieser Dissertation ausschließlich um maligne Melanome des Stadiums IV handelt, wird jetzt die Klassifizierung der Metastasierung kurz erläutert werden. Diese ist auch in Tabelle 2 dargestellt. M0 in der TNM-Klassifikation zeigt keine Fernmetastasierung an, M1 das Vorhandensein von Fernmetastasen. Dies kann noch weiter unterteilt werden in M1a mit Metastasen im Bereich der Haut, der Weichteile inklusive der Muskeln und/oder im Bereich nicht lokoregionaler Lymphknoten, M1b mit Metastasen im Bereich der Lunge, M1c mit Metastasen im Bereich der viszerale Organe

Einleitung

ausgenommen Filiae im Bereich des zentralen Nervensystems (ZNS). Sind letztere vorhanden, handelt es sich um M1d. Eine weitere Unterteilung in jeweils zwei Subgruppen ist zudem in Abhängigkeit von einer Erhöhung des LDH-Wertes möglich. Eine Unterteilung des Stadiums IV in A, B, C soll allerdings nicht vorgenommen werden (Gershenwald et al., 2017; Gershenwald et al., 2016; Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2020).

M-Klassifikation	Anatomische Lokalisation
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen
M1	Vorhandensein von Fernmetastasen
M1a	Fernmetastasen im Bereich der Haut, Weichteile inkl. Muskel und/oder nicht regionalen Lymphknoten
M1b	Fernmetastasen im Bereich der Lunge (mit/ohne M1a)
M1c	Fernmetastasen im Bereich anderer viszeraler Lokalisationen (mit/ohne M1a, b)
M1d	Fernmetastasen im Bereich des ZNS (mit/ohne M1a, b, c)

Tabelle 2: M-Klassifikation des malignen Melanoms (modifiziert nach Leitlinienprogramm Onkologie, 2020)

Die Auswahl der Therapieoption für das Melanom richtet sich nach der eben vorgestellten AJCC-Klassifikation. In Stadium I und II ist die Exzision des Primarius Therapie der Wahl, daneben kommt auch eine primäre Radiotherapie in Frage, falls die Exzision nicht durchführbar ist. In Stadium IIA kann und in den Stadien IIB und IIC soll eine adjuvante medikamentöse Therapie mit Interferon alpha-2b angeboten werden. Ab Stadium IIIA zählt auch die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren zu den möglichen Therapieformen. Daneben soll in Stadium III die Lymphadenektomie, allerdings nur der befallenen Lymphknoten, vorgenommen werden, wenn dadurch ein tumorfreier Zustand erreicht werden kann (R0-Resektion). In Stadium IIIA-D sollen Patienten eine adjuvante Therapie mit anti-PD-1-Antikörpern angeboten

Einleitung

bekommen. Ab Stadium IIIB soll eine Mutationsanalyse für BRAF, NRAS bei BRAF Wildtyp und c-KIT bei akrolentiginösem Melanom und Schleimhautmelanom erfolgen. Eine adjuvante Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor soll bei BRAF V600 mutierten Melanomen angeboten werden. Zudem sind weitere Therapieformen in diesem Stadium bei nicht-operablen Satelliten- oder In-transit-Metastasen möglich, wie zum Beispiel die intratumorale Injektion von Interleukin-2, die intratumorale Elektrochemotherapie mit Bleomycin oder Cisplatin. Schließlich kann auch die Injektion von Talimogen laherparepvec (T-VEC) als weitere Therapieoption bei lokoregionalen Metastasen eingesetzt werden. In Stadium IV soll eine Operation mit Metastasenresektion angestrebt werden, wenn eine R0-Resektion möglich ist (Elias et al., 2019). Bei BRAF-V600-Mutation soll eine Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren oder mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, entweder als PD-1 Monotherapie oder in Kombinationstherapie von PD-1 und CTLA-4 Inhibitoren, durchgeführt werden. Diese Therapien können auch sequenziell alternierend durchgeführt werden, aktuell liegen dazu allerdings keine Daten über die beste Abfolge vor. Auch ohne BRAF-Mutation soll bei jedem Patienten in Stadium IV mit nicht resezierbaren Metastasen die Option einer Immuntherapie geprüft werden. PD-1-Antikörper mit oder ohne Kombination mit Ipilimumab sind hier der Monotherapie mit Ipilimumab bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie im Gesamtüberleben überlegen (Hodi et al., 2018b; Larkin et al., 2015; Robert et al., 2015b; Weber et al., 2017b; Wolchok et al., 2017). Bei erfolgloser Durchführung dieser Therapieformen und sensitiver c-KIT Mutation ist eine Therapie mit einem c-KIT-Inhibitor möglich. Ist eine Therapie mit BRAF- oder Checkpoint-Inhibitoren nicht möglich, kann eine Systemtherapie mit Dacarbazin oder Polychemotherapie erfolgen. Eine weitere Therapieoption in Stadium IV ist die Radiotherapie, vorwiegend zur Beschwerdelinderung durch Bestrahlung von Rückenmark, Haut, Subkutis, Lymphknoten sowie der Knochen. Bei Patienten mit multiplen symptomatischen cerebralen Metastasen kann eine palliative Ganzhirnbestrahlung eingesetzt werden. Liegt nur eine begrenzte cerebrale Metastasierung vor, sollte eine Operation oder stereotaktische Einzelbestrahlung vorgenommen werden (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2020).

Einleitung

Die Metastasierung ist ein wesentlicher prognostischer Faktor für das Überleben, wie im Vorherigen beschrieben wurde. Dabei liegen Lungenmetastasen in etwa 13 % der Fälle 5 Jahre nach Diagnosestellung vor (Harpole et al., 1992; Petersen et al., 2007). Für Patienten mit pulmonaler Metastasierung lagen die Überlebensraten nach 1, 2 und 5 Jahren nach Diagnose bei 34 %, 14 % und 6 % (Petersen et al., 2007). Viszerale Metastasen inklusive der hepatischen Metastasen finden sich bei 28 % aller Patienten in Stadium IV (Albert et al., 2011). Lebermetastasen traten dabei in circa 40 % der Fälle auf. Die Betroffenen zeigten ein medianes Überleben von 28 Monaten nach Resektion der Metastasen (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2020; Pawlik et al., 2006). Patienten mit cerebralen Metastasen hatten ein medianes Gesamtüberleben von 5 Monaten. Hirnmetastasen können mithilfe der klinischen RPA-Klassifikation (recursive partitioning analysis) in drei Klassen eingeteilt werden (Gaspar et al., 1997). Dabei zeigten Patienten in Klasse I der RPA-Klassifikation ein medianes Überleben von 7 Monaten, in Klasse II von 5 Monaten und in Klasse III von 3 Monaten (Eigentler et al., 2011). Des Weiteren war eine cerebrale Metastasierung bereits als negativer prognostischer Faktor für das Überleben beschrieben worden (Ito et al., 2019a; Nakamoto et al., 2020). Manola et al. konnten in ihrer Analyse ein längeres Überleben der Patienten in Stadium IV mit kutaner oder subkutaner im Vergleich zu pulmonaler oder viszeraler Metastasierung zeigen. Darüber hinaus war auch eine erhöhte Anzahl der Metastasierungsorte prognostisch relevant für ein schlechteres Überleben (Manola et al., 2000). Die Erkenntnis, dass eine erhöhte Anzahl an Metastasen sowie an Metastasierungsorten mit einem kürzeren Überleben korreliert, wurde in einer ganzen Reihe weiterer Publikationen bestätigt (Balch et al., 1983; Brand et al., 1997; Eigentler et al., 2011; Long et al., 2016; Neuman et al., 2008). Die meisten dieser Untersuchungen fanden allerdings noch vor dem Einsatz der Checkpoint-Inhibitoren statt. Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass aktuell immer noch relativ wenige Daten bezüglich der Unterschiede der Metastasierungsmuster zum Beispiel im Hinblick auf das Überleben vorliegen. Dies liegt unter anderem daran, dass die Überlebenszeiten vor Etablierung der neuen Therapieformen wie beispielsweise der Checkpoint-Inhibitoren sehr kurz und damit bei verschiedenen Metastasierungsmustern ähnlich waren. Daher

wird gerade in diesem Bereich zukünftig mit mehr Evidenz zu rechnen sein (Gershenwald et al., 2017).

1.2 Die PET/CT in der Diagnostik und zur Therapiekontrolle des metastasierten malignen Melanoms

Die PET/CT ist seit Beginn der Nutzung in der klinischen Routine eng mit der Diagnostik und der Therapiekontrolle bei malignen Melanomen verbunden (Mohnike et al., 2016). Als Erstbeschreiber der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) werden meist Michael E. Phelps und Michel M. Ter-Pogossian genannt, die im Jahr 1974 die erste PET-Messung in der heutigen Form durchführten und die ersten Ergebnisse ihrer Arbeit 1975 veröffentlichten (Phelps et al., 1975; Ter-Pogossian et al., 1975). Ab Ende der 90er Jahre wurde die PET-Technik dann mit einem Computertomographen (CT) in einem Gerät kombiniert, das als PET/CT heute weithin gebräuchlich ist (Rausch & Beyer, 2016).

Das Prinzip der ^{18}F -FDG PET als funktionelle Bildgebung ist gerade beim Melanom sehr gut anwendbar, da Melanome und deren Metastasen eine hohe Aufnahme von mit Fluor markierter Desoxy-Glukose (FDG-Uptake) zeigen (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2020). Zudem hat das Radionuklid Fluor-18 (^{18}F) eine relativ kurze Halbwertszeit von gut 110 Minuten und kann daher wiederholt und zur regelmäßigen Verlaufsbestimmung bei Patienten mit malignem Melanom eingesetzt werden (Kletter & Becherer, 1999). Tumorzellen im Allgemeinen weisen einen sehr hohen Glukoseverbrauch und damit auch eine hohe Aufnahme der Fluor-Desoxy-Glukose (FDG) auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass aufgrund des hohen Energieverbrauchs der Tumorzellen der größte Teil der Energie über anaerobe Glykolyse gewonnen wird, welche allerdings weniger ATP pro Glukosemolekül liefert (Warburg, 1956; Warburg et al., 1927). Wird für die PET ^{18}F -FDG intravenös injiziert, findet mithilfe einer erhöhten Anzahl von transmembranösen Transportproteinen die Aufnahme insbesondere in Tumorzellen statt (Hiraki et al., 1988). In der Zelle wird FDG weiter zu FDG-6-Phosphat metabolisiert. Dieses kann allerdings weder wie Glukose-6-Phosphat weiter verstoffwechselt werden, noch kann es in dieser Form die Zelle schnell wieder verlassen; dies nennt sich Trapping (Gallagher et al., 1978). Die Anreicherung von ^{18}F -FDG

Einleitung

kann nun anhand der Radioaktivität des ^{18}F im PET-Scanner sichtbar gemacht werden. Dies ermöglicht die Detektion von stoffwechselaktiven Tumoren und deren Metastasen. Das Volumen eines Tumors kann somit durch die metabolische Aktivität dargestellt werden und wird dann als metabolisches Tumervolumen (MTV) bezeichnet. Die Ausscheidung des ^{18}F -FDG findet über glomeruläre Filtration in den Nieren statt, wobei in der ersten Stunde bereits 16 % der Aktivität ausgeschieden werden (Gallagher et al., 1977; Woosley et al., 1970).

Für die Ermittlung der Tumorlast eines Patienten anhand der PET/CT sind mehrere (semi-)quantitative Parameter in Gebrauch: Der SUV, was für „standardized uptake value“ steht, quantifiziert die regionale Anreicherung eines Radiopharmakons, hier ^{18}F -FDG, beispielsweise in einer Tumorkläsion. Er berechnet sich als Quotient aus der Aktivitätskonzentration multipliziert mit dem Körpergewicht des zu Untersuchenden und der applizierten Aktivität. In der klinischen Praxis werden insbesondere der maximale SUV (SUVmax) und der mittlere SUV (SUVmean) innerhalb eines segmentierten Volumens verwendet. Ersterer beschreibt den Wert des Voxels mit dem größten SUV, letzterer den mittleren SUV der segmentierten Läsion (Brendle et al., 2015; Vanderhoek et al., 2013). Daneben wird teilweise auch der SUVpeak bestimmt, welcher den durchschnittlichen SUV innerhalb einer Region gleicher Größe um das Voxel mit dem höchsten SUV misst (Wahl et al., 2009). Jener kam in der aktuellen Untersuchung jedoch nicht zur Anwendung. Abbildung 1 stellt SUVmax, SUVpeak und SUVmean anhand eines PET-Scans graphisch dar.

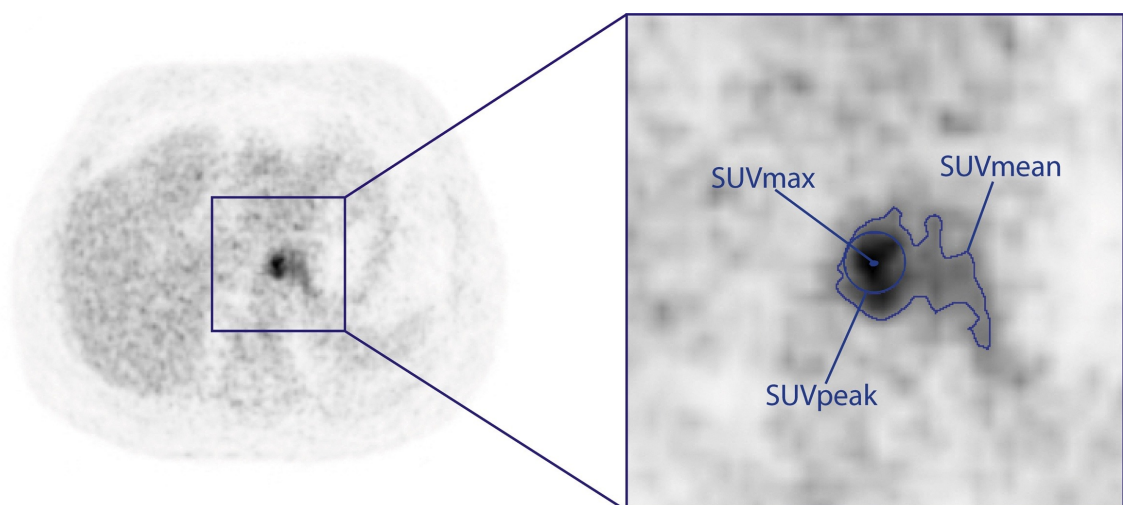


Abbildung 1: Graphische Darstellung des SUV (Brendle et al., 2015)

Die angesprochene Segmentierung einer Läsion beschreibt deren Ausdehnung in Abgrenzung zur Umgebung. Hierbei kommen verschiedene Methoden zur Anwendung: Einerseits existieren „threshold“-basierte Methoden, welche einen bestimmten SUV-Schwellenwert verwenden. Dabei kann ein vorher festgelegter relativer (z.B. zur maximalen Speicherung in der Läsion) oder ein absoluter SUV zum Einsatz kommen (fixed absolute/relative threshold) oder aber, wie in der aktuellen Untersuchung (siehe Kapitel 2.3), der Schwellen-SUV individuell anhand des jeweiligen Hintergrund-SUV des PET-Scans bestimmt werden (background threshold). Dieser Schwellenwert begrenzt dann die detektierten, metabolisch aktiven Läsionen gegenüber dem inaktiveren Umfeld. Andererseits werden auch Algorithmus-basierte Methoden zur Segmentierung entwickelt. Das Thema Segmentierung - insbesondere vollautomatisch - wird seit vielen Jahrzehnten intensiv diskutiert zuletzt natürlich mithilfe von Methoden der künstlichen Intelligenz. In dieser Arbeit wurde sich für einen relativ einfachen, dafür aber robusten Ansatz entschieden (Hirata et al., 2014; Im et al., 2018; Seifert et al., 2021; Suetens et al., 1993).

Das metabolisch aktive Volumen einer auf diese Weise segmentierten Tumorkläsion wird als metabolisches Tumolvolumen (MTV) quantifiziert. Das MTV einzelner Läsionen kann beispielsweise bei multipler Metastasierung zum Ganzkörper-MTV summiert werden. Der dritte gebräuchliche Parameter neben SUV und MTV ist die „total lesion glycolysis“ (TLG). Diese wurde erstmals von Larson et al. eingeführt und ist definiert als Produkt des SUVmean und dem MTV einer Läsion (Larson et al., 1999).

In Melanomen wird zwar eine sehr hohe FDG-Speicherung beobachtet, allerdings zeigt sich hierbei zwischen verschiedenen Patienten und sogar innerhalb der Metastasen eines Patienten mit metastasiertem Melanom eine gewisse Heterogenität (de Heer et al., 2018). Auch die Therapie beispielsweise mit Checkpoint-Inhibitoren hat einen Einfluss auf die FDG-Aufnahme in Metastasen. Tomita et al. konnten am Mausmodell zeigen, dass der Einsatz von Immuntherapie mit PD-1 Inhibitoren die FDG-Speicherung sogar noch steigert, was Metastasen noch besser abgrenzbar macht (Tomita et al., 2018). Beim Melanom ist die PET/CT ab Stadium IIC als mögliche Schnittbildgebung indiziert. Es konnte gezeigt werden, dass die PET/CT anderen Verfahren in der diagnostischen Genauigkeit überlegen ist (Leitlinienprogramm Onkologie:

Deutsche Krebsgesellschaft, 2020). Beispielsweise bietet die PET/CT eine zuverlässige Diagnostik von Skip-Metastasen, das heißt Metastasen, die die erste Lymphknotenstation in der Ausbreitung über das lymphatische System übersprungen haben, was beim Melanom vorkommen kann (Vidal-Sicart et al., 2004). Im Review von Xing et al. 2011 wurde die PET/CT als sensitivste und spezifischste Diagnostik zur Detektion von extracerebralen Fernmetastasen beschrieben (Xing et al., 2011). Auch im Vergleich zur Magnetresonanztomographie (MRT) oder zur CT allein war die PET/CT überlegen (Müller-Horvat et al., 2006; Pfannenbergl et al., 2007). In der Diagnostik von Hirnmetastasen ist weiterhin die MRT das Mittel der Wahl, für alle anderen Metastasen soll jedoch im Primärstaging und im Follow-up die PET/CT eingesetzt werden und kann dabei viele andere Untersuchungen ersetzen. In Stadium IV wird ein Follow-up alle 6 - 12 Wochen zur Ausbreitungsdiagnostik und zur Kontrolle des Therapieerfolges empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2020; Rinne et al., 1998).

Für die Nachsorge schlägt die Leitlinie je nach Tumorstadium risikoadaptiert dreimonatige bis jährliche Kontrollen in den ersten 10 Jahren und dabei insbesondere in den ersten 3 Jahren vor, da in diesem Intervall etwa 80 % der Rezidive auftreten. Ab Stadium IIC soll die Nachsorge als Ganzkörperbildgebung zum Beispiel als PET/CT stattfinden. (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2020).

Trotz der vielen Vorteile der PET gibt es auch Einschränkungen, die eine Beurteilung von PET-positiven Läsionen erschweren. Hier seien erstens sehr kleine Läsionen mit unter 5 mm Durchmesser genannt, die aufgrund der technischen Limitation des PET, das eine maximale Genauigkeit von 3 - 5 mm in der Messung zulässt, sowie möglichen Bewegungsartefakten nicht optimal beurteilt werden können. Ebenfalls kann eine Muskelanspannung des Patienten eine Läsion verschleiern oder suggerieren. Auch die entzündliche Aktivität, beispielsweise in einem OP-Gebiet nach Exzision einer kutanen Läsion, lässt keine Rückschlüsse über mögliche Restaktivität zu. Und schließlich kann für cerebrale Filiae aufgrund des hohen cerebralen Glukosestoffwechsels nur eine eingeschränkte Aussage getroffen werden, es ist also keine genaue Ausbreitungsdiagnostik möglich. Diese Limitationen können in Zusammenschau

mit der CT insgesamt aber sehr gut ausgeglichen werden (Mohnike et al., 2016).

1.3 Checkpoint-Inhibitoren als neue Behandlungsalternative in der Therapie des metastasierten malignen Melanoms

1.3.1 Entwicklung und Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren

Im Jahr 1995 wurde die immunsuppressive Wirkung des Oberflächenproteins CTLA-4 auf T-Zellen von J.P. Allison entdeckt und ein monoklonaler Antikörper gegen dieses Protein entwickelt (Krummel & Allison, 1995; Leach et al., 1996). Dies war der Beginn der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Einsatzmöglichkeiten der Checkpoint-Inhibitoren wurden in den darauffolgenden Jahren weiterentwickelt. Insbesondere beim metastasierten malignen Melanom wurde ein Einsatz aufgrund der bis dato schwierigen Behandelbarkeit und schlechten Prognose intensiv untersucht. In einer großen randomisierten Studie stellten Hodi et al. ein signifikant längeres Überleben von 10 Monaten bei der Versuchsgruppe, die Ipilimumab erhalten hatte, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem medianen Überleben von 6,4 Monaten bei Patienten mit nicht resektablem metastasiertem malignen Melanom fest (Hodi et al., 2010). Eine weitere Phase III Studie bei Patienten mit nicht vorbehandeltem, unresektablem metastasiertem Melanom ergab ein signifikant längeres Überleben im Therapiearm mit Ipilimumab plus Dacarbazin gegenüber Dacarbazin als Monotherapie (Robert et al., 2011). Daraufhin wurde im Jahr 2011 mit Ipilimumab das erste Präparat aus der Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren zur Therapie des metastasierten malignen Melanoms in Europa zugelassen (European Medicines Agency, 2011). Eine Metaanalyse von Schadendorf et al. aus dem Jahr 2015 zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 11,4 Monaten für Patienten in Stadium IV, die mit Ipilimumab therapiert wurden. Des Weiteren wurde festgestellt, dass sich ein Plateau in der Überlebenskurve nach etwa 3 Jahren bildet, was 21 % der Patienten erreichten und wonach nur noch wenige melanombedingte Todesfälle bei einem Beobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren beobachtet wurden (Schadendorf et al., 2015). Auch die kontrollierte, randomisierte Phase III Studie von Maio et al. bestätigte die Bildung eines Plateaus nach 3 Jahren im Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem Melanom, die Ipilimumab erhalten hatten.

Einleitung

Zudem konnten das erste Mal auch 5-Jahres-Überlebensdaten veröffentlicht werden, dieses lag für Ipilimumab plus Dacarbazin bei 18,2 % gegenüber 8,8 % mit nur Dacarbazin (Maio et al., 2015). Weiterhin wurde ein signifikanter Vorteil in Hinblick auf das rezidivfreie Überleben sowie auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten in Stadium III von Ipilimumab gegenüber Placebo gezeigt (Eggermont et al., 2016).

Schon 1992 war das ebenfalls immunsuppressive Oberflächenmolekül PD-1 von Y. Ishida and T. Honjo entdeckt worden, wogegen später auch spezifische Antikörper entwickelt werden konnten (Ishida et al., 1992). 2015 fand dann die Zulassung der ersten Antikörper gegen dieses Oberflächenmolekül mit Namen Nivolumab und Pembrolizumab statt (European Medicines Agency, 2015a, 2015b). Diese Checkpoint-Inhibitoren zeigten nicht nur eine Überlegenheit gegenüber herkömmlicher Chemotherapie, sondern auch gegenüber Ipilimumab. In einer randomisierten Studie von Patienten mit unbehandeltem metastasierten Melanom wurde ein signifikanter Überlebensvorteil für Nivolumab mit einer 1-Jahres Überlebensrate von 72,9 % im Vergleich zu Dacarbazin mit 42,1 % festgestellt und auch das progressionsfreie Überleben war mit 5,1 Monaten gegenüber 2,2 Monaten überlegen (Robert et al., 2015a). Weber et al. beobachteten darüber hinaus einen Vorteil im rezidivfreien Überleben nach 12 Monaten für eine adjuvante Therapie mit Nivolumab nach Resektion in Stadium IIIB, IIIC oder IV im Vergleich zu Ipilimumab. Für Nivolumab lag die Überlebensrate bei 70,5 % und für Ipilimumab bei signifikant niedrigeren 60,8 % (Weber et al., 2017b). Die CheckMate 067 Studie beobachtete das Therapieansprechen sowie das Überleben bei Behandlung mit Nivolumab verglichen mit Ipilimumab allein sowie einer Kombination der beiden. Hierbei zeigten sich Ansprechraten von 57,6 %, 43,7 % und 19,0 % für die Kombinationstherapie, Nivolumab und Ipilimumab Monotherapie (Larkin et al., 2015). Das mediane Überleben wurde unter Therapie mit Nivolumab nach 36,9 Monaten und unter Ipilimumab nach 19,9 Monaten erreicht. Für die Kombinationstherapie wurde das mediane Überleben in den früheren Erhebungen nicht erreicht, erst nach einem Beobachtungszeitraum von 6,5 Jahren konnte es mit 72,1 Monaten angegeben werden (Larkin et al., 2019; Wolchok et al., 2022; Wolchok et al., 2017). Vergleichbare Werte finden sich auch für die Therapie mit Pembrolizumab: Es wurde in der KEYNOTE-006

Studie eine signifikant höhere progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten gegenüber Ipilimumab (47,3 % vs. 26,5 %), sowie eine signifikant höhere 12-Monats Überlebensrate (74,1 % vs. 58,2 %) beobachtet (Robert et al., 2015b). Auch die objektive Ansprechrates war mit 42 % gegenüber 16 % höher als bei Therapie mit Ipilimumab (Robert et al., 2017). Ebenfalls wurde ein signifikanter Vorteil im rezidivfreien Überleben für adjuvante Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zum Placebo bei Patienten in Stadium III festgestellt (Eggermont et al., 2018). Es zeigte sich zusammenfassend also, dass eine Therapie mit Ipilimumab dem Placebo sowie der herkömmlichen Chemotherapie im Stadium IV des malignen Melanoms hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen ist. Die neueren Studien zeigen zudem auch einen Vorteil der PD-1 Inhibitoren gegenüber Ipilimumab insbesondere als Kombinationstherapie mit Ipilimumab. Die Leitlinie empfiehlt daher, dass in Stadium IIIA-D eine Therapie mit anti-PD-1-Antikörpern angeboten wird. In Stadium IV soll immer die Option einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren geprüft und, falls dies möglich und erfolgversprechend ist, eine Therapie mit PD-1-Antikörpern oder Kombinationstherapie begonnen werden (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2020).

1.3.2 Wirkmechanismus der Checkpoint-Inhibitoren

Im Folgenden soll der Wirkmechanismus der Immuncheckpoint-Inhibitoren Ipilimumab und Nivolumab respektive Pembrolizumab aufgezeigt werden. Das Immunsystem wird durch eine hochkomplexe Balance zwischen einzelnen Signalen reguliert, die sowohl von stimulatorischen als auch von inhibitorischen Rezeptoren vermittelt werden. In den letzten Jahren wurden viele monoklonale Antikörper entwickelt, um sowohl immunologisch aktive Mechanismen durch Bindung an Zytokine und andere Moleküle des Immunsystems zu erkennen als auch diese Signaltransduktionswege dann gezielt zu beeinflussen. An der zellulären Immunantwort sind zahlreiche Zellen beteiligt, zum Beispiel CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, dendritische Zellen und natürliche Killer-Zellen. Die Initiation einer Immunantwort, getriggert durch Krankheitserreger, Nekrose oder Entzündungen, geht zunächst von Antigen-präsentierenden dendritischen Zellen aus. Daraufhin wird eine Kaskade von Mediatoren der interzellulären Kommunikation aktiviert, um die zelluläre

Immunantwort zu steigern, zu bremsen oder fein abzustimmen. Dies geschieht durch zahlreiche Zytokine sowie Rezeptor-Liganden Paare auf Lymphozyten. T-Lymphozyten sind in der Lage mit ihrem T-Zell-Rezeptor (TCR) Antigene, die auf dendritischen Zellen mithilfe von MHC I und II Molekülen präsentiert werden, zu erkennen. Daraufhin finden eine Teilung und eine Differenzierung in T-Effektor- und T-Gedächtnis-Zellen statt. Die T-Lymphozyten erreichen daraufhin periphere Gewebe, wobei der Übertritt aus der Blutbahn hier besonders gut bei entzündeten Endothelien der Kapillarwände gelingt. Dort angekommen töten CD8⁺ T-Zellen ihre Zielzellen, die die Zielantigene mithilfe von MHC I exprimieren. Aktivierte CD4⁺ T-Zellen haben eher regulierende Funktion und beeinflussen so die Zelldestruktion, die Entzündungsentstehung, die Induktion von CD8⁺ T-Zellen und die Produktion von gegen Zielzellen gerichteten, zelldestruktiven Antikörpern durch B-Zellen (Lipson & Drake, 2011; Melero et al., 2007; O'Day et al., 2007).

Normalerweise sollte das Immunsystem in der Lage sein auch entartete Zellen zu erkennen und zu bekämpfen. Jedoch sind in Tumorzellen diverse Mechanismen vorhanden, um der Erkennung durch das Immunsystem zu entgehen. Diese immunsuppressiven Mechanismen werden unter anderem durch regulatorische T-Zellen vermittelt (Drake et al., 2006; Zou, 2006). Die erfolgreiche Vermeidung einer Erkennung und Bekämpfung ist eine der entscheidenden Säulen der Krebsentstehung (Zitvogel et al., 2006).

Für die Funktionsaktivierung der T-Zellen im Bereich der Zielzellen werden sowohl das antigenabhängige Signal des TCR, der das Antigen auf der Zielzelle erkennt, sowie antigenunabhängige, co-stimulatorische Signale benötigt. Erst beide Signale in Kombination lösen eine effektive Aktivierung der T-Zellen aus. Bei den antigenunabhängigen Rezeptoren handelt es sich erstens um den Rezeptor CD28. Dieser erkennt die auf Zielzellen exprimierten Liganden CD80 und CD86 (auch B7-1 und B7-2 genannt), was wiederum die Co-Stimulation bewirkt. Neben CD28 gibt es auf T-Zellen allerdings auch den dazu homologen Rezeptor CTLA-4 (auch CD152 genannt). Dieser wird erst nach Pre-Aktivierung der T-Zellen durch Antigen-Interaktion des TCR exprimiert und bindet dieselben Liganden wie CD28. Dies tut er allerdings etwa 100- bis 10000-mal so stark (Teft et al., 2006). Die wichtigste Funktion von CTLA-4 ist es, die von CD28 ausgelöste Co-Stimulation zu inhibieren und so zu einem

Einleitung

Proliferationsstop der T-Lymphozyten und zur Verminderung der Interleukin-2 Sekretion zu führen (Krummel & Allison, 1995). Dies tut CTLA-4, indem es einerseits die gemeinsamen Liganden stärker als CD28 bindet sowie durch eine Rekrutierung von Tyrosin-, Serin- und Threoninphosphatasen. Daneben wird CTLA-4 auch auf regulatorischen T-Zellen konstitutiv exprimiert und bewirkt hier ebenfalls eine Induktion von Immuntoleranz. Physiologisch wird diese Hemmung des Immunsystems zur Vermeidung von Autoimmunität benötigt, es ist also ein Immuncheckpoint. Tumorzellen machen sich aber ebendies zunutze, um eine gegen sie gerichtete Immunreaktion zu umgehen. In der Antitumortherapie setzt man an dieser Stelle an: Die Hemmung von CTLA-4 mithilfe humaner monoklonaler Antikörper führt zu einer therapeutischen Immunantwort durch aktivierte CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten (Fong & Small, 2008; Lipson & Drake, 2011; Melero et al., 2007). Der Mechanismus der Hemmung von CTLA-4 durch den Antikörper Ipilimumab ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

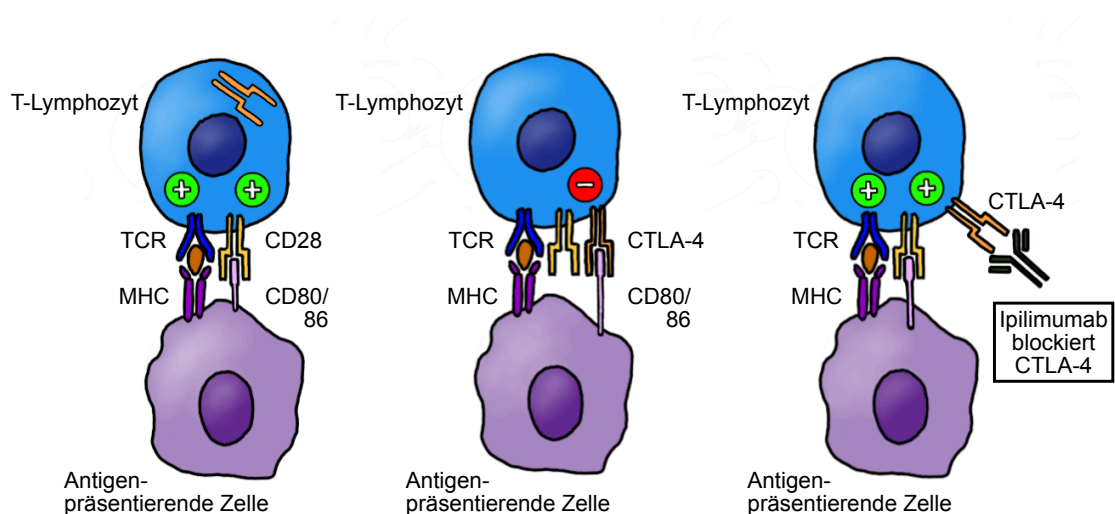


Abbildung 2: Wirkmechanismus der CTLA-4 Hemmung

PD-1 (auch CD279 genannt) ist ein anderer co-inhibitorischer Rezeptor auf der Oberfläche von T-Lymphozyten homolog zu CD28, der ebenfalls als Immuncheckpoint wirkt. Dieser Rezeptor wird vergleichbar mit CTLA-4 erst nach TCR vermittelter Pre-Aktivierung der CD4+ und CD8+ T-Zellen sowie auf B-Zellen und Monozyten exprimiert (Chen, 2004; Greenwald et al., 2005). PD-1 besitzt zwei verschiedene Liganden: PD-L1 (programmed cell death protein 1

Einleitung

ligand 1, auch als B7-H1 bekannt) und PD-L2 (programmed cell death protein 1 ligand 2, B7-DC). Ein weiterer Mechanismus, den sich viele humane Tumorzellen zunutze machen, um dem Immunsystem zu entgehen, ist das vermehrte Expressieren von PD-L1. Die Bindung an PD-1 löst nämlich einen intrazellulären Signalweg aus, der die Inhibition der Aktivierung der T-Zellen sowie deren Proliferationsstop bewirkt, was wiederum einen Zellzyklusarrest ohne Apoptose bewirkt. Auch hier kann durch eine spezifische Blockierung von PD-1 durch monoklonale Antikörper die Immunantwort reaktiviert werden, wie in Abbildung 3 schematisch dargestellt ist (Ishida et al., 1992; Melero et al., 2007). Die Anzahl an CD8, PD-1 und PD-L1 exprimierenden Zellen am Tumorrand und im Tumor korreliert dabei mit dem Ansprechen auf die PD-1 blockierende Immuntherapie (Tumeh et al., 2014). Daneben ist auch eine Blockierung von PD-L1 mit Antikörpern möglich, diese wird allerdings - zumindest derzeit - nicht beim malignen Melanom angewendet.

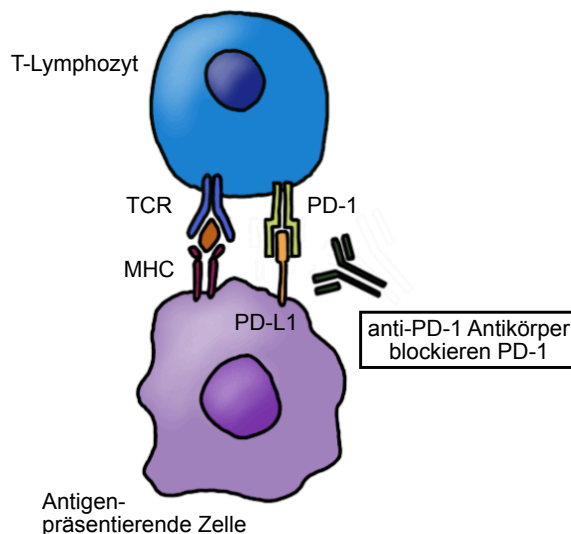


Abbildung 3: Wirkmechanismus der PD-1 Hemmung

Am Mausmodell zeigte sich, dass ohne den Rezeptor PD-1 die Rate an organspezifischer Autoimmunität stark zunahm, diese war aber weniger fulminant als bei CTLA-4-null-Mäusen (Nishimura et al., 2001). Dies stützt die These, dass PD-1 physiologisch ein wichtiger Faktor zur Prävention von Autoimmunerkrankungen ist, was sich Tumorzellen zunutze machen. Allerdings stellt sich PD-1 dabei als deutlich subtilerer Immuncheckpoint im Vergleich zu CTLA-4 dar (Melero et al., 2007).

1.3.3 Immunvermittelte Nebenwirkungen unter Immuntherapie

Unter Immuntherapie treten, wie sich aus der Wirkweise vermuten lässt, auch regelmäßig immunvermittelte Nebenwirkungen auf, sogenannte immune-related adverse events (irAEs). Diese sind die logische Konsequenz und Kehrseite der anti-immunsuppressiven Wirkung der Checkpoint-Inhibitoren (Haanen et al., 2017; Kumar et al., 2017). Schon in den frühen Untersuchungen zum Einsatz der Immuntherapie mit CTLA-4 Inhibitoren bei malignem Melanom wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von irAEs und einem Therapieansprechen sowie einer Tumorregression beobachtet (Attia et al., 2005; Sanderson et al., 2005). Dem gegenüber steht eine Dosis-Eskalationsstudie, die für höhere Dosierungen von anti-CTLA-4 Antikörpern zwar eine erhöhte Rate an Grad 3 und 4 Nebenwirkungen feststellte, jedoch keine erhöhten Ansprechraten für die Immuntherapie (Maker et al., 2006). Aktuellere Studien zeigten ebenfalls ein verbessertes Ansprechen sowie verlängertes Gesamtüberleben unter Therapie mit CTLA-4 Inhibitoren (Arriola et al., 2015; Beck et al., 2006; Downey et al., 2007; Eigentler et al., 2014; Goldman et al., 2017; O'Regan et al., 2011). In anderen Studien konnte dieser statistisch signifikante Unterschied jedoch nicht reproduziert werden, auch wenn es teilweise Trends hin zum besseren Ansprechen oder Überleben gab (Horvat et al., 2015; Lutzky et al., 2009; Weber et al., 2008). Auch für die Therapie mit PD-1 Inhibitoren und mit Kombinationstherapie konnte ein verbessertes Therapieansprechen sowie ein verbessertes Überleben insbesondere bei kutanen irAEs festgestellt werden, allerdings mit teilweise diskordanten Resultaten (Ayati et al., 2021; Freeman-Keller et al., 2016; Hua et al., 2016; Indini et al., 2019; Mauzo et al., 2019; Quach et al., 2019; Weber et al., 2017a). Die Datenlage über den Zusammenhang von irAEs und dem Therapieansprechen ist zum jetzigen Zeitpunkt also nicht eindeutig geklärt, es zeigt sich jedoch ein Trend, der einen Zusammenhang vermuten lässt (Das & Johnson, 2019; Schadendorf et al., 2017; Weber et al., 2017a).

Immunvermittelte Nebenwirkungen können erstens als generalisierte systemische Induktion pro-inflammatorischer Mediatoren auftreten, was ein potenziell lebensbedrohliches inflammatorisches Syndrom oder Zytokin-release-Syndrom auslösen kann. Ebenfalls systemisch und als Symptom unter Checkpoint-Inhibitoren beschrieben ist die Fatigue (Hodi et al., 2010; Kumar et

al., 2017; Robert et al., 2015a; Weber, 2009). Zweitens tritt auch eine organspezifische Autoimmunität auf, die allerdings oft nur vorübergehend und nach dem Absetzen der Antikörpertherapie meist reversibel ist. irAEs treten je nach Art der eingesetzten Therapieform unterschiedlich häufig auf. Nebenwirkungen dritten oder vierten Grades wurden bei Robert et al. für Therapie mit Ipilimumab in 19,9 % und in 13,3 % bei Pembrolizumab beschrieben, für Nivolumab in einer anderen Studie in 11,7 % der Fälle (Robert et al., 2015a; Robert et al., 2015b). Larkin et al. beschrieben das Auftreten unter Ipilimumab bei 27,3 %, unter Nivolumab bei 16,3 % und unter Kombinationstherapie bei 55,0 % der Patienten (Larkin et al., 2015). Bei Weber et al. fand sich eine Wahrscheinlichkeit von 45,9 % und 14,4 % für irAEs 3. oder 4. Grades unter Ipilimumab respektive Nivolumab (Weber et al., 2017b). Eine relative Häufigkeit von 59 % unter Kombinationstherapie, 21 % unter Nivolumab Monotherapie und 28 % unter Ipilimumab Monotherapie stellten Wolchok et al. fest (Wolchok et al., 2017). Bei diesen Nebenwirkungen handelte es sich vor allem um kutane (Exantheme), gastrointestinale (Colitiden) und hepatische Nebenwirkungen (Hepatitisen). Die Einteilung in Schweregrade erfolgt dabei nach CTCAE (common terminology criteria for adverse events) Version 5.0, welche im Jahr 2017 vom National Cancer Institute (NCI) veröffentlicht wurde (National Institutes of Health & National Cancer Institute, 2017). Hier sind die Nebenwirkungen aufgeteilt für einzelne Organsysteme in fünf Grade von mild (°1) bis zu lebensbedrohlichen Konsequenzen (°4) und zum Tod durch die Nebenwirkung (°5) eingeteilt.

Immuntherapieassoziierte Nebenwirkungen können prinzipiell sehr viele Organsysteme betreffen. Besonders häufig ist dabei die Haut mit circa 65 % der Fälle betroffen, allerdings wurden schwerwiegendere Nebenwirkungen °3 oder °4 nur in 3 %, 1 - 2 % und 6 - 7 % der Fälle unter Ipilimumab, PD-1-Hemmern und Kombinationstherapie beobachtet (Lacouture et al., 2014; Larkin et al., 2015). Höhergradige gastrointestinale Nebenwirkungen betreffen 12 %, 2 - 5 % und 15 % der Patienten unter Ipilimumab, PD-1-Hemmung und Kombinationstherapie (Eigentler et al., 2016; Hofmann et al., 2016; Larkin et al., 2015; Yang et al., 2017). Als hepatische Nebenwirkungen treten meist asymptomatische Transaminasenerhöhungen auf, fulminante Hepatitisen sind allerdings deutlich seltener. °3 und °4 hepatischer irAEs ereignen sich bei 2 %,

Einleitung

2 - 3 % und 8 % der Patienten unter Therapie unter Ipilimumab, PD-1-Hemmern und Kombinationstherapie (Hofmann et al., 2016; Larkin et al., 2015; Spain et al., 2016). Endokrinologische Nebenwirkungen betreffen vor allem die Schilddrüse und äußern sich Hypo- beziehungsweise Hyperthyreose, daneben finden sich häufig auch Hypophysitiden und Adrenalitiden. Diese Ereignisse treten in 2 %, unter 1 % und bis zu 5 % der Fälle dritt- oder viertgradig auf (Eigentler et al., 2016; Hofmann et al., 2016; Larkin et al., 2015). Eine weitere Gruppe sind die lungenassoziierten irAEs. Die wohl häufigste Nebenwirkung in diesem Bereich ist die Pneumonitis. Unter Ipilimumab treten selten pulmonale Symptome auf (0,1 - 1 %), Pneumonitiden unter Pembrolizumab ereignen sich in 1 - 10 %, höhergradig allerdings nur in 1 - 2 % der Fälle sowie unter Nivolumab in unter 1 % und unter Kombinationstherapie in 1 - 1,5 % der Fälle. Die Lungensarkoidose ist eine weitere pulmonale Nebenwirkung unter Immuntherapie, die allerdings in unter 1 % der Fälle bei PD-1 hemmender Therapie auftritt (Haanen et al., 2017; Larkin et al., 2015; Naidoo et al., 2015; Naidoo et al., 2017; Robert et al., 2015a; Weber et al., 2017a). Und schließlich treten sarcoid-like lesions auf, in der Bildgebung wie eine fulminante Sarkoidose exponierende Lungenveränderungen, die allerdings klinisch in vielen Fällen stumm bleiben. Mehr dazu im Exkurs Kapitel 4. Die Uveitis ist die häufigste okuläre Nebenwirkung, welche sich bei 1 % der Patienten unter Kombinationstherapie und unter 1 % der Patienten unter Nivolumab und Pembrolizumab Monotherapie ereignen (Robert et al., 2015b). Und schließlich entwickeln sich auch kardiale irAEs. Diese sind zwar selten, dafür aber oft gravierend. Laut dem Paul-Ehrlich-Institut sollen diese unter Therapie mit Ipilimumab, anti-PD1 Antikörper und Kombinationstherapie in 1,5 %, 2,2 - 3,4 % und 2,3 % der Fälle auftreten (Hofmann et al., 2016; Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2020).

1.3.4 Der abscopale Effekt unter Immuntherapie

Ein weiteres Phänomen, das in Zusammenhang mit dem Einsatz der Immuntherapie beobachtet und in der Literatur in den letzten Jahren mehrfach beschrieben wurde, ist der abscopale Effekt. Dieser wurde erstmals von R. H. Mole im Jahr 1953 belegt und beschreibt die positive systemische Wirkung einer lokalen Therapie mit ionisierender Strahlung bei Patienten mit

metastasierten Malignomen auch an Metastasen, die eigentlich gar nicht im Bestrahlungsfeld lagen (Mole, 1953). Formenti und Demaria konnten daraufhin zeigen, dass dieser Effekt durch eine systemische Immunantwort zustande kommt, die durch die Bestrahlung ausgelöst wird (Demaria et al., 2004; Formenti & Demaria, 2009). Diese systemische Immunantwort beruht auf der Freisetzung von damage-associated molecular patterns (DAMPs) durch den Zelltod von Tumorzellen. Die Erkennung der DAMPs durch dendritische Zellen und deren Aktivierung löst wiederum die Freisetzung einer Interferonkaskade aus, welche die weitere Immunantwort bestimmt. Daraufhin findet sowohl eine vermehrte Expression von Antigenen auf Tumorzellen über MHC I und somit eine verbesserte Erkennung durch das Immunsystem wie auch eine vermehrte Rekrutierung und Aktivierung von weiteren dendritischen Zellen und T-Lymphozyten statt. Dies hat die durch ionisierende Strahlung verursachte, systemische T-Zell Antwort gegen die Tumorzellen zur Folge (Brix et al., 2017; Demaria & Formenti, 2012; Lauber et al., 2012). Trotz der eben beschriebenen Wirkweise der ionisierenden Strahlung bezogen sich die klinischen Fallbeschreibungen immer auf Einzelfälle. Der Grund dafür scheint die Fähigkeit der Tumorzellen zu sein, der Erkennung und Bekämpfung durch das Immunsystem durch verschiedene Mechanismen zu entgehen. Durch ein komplexes System von molekularen Signalen wie beispielsweise einer Hochregulation von PD-L1 kann wie bereits beschrieben eine immunsuppressive Umgebung im Bereich der Tumorzellen geschaffen werden. Die durch Bestrahlung ausgelösten immunstimulatorischen Prozesse können gegen diese immunsuppressiven Prozesse oft nicht ankommen (Ng & Dai, 2016). Seit dem Einsatz der Immuntherapie beim malignen Melanom ist für ihre Kombination mit einer Strahlentherapie der abscopale Effekt gehäuft anhand von Fallbeispielen dokumentiert worden (Postow et al., 2012; Reynders et al., 2015; Stamell et al., 2013; Thallinger et al., 2015; Watanabe et al., 2020; Yamaguchi et al., 2021). Dabei konnten auch die molekularen Mechanismen klinisch als Korrelation des abscopalen Effekts mit einem Anstieg der tumorspezifischen zytotoxischen T-Zellen bestätigt werden (Postow et al., 2012). Daraus wurde gefolgert, dass für die Auslösung eines abscopalen Effekts sowohl eine für das Immunsystem empfängliche Umgebung der Tumorzellen, beispielsweise durch Checkpoint-Inhibitoren bereitet, sowie ein

immunmodulatorisches Ereignis wie der Einsatz einer Radiotherapie vonnöten sind (Formenti & Demaria, 2013). Der positive Effekt der Kombination einer Radiotherapie mit einer Immuntherapie konnte auch in weiteren Studien nachgewiesen werden. Die Radiotherapie kann hier eine Aktivierung der T-Zellen, Erkennung von spezifischen Tumorantigenen und eine Diversifizierung des TCR-Repertoires bewirken, die Therapie mit CTLA-4 Inhibitoren eine Überwindung der tumoralen Immunsuppression und damit ebenfalls eine Aktivierung der T-Zellen. Besonders stark wurde der abscopale Effekt bei einer Kombination von Radiotherapie, CTLA-4 Hemmung und PD-1 Hemmung beobachtet, da hier durch letztere zusätzlich die T-Zell Suppression inhibiert wird (Hiniker et al., 2016; Twyman-Saint Victor et al., 2015).

1.4 Fragestellungen der Dissertation

Im Vorherigen wurde ein Überblick über die Entwicklung und den aktuellen Stand der Melanomtherapie und deren Monitoring im PET/CT gegeben. Daraus ergaben sich folgende Fragen sowie Hypothesen, welche in dieser Arbeit näher untersucht werden sollen.

Eines der wichtigsten Ziele in der heutigen Krebstherapie wie auch in der hier betrachteten Erkrankung ist es, eine möglichst effektive Therapie für den einzelnen Patienten zu finden, die zugleich lebensverlängernd ist, andererseits aber auch den Patienten vor unnötigen und möglicherweise nebenwirkungsreichen Verfahren und dem damit einhergehenden Verlust an Lebensqualität zu bewahren. Für die Therapie des metastasierten malignen Melanoms mit Checkpoint-Inhibitoren gilt es daher Faktoren zu finden, welche sich positiv oder negativ auf den Therapieerfolg auswirken, um einem Patienten die optimale Therapie anzubieten, Therapiemaßnahmen zu eskalieren oder andere Verfahren zu präferieren. Als ein wichtiger Faktor für das Überleben hat sich in der Vergangenheit der Ort beziehungsweise die Orte der Metastasierung herausgestellt. In dieser Analyse soll festgestellt werden, ob - und wenn ja in welchem Umfang - das Metastasierungsmuster bezogen auf die betroffenen Organsysteme eine Auswirkung auf das Ansprechen der Immuntherapie hat. Dies wird in Ansprechraten, der Reduktion des metabolischen Tumorumfanges sowie im progressionsfreien respektive krankheitsspezifischen Überleben quantifiziert werden. Neben der Art der Metastasierung soll auch die Anzahl der

betroffenen Organsysteme miteinander verglichen werden. Es wird zu überprüfen sein, ob eine höhere Anzahl an betroffenen Organsystemen ein verändertes Ansprechen auf die Therapie und einen Unterschied im Überleben der Patienten aufzeigt.

Wie unter anderem bei Eigentler et al. beschrieben, weisen Patienten mit cerebralen Metastasen ein besonders kurzes Gesamtüberleben auf (Eigentler et al., 2011). Dies soll im Folgenden überprüft und darüber hinaus auch das Ansprechen auf Immuntherapie mit der Gesamtpopulation verglichen werden. Hier soll zudem der Faktor beachtet werden, dass Patienten mit cerebralen Metastasen eventuell ein höheres Tumolvolumen vor Therapiebeginn besitzen, was sich wiederum auf das Therapieansprechen auswirken könnte.

Neben dem Metastasierungsmuster soll auch bestimmt werden, ob der Ort des Primarius des Melanoms eine Auswirkung auf das Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren sowie auf das Überleben hat. Bei anderen Studien wie zum Beispiel D'Angelo zeigte sich hier bereits ein Trend, dass Melanome mit Primarius im Bereich der Schleimhäute ein schlechteres Therapieansprechen sowie ein kürzeres Gesamtüberleben mit sich bringen (D'Angelo et al., 2017).

Eine weitere Hypothese bezieht sich auf das Tumolvolumen vor Therapiebeginn. Es wurde vermutet, dass ein höheres Tumolvolumen mit einem schlechteren Ansprechen auf die Immuntherapie korreliert. In diversen Studien hatten sich bereits Hinweise darauf ergeben, dass ein höheres initiales Tumolvolumen mit einem kürzeren Überleben einhergeht (Ayati et al., 2021; Flaus et al., 2021; Iravani et al., 2020; Ito et al., 2019a; Seban et al., 2019). Neben dem initialen Tumolvolumen soll auch der Tumorprogress vor Therapiebeginn, das heißt die Entwicklung des Tumolvolumens im Vorfeld der Therapie, betrachtet werden. Es soll überprüft werden, ob dieser Progress einen Einfluss auf die Prognose hat.

Danach wird ein Vergleich der einzelnen Immuntherapeutika vorgenommen werden. Wie bereits aufgezeigt, war die Kombinationstherapie der Monotherapie überlegen, bei gleichzeitig mehr Nebenwirkungen, sowie die PD-1 Hemmung der CTLA-4 Hemmung. In der Untersuchung soll dies im aktuellen Zeitraum sowie unter tatsächlichen klinischen Bedingungen überprüft werden, was allerdings auch zur Folge hat, dass bei manchen Patienten bereits eine Vortherapie mit Immuntherapie, anderer zielgerichteter Therapie oder

Einleitung

Strahlentherapie vorlag. Diese Einschränkungen werden zu diskutieren sein. Des Weiteren wird auch der Einflussfaktor eines möglicherweise höheren Startvolumens bei Kombinationstherapie betrachtet, da diese oft eine Eskalation einer weniger nebenwirkungsreichen Monotherapie darstellt.

Es wird zudem geprüft werden, ob Patienten mit einer konkomitanten Strahlentherapie zum Zeitpunkt der Immuntherapie ein verbessertes Therapieansprechen durch den abscopalen Effekt haben und ob sich dies auf das Gesamtüberleben auswirkt.

Und schließlich wird in einem Exkurs an einer dafür angepassten Patientenkohorte das Auftreten von Lungennebenwirkungen sowie das Ansprechen von pulmonalen Metastasen auf Immuntherapie betrachtet. Die erste zu untersuchende Frage ist hierbei, ob eine pulmonale Metastasierung auch pulmonale Nebenwirkungen unter Immuntherapie begünstigt. Da immunvermittelte Nebenwirkungen grundsätzlich eine Reaktion des Immunsystems auf die systemische Wirkung von beispielsweise Immun-Checkpoint-Inhibitoren anzeigen, liegt zweitens die Hypothese nahe, dass durch eine aufgetretene Nebenwirkung auch eine gewünschte Wirkung und somit ein Therapieansprechen angezeigt werden könnte. Schließlich wird der Parameter des initialen Tumolvolumens in der Lunge auf dessen prognostische Wertigkeit für das Ansprechen von Lungenmetastasen und das krankheitsspezifische Überleben untersucht.

2. Methodik

2.1 Ethische Aspekte

Dieses retrospektive Forschungsvorhaben wurde vor Beginn von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar auf ethische und rechtliche Zulässigkeit geprüft und für unbedenklich befunden (Zeichen 74/17 S). Alle Patienten wurden vor Diagnostik beziehungsweise Therapie über einen möglichen Einschluss in wissenschaftliche Untersuchungen informiert und willigten ein, dass ihre personenbezogenen Daten sowie auch Bilddaten zu Studienzwecken analysiert und ausgewertet werden dürfen. Darüber hinaus wurden alle Patientendaten vor der Analyse anonymisiert und nur im Computersystem des Klinikums rechts der Isar ausgewertet.

2.2 Einschluss und Patientenkohorte

Zur Patientenakquise wurde retrospektiv das Klinik-Informationssystem auf alle Patienten durchsucht, welche im Zeitraum von Juli 2012 bis Januar 2018 die Einschlusskriterien erfüllten. Diese waren: 1. Es lag ein in der Biopsie gesichertes metastasiertes malignes Melanom vor. 2. Die Patienten hatten zielgerichtete Therapie oder Immuntherapie in der Behandlung des Melanoms erhalten oder diese angeboten bekommen. Dabei wurden 212 Patienten gefunden, die diese Kriterien erfüllten. Allerdings mussten in einem zweiten Schritt alle Patienten ausgeschlossen werden, bei denen kein PET/CT gemacht worden war, ein zu kurzes Follow-up vorlag oder die niemals zielgerichtete Therapie oder Immuntherapie wirklich erhalten hatten. Daraus ergaben sich noch 124 Patienten, die in der folgenden Analyse betrachtet wurden.

Für alle diese Patienten wurden personenbezogene Daten wie Geschlecht, Alter bei Beginn der Therapie und Erstdiagnose der Erkrankung gesammelt. Des Weiteren wurden aus Arztbriefen und Befunden der Patienten der Ort des Primarius, der Verlauf der Erkrankung, Zeitpunkte beziehungsweise Intervalle der oft multiplen Therapien und darunter entstandene Nebenwirkungen ermittelt. Daneben ergaben die Befunde der Pathologie von Biopsien des Melanoms den Status verschiedener molekularer Parameter, die eine Aussage über das Ansprechen der Immuntherapie liefern können, wie BRAF-Mutationen

im Allgemeinen und besonders des Primarius sowie der PD-L1 Status der Metastasen. Zudem wurde das krankheitsspezifische Überleben (disease-specific survival, DSS) und das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) aus den Befunden ermittelt und falls möglich durch persönliche Nachfrage bestätigt. PFS wurde definiert als Abwesenheit eines Tumorprogresses (progressive disease). Startpunkt der Überlebenszeiten war der Behandlungsbeginn mit Immuntherapie. Letzter Zeitpunkt der Erhebung hierfür war Juni 2019.

Für die weitere Untersuchung des Ansprechens auf Immuntherapie mussten 20 Patienten, die nur zielgerichtete Therapie in Form von BRAF-Inhibitoren wie Dabrafenib, Vemurafenib, Sorafenib oder Encorafenib erhalten hatten, ausgeschlossen werden. Darüber hinaus mussten weitere Patienten aus der Untersuchung ausgeschlossen werden, da sie entweder kein Follow-up als PET/CT erhalten hatten und daher kein Vergleich möglich war, oder weil sie zum Zeitpunkt der Immuntherapie keine Metastasen mehr zeigten. So ergab sich insgesamt ein Studienkollektiv von 93 Patienten, die für alle weiteren Untersuchungen eingeschlossen wurden. Abbildung 4 zeigt die Patientenauswahl als Flowchart dargestellt.

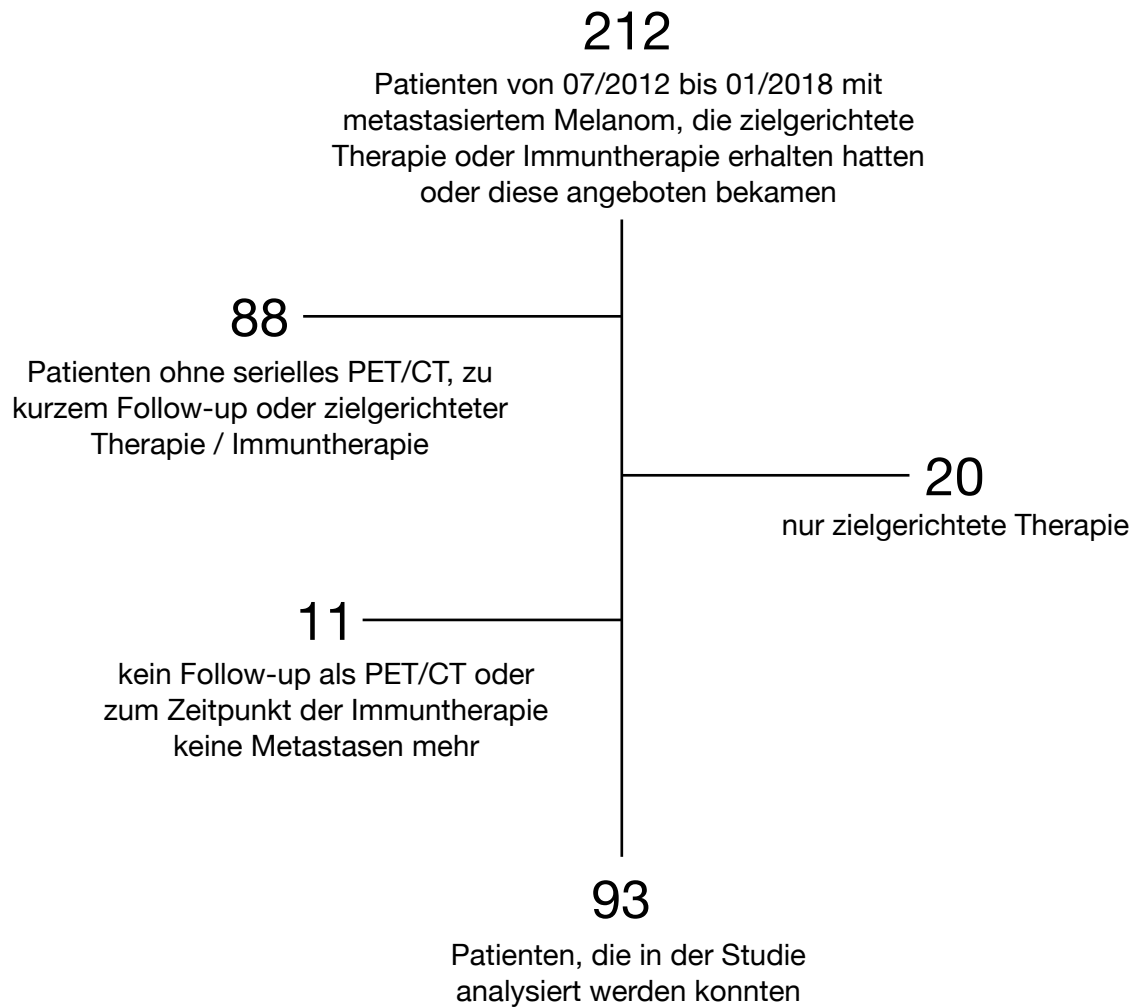


Abbildung 4: Auswahl der Patientenkohorte

2.3 18F-FDG PET/CT Protokoll und Scan Analyse

Die PET/CT Bilder wurden mit einem SIEMENS mCT-X oder einem Biograph 64 PET/CT (Healthcare, Knoxville, TN, USA) nach einem EANM EARL Protokoll aufgenommen. Alle Patienten fasteten vor der Bildgebung sechs Stunden, bevor 18-Fluordesoxyglucose mit Gewichts Anpassung (~ 5 MBq/kg Körpergewicht, es ergab sich ein Bereich von 350-480 MBq 18F-FDG) intravenös injiziert wurde. Nach 60 Minuten wurden die Scans in einer liegenden Bettposition durchgeführt. Zur Schwächungskorrektur wurde ein „low-dose“ Ganzkörper-CT-Scan, also eine Aufnahme mit niedriger Strahlenbelastung, von der Schädelbasis bis zum proximalen Oberschenkel aufgenommen. Bei Bedarf wurde eine diagnostische CT mit Kontrastmittel durchgeführt, soweit keine Kontraindikation für das jodhaltige Kontrastmittel bestand.

Jeder Patient erhielt einen Ganzkörper-PET-Scan in „step-and-shoot“ Technik mit 1,5 Minuten pro Bettposition (Biograph 64). Diese Technik beschreibt eine schrittweise Bewegung des Scanners um jeweils 10 - 15 cm entlang des Patienten, wobei bei jedem Schritt eine Aufnahme gemacht wird. Ab 10/2016 wurde der Scan mit einer kontinuierlichen Bettbewegung mit 1,5 bis 2,0 mm/s durchgeführt (mCT). Hierbei wurde ein „ordered-subsets expectation maximization“ Algorithmus (vier Iterationen, acht Subsets) und ein 5 mm Gauß-Filter für die PET-Rekonstruktion verwendet.

Alle 18F-FDG PET/CT Bilder wurden individuell und verblindet von der Art der Therapie und ihrem Behandlungserfolg von einem Facharzt für Nuklearmedizin mit über 10 Jahren PET/CT-Erfahrung und 5 Jahren PET-Erfahrung bei Patienten, die mit Immuntherapie therapiert wurden, an einem SIEMENS Syngo Arbeitsplatz (SIEMENS Healthcare, Erlangen, Deutschland) beurteilt. Ein Facharzt für Radiologie mit über 20 Jahren Erfahrung in der Computertomographie befundete alle CT-Bilder und interpretierte sie nach RECIST 1.1. Ein Konsensus konnte bei allen Fällen erreicht werden.

Für jeden Patienten der Kohorte wurde das für die Immuntherapie am relevantesten anzusehende Therapieintervall bestimmt. Dabei wurde jeweils der erste Abschnitt zwischen zwei PET/CTs gewählt, an dem der Patient eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten hatte. Hatte ein Patient im Beobachtungszeitraum mehrere verschiedene Immuntherapeutika erhalten, wurde jenes Therapieintervall gewählt, welches die Therapie mit den höchsten Ansprechraten darstellte. Konkret wurde die Immunkombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab oder Pembrolizumab einer Monotherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab, und diese wiederum einer Monotherapie mit Ipilimumab vorgezogen (Larkin et al., 2015; Postow et al., 2015; Robert et al., 2015b; Weber et al., 2017b). Dieses Intervall diente jeweils als Referenz für das Therapieansprechen und die Tumorumfänge vor und nach Immuntherapie. Falls ein weiteres PET/CT vorlag, wurde noch ein weiteres Intervall unmittelbar vor dem jeweiligen Therapieabschnitt untersucht, der als Baseline ohne die jeweilige Immuntherapie galt und zur Bestimmung des Tumorprogresses vor Therapie herangezogen wurde.

Für diese drei Zeitpunkte wurden die jeweiligen PET/CT-Scans mithilfe der Software Metavol (Hokkaido University, Sapporo, Japan) analysiert (Hirata et

al., 2014). Zunächst wurde für diese Analyse ein sphärisches volume of interest (VOI) im rechten Leberlappen platziert. Aus diesem VOI konnte semi-automatisch der mittlere SUV (SUVmean) der Leber in Übereinstimmung mit den PERCIST Kriterien bestimmt werden, was für die metabolische Unterscheidung verschiedener Läsionen als guter Referenzwert dient (Hirata et al., 2014; O et al., 2016; Wahl et al., 2009). In den Fällen, in welchen die semi-automatische Erkennung des SUVmean der Leber zum Beispiel aufgrund einer disseminierten Metastasierung in der Leber nicht durchführbar war, wurde manuell nach der gleichen Methode der SUVmean bestimmt. Anhand dieses Wertes wurden dann die einzelnen Manifestationen der Melanommetastasen in der Ganzkörperaufnahme nach PERCIST Kriterien markiert (O et al., 2016; Wahl et al., 2009). Dabei erfolgte stets ein Abgleich mit Vorbefunden und den entsprechenden CT-Bildern. Die Metastasen des Melanoms zeigten sich meist gut abgrenzbar, da sie durch ihre hohe metabolische Aktivität auch eine starke ¹⁸F-FDG Speicherung aufweisen. Eine Einschränkung dieser Messmethode war jedoch, dass die Aktivität beziehungsweise das Volumen möglicher Hirnmetastasen nicht berücksichtigt werden konnte, da das Gehirn mit seiner hohen FDG-Speicherung keine genaue Abgrenzung zum Tumorgewebe zulässt, auch wenn cerebrale Metastasen teilweise auch in der PET zu erkennen waren. Ein Monitoring der cerebralen Metastasen wäre allerdings sowieso erschwert gewesen, da diese häufig schnell einer Behandlung durch Strahlentherapie oder durch neurochirurgische Resektion zugeführt wurden, und somit nicht gleichmäßig im PET/CT Follow-up zu beurteilen gewesen wären.

Die Messungen wurden von einem Facharzt für Nuklearmedizin mit langjähriger Erfahrung in der Befundung von metastasierten Melanomen und ihrer Behandlung mit Immuntherapie zur Qualitätskontrolle stichprobenartig wiederholt und verglichen, wobei bei methodenbedingter Abweichung stets vergleichbare Werte beobachtet wurden.

Mithilfe der beschriebenen Methodik wurde für jeden therapielevanten Zeitpunkt in der PET/CT das metabolische Tumervolumen (MTV), der maximale SUV (SUVmax) und die „total lesion glycolysis“ (TLG) der einzelnen Läsionen bestimmt. Aus diesen Einzeldaten wurde für den jeweiligen Patienten das Ganzkörper-MTV und Ganzkörper-TLG als Summe der Einzelwerte der

Läsionen bestimmt. Diese über den ganzen Körper summierten Werte wurden im Folgenden als MTV und TLG bezeichnet und in allen weiteren statistischen Auswertungen verwendet. Als SUVmax wurde in der weiteren Analyse immer der größte ermittelte Wert aller Läsionen eines Patienten eingesetzt. Metabolische Parameter wurden zur Bestimmung der Tumorlast ausgewählt, da diese eine Aussage über die metabolische Aktivität der Metastasen zulassen und damit auch eine Beurteilung ihrer Vitalität ermöglichen. Makroskopisch sichtbare Bereiche einer Metastase sind mitunter teilweise durch die Therapie oder mangelnde Vaskularisierung nicht mehr vital, diese Bereiche konnten daher aus der Messung des Tumorumfanges ausgeschlossen werden. Des Weiteren zeichnet sich die hier verwendete Methodik wie in Kapitel 1.2 beschrieben durch eine hohe Sensitivität bei der Detektion von unter anderem sehr kleinen Metastasen aus und erleichtert die Abgrenzung vom umliegenden Gewebe (Xing et al., 2011).

Weiterhin wurden Verteilungsmuster der Metastasierung und das Auftreten von Metastasen in einzelnen Organsystemen bestimmt. Die Klassifizierung beruhte immer auf der Metastasierung vor Beginn der Immuntherapie im untersuchten Intervall. Es wurde in cerebrale, pulmonale, hepatische, abdominale, lymphogene, ossäre und muskulo-(sub)kutane Metastasen (Weichteilmetastasen) unterteilt. Somit ergaben sich sieben mögliche betroffene Organsysteme, die im Folgenden analysiert wurden. Zudem wurde beurteilt, ob die Patienten jemals eine cerebrale Metastasierung zeigten, da klinisch ein Zusammenhang dieser Metastasierung mit dem Ansprechen auf Immuntherapie und dem Gesamtüberleben vermutet wurde.

Schließlich wurde das Ansprechen auf Immuntherapie durch einen Vergleich des Ganzkörper-MTV vor und nach dem entsprechenden Therapieintervall evaluiert. Ansprechen wurde als Vollremission (complete response), Reduktion des metabolischen Tumorumfanges nach Therapie auf unter 30 % (partial response) oder als stabiles metabolisches Tumorumfang definiert. Als stabile Erkrankung (stable disease) galt ein Verlauf, wenn weder partielles oder komplettes Ansprechen noch eine fortschreitende Erkrankung beobachtet wurde. Eine progrediente Erkrankung (progressive disease) war durch eine Zunahme des Tumorumfanges um mindestens 60 % definiert. Diese Einteilung erfolgte in Anlehnung an die in RECIST, irRC, irRECIST, iRECIST, imRECIST

oder PERCIST beschriebenen Klassifikationssysteme (Bohnsack et al., 2014; Eisenhauer et al., 2009; Hodi et al., 2018a; Hoos et al., 2007; Seymour et al., 2017; Wahl et al., 2009; Wolchok et al., 2009). Eben genannte Klassifikationen waren jedoch für die Untersuchung des metastasierten Melanoms in der aktuellen Studienpopulation nicht geeignet. Zunächst wurden hier metabolische Tumorumfänge gemessen, während viele Klassifizierungssysteme die Durchmesser der computertomographisch bestimmten Läsionen bewerten. Darüber hinaus waren die genannten Bewertungsrichtlinien aufgrund der in vielen Fällen multiplen Metastasierung in der Studienpopulation nicht praktikabel. PERCIST 1.0 beispielsweise, welches als Kriterium eines metabolischen Ansprechens in der PET/CT verwendet werden kann, wählt eine Leitläsion und bis zu fünf Läsionen insgesamt zur Messung. Dies ist für viele Tumoren wie das metastasierte Mammakarzinom, Sarkom oder Lymphom prognostisch ausreichend (O & Wahl, 2018; Wahl et al., 2009). Laufend werden weitere Klassifikationssysteme etabliert wie beispielsweise PERCIMT, welche die Anzahl der FDG-aviden Läsionen zur Beurteilung des Therapieansprechens heranziehen (Anwar et al., 2018; Dimitrakopoulou-Strauss, 2019; Sachpekidis et al., 2021). In der aktuellen Untersuchung soll allerdings unter anderem der prognostische Wert des gesamten Tumorumfanges unter Immuntherapie untersucht werden. Darüber hinaus war es entscheidend für die Beantwortung der Fragestellungen die einzelnen betroffenen Organsysteme in gleicher Weise beurteilen zu können. Daher wurde die beschriebene Klassifikation gewählt, um somit größtmögliche Objektivität ohne die Auswahl einzelner Leitläsionen zu erreichen (Eisenhauer et al., 2009; Nakamoto et al., 2020).

2.4 Statistische Analyse

In der statistischen Auswertung wurde für alle Analysen SPSS Version 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden als Median mit Interquartilsabstand (IQR) oder Mittelwert mit Standardabweichung (SD) angegeben. Kategoriale Variablen sind zu Prozentzahlen aufsummiert. Überlebenszeiten sind als Median mit 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) und, falls dieser nicht erreicht wurde, als geschätzter Mittelwert mit 95 % Konfidenzintervall angegeben. Alle p-Werte beruhen auf zweiseitigen Hypothesen. $P < 0,05$ wurde als Signifikanzniveau festgelegt.

Für den Vergleich des metabolischen Tumolvolumens der Patienten vor und nach Immuntherapie wurde der Wilcoxon-Test angewendet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um Unterschiede zwischen zwei Gruppen zu finden, wie zum Beispiel die Änderung des Tumolvolumens unter Therapie bei Patienten mit cerebralen Metastasen im Vergleich zu Patienten, die keine cerebrale Metastasierung zeigten. Bei ungleichen Varianzen wurde der Welch-Test angewendet. Bei Vergleichen von mehr als zwei Gruppen wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit entsprechenden post-hoc Tests eingesetzt. Zur Regressionsanalyse des metabolischen Tumolvolumens vor der Immuntherapie und dem Auftreten cerebraler Metastasen sowie dem Therapieansprechen wurde die binär logistische Regression verwendet.

Zum Vergleich kategorial skalierten Größen wurden Kreuztabellen erstellt und Unterschiede mithilfe des Chi-Quadrat-Test nach Pearson untersucht.

Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet um Assoziationen zwischen Metastasierungsmuster und krankheitsspezifischem Überleben sowie progressionsfreiem Überleben zu finden. Unterschiede in den Kaplan-Meier-Kurven wurden mit dem Log-Rank-Test (Mantel-Cox-Test) geprüft. Die Assoziation von klinischen Faktoren wie den Metastasierungsmustern und dem krankheitsspezifischen Überleben wurde mit der Cox-Regression univariat analysiert und als Hazard-Ratio dargestellt. Faktoren mit $p < 0,05$ im Likelihood-Ratio-Test galten als signifikant. 3- und 5-Jahres-Überleben wurden als Überlebensraten angegeben und die Odds-Ratios bestimmt.

3. Resultate

3.1 Patientencharakteristik

Insgesamt wurden in diese Studie 93 Patienten eingeschlossen (siehe Kapitel 2.2, sowie Abbildung 4). Dabei lag das mediane Alter bei Therapiebeginn mit dem Checkpoint-Inhibitor bei 61 Jahren mit einer Spanne von 29 bis 88 Jahren, der Interquartilsabstand lag bei 22 Jahren (siehe Tabelle 3). Von den 93 Patienten waren 57 männlich (61,3 %) und 36 weiblich. Der Primarius wurde bei 23 Patienten (24,7 %) am Körperstamm exklusive des Kopfes verzeichnet, bei 39 (41,9 %) an Kopf oder Extremitäten, bei 7 Patienten (7,5 %) an Schleimhäuten oder an der Aderhaut, beim Rest der Patienten konnte kein Primarius identifiziert werden, was daher als okkult gewertet wurde (25,8 %).

Bei 90 Patienten wurde der BRAF600 Status als Parameter für das Ansprechen einer BRAF-Inhibitor Therapie bestimmt, hier waren insgesamt 32 Patienten (34,4 %) positiv.

27 Patienten (29,0 %) erhielten Ipilimumab Monotherapie im für diese Studie relevanten Therapieabschnitt, 31 (33,3 %) PD-1 Inhibitor Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab als Monotherapie und 35 (37,6 %) Kombinationstherapie mit Ipilimumab gleichzeitig zu Nivolumab oder seltener Pembrolizumab. 32 Patienten (34,4 %) hatten vor dieser Therapie bereits andere Immuntherapie erhalten, meist aufgrund eines Wechsels auf eine aggressivere Therapie wie die Kombinationstherapie zum Beispiel zur Therapieeskalation.

Die evaluierten PET/CTs wurden jeweils so gewählt, dass sie möglichst kurz vor dem Beginn beziehungsweise nach dem Ende des für diese Studie relevanten Therapieintervalls lagen. Der Scan vor Immuntherapie lag im Median 28 Tage (IQR 28 Tage) vor Therapiebeginn, der Follow-up Scan 93 Tage (IQR 58 Tage) nach Beginn mit der Immuntherapie. Die mediane Dauer zwischen den PET/CTs lag bei 119 Tagen (IQR 77 Tage). Der gesamte Beobachtungszeitraum vom ersten PET/CT bis zur letzten Vorstellung betrug im Median 34 Monate (IQR 38 Monate).

Resultate

Das metabolische Tumolvolumen gemessen im PET/CT unmittelbar vor der Immuntherapie lag bei einem Median von 17 ml (IQR 87 ml), der SUVmax war hier 17,7 (IQR 18,2).

36 Patienten (38,7 %) zeigten jemals im Therapieverlauf cerebrale Filiae, jedoch wurden diese oft anderen Therapieformen neben der Immuntherapie wie Radiotherapie oder chirurgischer Resektion zugeführt und waren daher in dieser Form im relevanten Therapieintervall mit Immuntherapie nicht immer vorhanden beziehungsweise traten auch erst zu einem späteren Zeitpunkt auf.

Merkmal	Wert
Patienten, n	93
Alter bei Therapiebeginn [Jahre], Median (IQR)	61 (22)
Männliches Geschlecht, n (%)	57 (61,3 %)
Primarius, n (%)	
Körperstamm (ohne Kopf)	23 (24,7 %)
Extremitäten (mit Kopf)	39 (41,9 %)
Schleimhaut (mit Aderhaut)	7 (7,5 %)
Okkult	24 (25,8 %)
BRAF600 Status positiv, n (%)	32 (34,4 %)
Art der Immuntherapie, n (%)	
Ipilimumab	27 (29,0 %)
Nivolumab oder Pembrolizumab	31 (33,3 %)
Kombinationstherapie	35 (37,6 %)
Vorthherapie mit anderem Checkpoint-Inhibitor, n (%)	32 (34,4 %)
Abstand zwischen PET/CTs [Tage], Median (IQR)	119 (77)
MTV vor Immuntherapie [ml], Median (IQR)	17 (87)
SUVmax vor Immuntherapie, Median (IQR)	17,7 (18,2)
Auftreten von cerebralen Metastasen im Verlauf, n (%)	36 (38,7 %)

Tabelle 3: Patientencharakteristik

3.2 Patientenbeispiele

In Abbildung 5 wurden sieben repräsentative Patientenfälle mit verschiedenen Metastasierungsmustern dargestellt. Die Abbildung zeigt von links nach rechts eine Metastasierung mit einem bis sieben betroffenen Organsystemen (a - g). Abgebildet sind exemplarisch coronare Schnittbilder des 18F-FDG PET-Scans.

Dieser wurde jeweils als Staging-Scan vor dem untersuchten Therapieintervall mit Immuntherapie generiert.

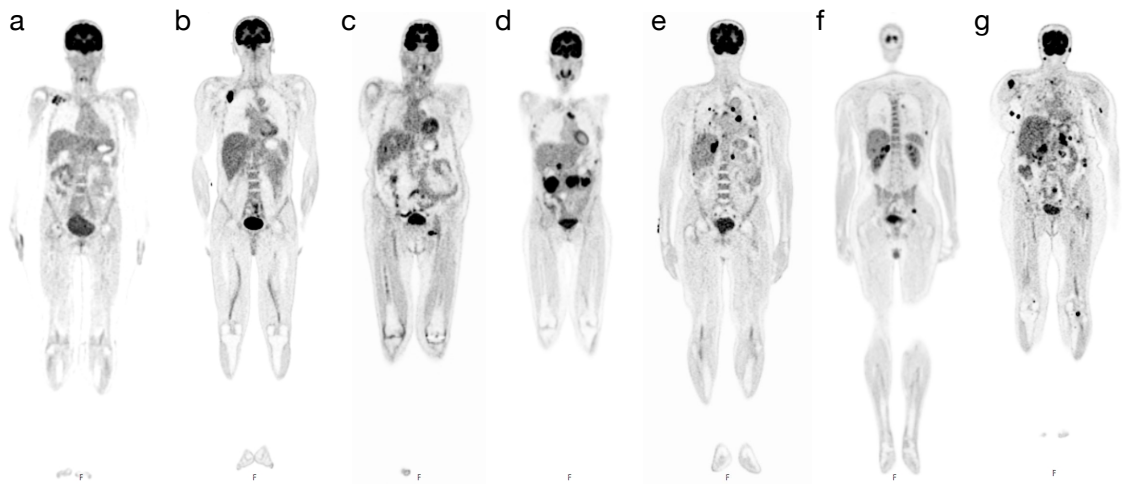


Abbildung 5: Coronare PET-Schnittbilder beispielhafter Patientenfälle mit unterschiedlichen Metastasierungsmustern

Abbildung 5 (a) zeigt eine 54-jährige Patientin mit intensiver 18F-FDG Aufnahme rechts retropektoral sowie geringer im Bereich des Kieferwinkels vor Therapie mit Nivolumab. Diese entsprach einer Lymphknotenmetastasierung. Daneben (b) ist der Fall eines 49-jährigen männlichen Patienten mit 18F-FDG Aufnahme im Bereich der zweiten Rippe rechtsseitig dargestellt, welche einer ossären Metastasierung entsprach. Weiterhin lagen auch noch Lymphknotenmetastasen im Kopf-Nacken Bereich vor, welche mit der kleinen 18F-FDG Aufnahme im rechten Halsbereich zu korrelieren sind. Eine 85-jährige Patientin (c) präsentierte sich mit einer Metastasierung in die hilären und mediastinalen Lymphknoten, sowie auch mit bipulmonalen und hepatischen Metastasen. Darüber hinaus war auch eine Metastasierung in inguinale Lymphknoten zu erkennen, bevor eine Therapie mit Ipilimumab begonnen wurde. Eine 49-jährige Patientin (d) zeigte eine massive intraperitoneale Tumormasse. Des Weiteren konnten auch subkutane Metastasen im Thoraxbereich sowie hepatische und hiläre Metastasen detektiert werden. Ein 65-jähriger männlicher Patient (e) präsentierte sich mit einer intensiven 18F-FDG Aufnahme, welche mit Lungenmetastasen vereinbar war. Zusätzlich lag eine hepatische, intraperitoneale, ossäre und lymphoide Metastasierung vor, bevor eine kombinierte Immuntherapie begonnen wurde. Daneben ist der Fall

eines 45-jährigen Patienten abgebildet (f), welcher anschließend eine Therapie mit Pembrolizumab erhielt. Hier zeigte sich eine Metastasierung in multiple Lymphknoten (exemplarisch abgebildet ist in dieser Schnittführung die 18F-FDG Aufnahme rechts inguinal), das Weichgewebe, in die Lunge und die Leber, in beide Nebennieren sowie ins Peritoneum. Darüber hinaus war auch eine cerebrale Metastasierung bekannt. Und schließlich ist der Fall einer 71-jährigen Patientin dargestellt (g), die eine Metastasierung in alle sieben in dieser Studie abgegrenzten Organsysteme zeigte. Diese zeigten sich regredient nach Behandlung mit kombinierter Immuntherapie.

3.3 Korrelation der Ergebnisse aus der PET mit klinischen Faktoren

Kommen wir zu den Ergebnissen der statistischen Analyse von klinischen Parametern, insbesondere dem Überleben und dem Therapieansprechen gemessen in der PET/CT. Über die ganze Kohorte gesehen zeigte sich vor Immuntherapie ein medianes metabolisches Tumolvolumen von 17 ml (IQR 87 ml) und ein medianer SUVmax von 17,7 (IQR 18,2), die TLG lag im Median bei 95,4 (IQR 68,6). Nach dem relevanten Immuntherapieintervall zeigte sich ein MTV von 8 ml (IQR 145 ml) und ein medianer SUVmax von 11,2 (IQR 23,0), die mediane TLG lag bei 35,5 (IQR 863). Die Änderung des MTV ist als Boxplot in Abbildung 6 graphisch dargestellt.

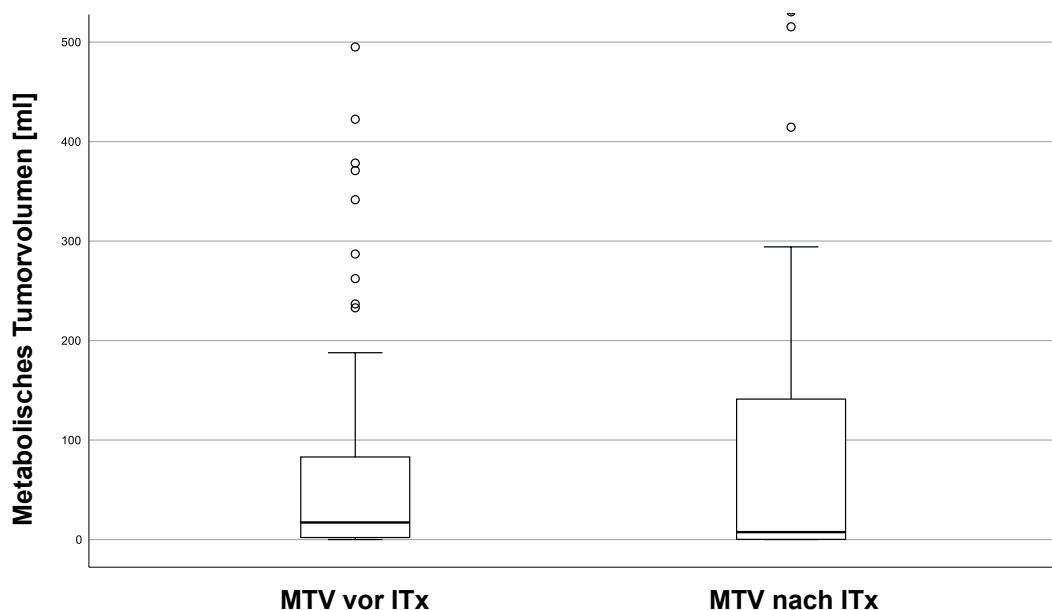


Abbildung 6: Boxplot des metabolischen Tumolvolumens vor und nach dem betrachteten Therapieintervall

Resultate

Im Median zeigte keine Veränderung des metabolischen Tumolvolumens (IQR 53 ml), im Durchschnitt sogar eine Zunahme des MTV um 117 ml (SD 460 ml). Der SUVmax zeigte eine mediane Abnahme von 4,1 (IQR 16,0). Relativ fand sich im Median eine Abnahme auf 81 % und im Mittel eine Zunahme auf 388 % der metabolischen Tumorlast nach Immuntherapie. Im statistischen Test ergab sich keine signifikante Änderung des metabolischen Tumolvolumens ($p = 0,203$).

Insgesamt zeigte sich ein Ansprechen auf die Immuntherapie bei 58 Patienten (62,4 %). Die übrigen 35 Patienten (37,6 %) zeigten einen Tumorprogress um mehr als 60 % (progrediente Erkrankung). 20 Patienten (21,5 %) zeigten ein Teilansprechen und 22 Patienten (23,6 %) eine stabile Erkrankung. Eine Vollremission gemessen am MTV, also eine vollständige Remission der metabolischen Tumormasse, zeigte sich bei 16 Patienten (17,2 %). Die Änderung des SUVmax über das Therapieintervall zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Ansprechen ($p < 0,001$). Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen SUVmax vor Immuntherapie und dem Ansprechen festgestellt werden ($p = 0,826$), und der SUVmax lässt sich somit nicht als prognostischer Faktor vermuten. Daher wird im Folgenden nur noch die Änderung des metabolischen Tumolvolumens und das Ansprechen betrachtet werden.

Das progressionsfreie Überleben (PFS), das heißt der Zeitraum ohne Tumorprogress, lag im Median bei 517 Tagen (95 % CI 242 - 792 Tage), der Mittelwert bei 1149 Tagen (95 % CI 892 - 1406 Tage). Der Median des krankheitsspezifischen Überlebens (DSS) wurde nicht erreicht, der Mittelwert wurde auf 58,0 Monate (95 % CI 49,8 - 66,2 Monate) geschätzt.

Das 3-Jahres-Überleben erreichten in der Studienpopulation 31 der 64 beurteilbaren Patienten, was einem Anteil von 48,4 % entspricht. Das 5-Jahres-Überleben wurde von 9 Patienten bei einer Gesamtzahl von 44 Patienten erreicht (20,5 %).

3.3.1 Therapieansprechen bei verschiedenen Metastasierungsmustern

Im Folgenden wurden die Subgruppen der Metastasierungsmuster jeweils mit dem Rest der Kohorte verglichen. Es wurde jeweils die Art der Metastasierung zum Zeitpunkt der PET/CT vor dem relevanten Immuntherapieintervall

Resultate

betrachtet und den sieben Gruppen cerebral, pulmonal, hepatisch, lymphogen, ossär, abdominell und muskulo-(sub)kutan zugeordnet. Dabei ist zu beachten, dass viele Patienten auch mehr als einer Gruppe zugeordnet wurden, da sie Metastasen in mehreren Organen entwickelt hatten. In der untersuchten Kohorte trat eine cerebrale, pulmonale, hepatische, lymphogene, ossäre, abdominelle und muskulo-(sub)kutane Metastasierung in 19,4 %, 45,2 %, 24,7 %, 73,1 %, 29,0 %, 23,7 % und 48,4 % der Fälle auf.

Das Therapieansprechen wurde für alle Subgruppen nach Organsystemen jeweils mit der Gruppe ohne die betreffende Metastasierung verglichen. Die Ansprechraten sowie die mittlere Änderung des metabolischen Tumolvolumens sind in Tabelle 4 und Tabelle 5 zusammengefasst. Es zeigte sich in keiner der Subgruppen ein signifikant unterschiedliches Ansprechen im Vergleich zur übrigen Kohorte, jedoch wurden Trends zu schlechterem Ansprechen bei hepatischer und ossärer Metastasierung festgestellt. In Bezug auf die Änderung des metabolischen Tumolvolumens fand sich in allen Subgruppen im Mittelwert eine Zunahme des MTV. Erneut zeigte sich in der Gruppe mit ossärer Metastasierung ein Trend zu einem größeren absoluten wie relativen Volumenprogress. Betrachtet man hier nur die Patienten mit fortschreitender Erkrankung, wird der Unterschied noch klarer sichtbar: Die MTV-Zunahme betrug 585 ml gegenüber 211 ml ($p = 0,002$). Zusätzlich wurde auch das Tumolvolumen vor Beginn der Immuntherapie für die Subgruppen verglichen. Hier ergab sich ein signifikant höheres MTV bei Patienten mit hepatischen (284 ml (SD 407 ml) gegenüber 59 ml (SD 133 ml), $p < 0,001$) und ossären (242 ml (SD 382 ml) versus 63 ml (SD 143 ml), $p < 0,001$) Metastasen.

Art der Metastasierung	n	Ansprechen, n (%)	vs. (%)	p-Wert
cerebral	18	14 (77,8 %)	58,6 %	0,133
pulmonal	42	25 (59,5 %)	64,7 %	0,608
hepatisch	23	11 (47,8 %)	67,1 %	0,097
lymphatisch	68	43 (63,2 %)	60,0 %	0,631
ossär	27	13 (48,1 %)	68,2 %	0,070
abdominell	22	15 (68,2 %)	60,6 %	0,519
muskulo-(sub)kutan	45	28 (62,2 %)	62,5 %	0,978

Tabelle 4: Metastasierungsmuster und Ansprechen

Art der Metastasierung	Δ MTV [ml]	SD [ml]	vs. [ml]	p-Wert
cerebral	58	268	131	0,704
pulmonal	193	622	54	0,473
hepatisch	237	607	78	0,329
lymphatisch	131	490	79	0,706
ossär	251	630	62	0,104
abdominell	179	620	98	0,280
muskulo-(sub)kutan	101	435	132	0,948

Tabelle 5: Metastasierungsmuster und Änderung des MTV

Nun wurde das mediane PFS und das mittlere DSS für die verschiedenen Metastasierungsmuster bestimmt. Diese sind in Tabelle 6 und 7 dargestellt. Es wurde ein signifikant kürzeres PFS bei ossärer Metastasierung festgestellt. Des Weiteren fand sich für diese Gruppe auch ein signifikant kürzeres DSS mit 39,9 gegenüber 64,7 Monaten ($p = 0,001$). Ebenfalls war bei hepatischer Metastasierung ein signifikant kürzeres DSS zu beobachten, welches sich jedoch nur geringfügig im Mittelwert unterschied (44,6 Monate gegenüber 48,3 Monate, $p = 0,024$). Einzig bei lymphatischer Metastasierung zeigte sich ein Trend zu längerem DSS im Vergleich zur Gruppe ohne diese Metastasierung.

Art der Metastasierung	PFS (95 % CI) [Tage]	vs. [Tage]	p-Wert
cerebral	682 (76 - 1288)	503	0,741
pulmonal	517 (93 - 941)	554	0,882
hepatisch	301 (0 - 859)	554	0,435
lymphatisch	554 (221 - 887)	517	0,684
ossär	155 (92 - 218)	755	0,010
abdominell	682 (438 - 926)	392	0,436
muskulo-(sub)kutan	399 (140 - 658)	846	0,160

Tabelle 6: Metastasierungsmuster und medianes PFS

Art der Metastasierung	DSS (95 % CI) [Monate]	vs. [Monate]	p-Wert
cerebral	39,7 (25,9 - 53,5)	59,7	0,410
pulmonal	51,2 (38,9 - 63,5)	63,2	0,138
hepatisch	44,6 (28,4 - 60,8)	48,3	0,024
lymphatisch	58,3 (48,7 - 68,0)	43,8	0,853
ossär	39,9 (24,8 - 55,0)	64,7	0,001
abdominell	53,5 (36,9 - 70,0)	59,0	0,537
muskulo-(sub)kutan	52,2 (40,2 - 64,2)	62,8	0,242

Tabelle 7: Metastasierungsmuster und mittleres DSS

In der Cox-Regression des DSS ergaben sich für die einzelnen Metastasierungsmuster die in Tabelle 8 zusammengefassten Hazard-Ratios.

Art der Metastasierung	Hazard-Ratio	95 % CI	p-Wert
cerebral	1,4	0,6 - 3,1	0,427
pulmonal	1,6	0,8 - 3,2	0,141
hepatisch	2,2	1,1 - 4,3	0,035
lymphatisch	0,9	0,4 - 1,9	0,854
ossär	2,9	1,5 - 5,7	0,003
abdominell	1,3	0,6 - 2,6	0,545
muskulo-(sub)kutan	1,5	0,8 - 2,9	0,243

Tabelle 8: Hazard-Ratios der Metastasierungsmuster

3.3.2 Therapieansprechen bei alleiniger Lymphknotenmetastasierung

Zusätzlich wurde auch eine Gruppe von Patienten untersucht, bei denen im relevanten Therapieintervall nur Lymphknotenmetastasen ohne weitere Tumormanifestationen aufgetreten waren, und der übrigen Studienpopulation gegenübergestellt. Diese 13 Patienten zeigten ein MTV von 20 ml (SD 43 ml) gegenüber 130 ml (SD 266 ml, $p = 0,030$) vor Immuntherapie. Die Ansprechrate lag bei 61,5 % im Vergleich zu 62,5 % ($p = 0,947$). Das MTV verringerte sich in der Gruppe mit nur LK-Metastasen um 5 ml (SD 43 ml, 125 %), während es sich in der Gruppe mit anderen betroffenen Organsystemen um 137 ml erhöhte (SD 494, 431 %, $p = 0,542$). Das mediane PFS wurde nicht erreicht bei 399 Tagen in der Kontrollgruppe ($p = 0,070$), das mittlere DSS lag bei 57,6 Monaten (95 % CI 50,9 - 64,3 Monate) gegenüber 54,4 Monaten ($p = 0,033$). In der Cox-Regression zeigten sich Hazard-Ratios von 0,4 ($p = 0,046$) und 0,2 ($p = 0,011$) für PFS und DSS.

3.3.3 Therapieansprechen bei cerebraler Metastasierung im Verlauf

Anschließend wurde die Hypothese untersucht, ob eine cerebrale Metastasierung im gesamten Erkrankungsverlauf, nicht nur vor dem bisher betrachteten Immuntherapieintervall, als prognostischer Faktor zu werten ist. In der Gesamtkohorte zeigten 36 Patienten jemals Hirnmetastasen. Die

Resultate

Ansprechrate lag hier bei 63,9 % gegenüber 61,4 % ohne cerebrale Filiae ($p = 0,810$). Die mittlere Zunahme des metabolischen Tumolvolumens war 208 ml (SD 642 ml), was einer Zunahme auf 708 % entsprach. Dem gegenüber stand eine MTV-Zunahme von 59 ml (SD 286 ml, $p = 0,583$). Dies entsprach einer relativen Zunahme auf 204 %. Das mediane PFS war in der Gruppe cerebral metastasierter Patienten 470 Tage (95 % CI 211 - 729 Tage) gegenüber 624 Tagen ohne cerebrale Metastasierung ($p = 0,529$). Das mittlere DSS lag bei 49,7 Monaten (95 % CI 35,8 - 63,5 Monate) und 62,9 Monaten ($p = 0,077$). Das progressionsfreie Überleben sowie das krankheitsspezifische Überleben wurden in Abbildung 7 und Abbildung 8 als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Hier lässt sich graphisch ein Unterschied im Überleben zwischen den Patienten mit und ohne cerebrale Metastasierung vermuten. Der Log-Rank-Test ergab jedoch weder für das PFS noch für das DSS einen signifikanten Überlebensvorteil, allerdings einen Trend hin zu kürzerem Überleben bei cerebraler Metastasierung. In der Cox-Regression zeigte sich eine Hazard-Ratio von 1,8 (95% CI 0,9 - 3,5, $p = 0,085$) für das DSS.

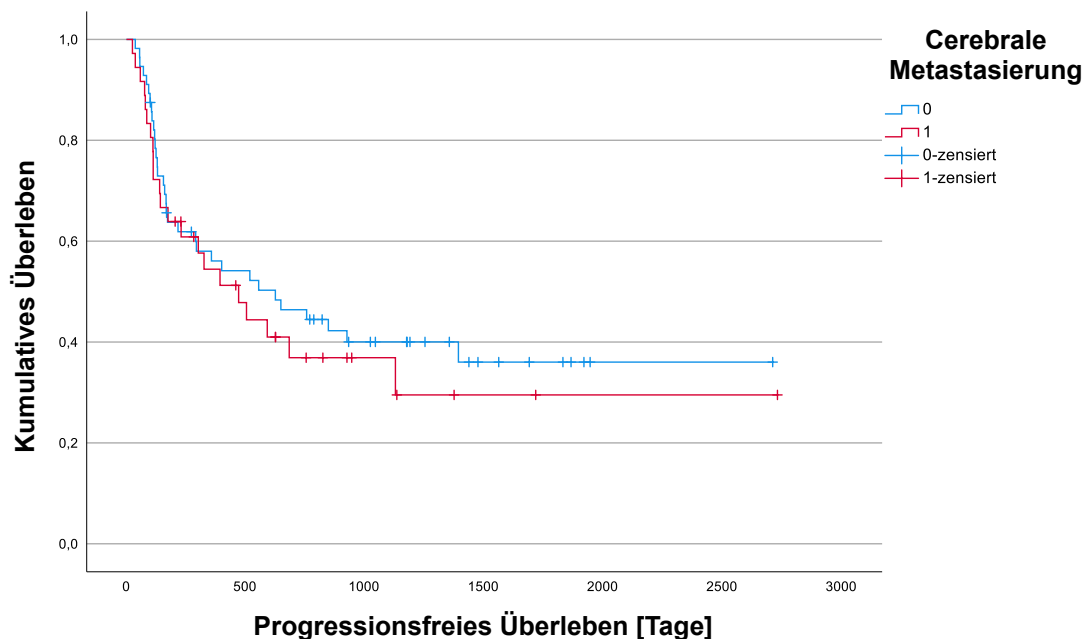


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens mit (1) und ohne (0) cerebraler Metastasierung im Verlauf der Krankheitsgeschichte (Berberich et al., 2023)

Resultate

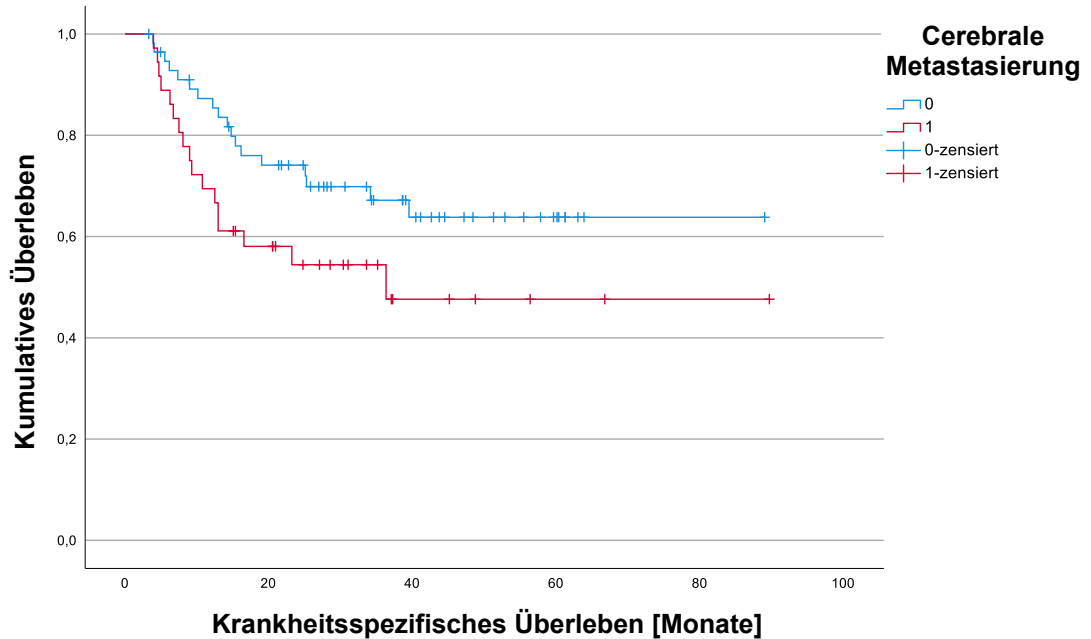


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsspezifischen Überlebens mit (1) und ohne (0) cerebrale Metastasierung im Verlauf der Krankheitsgeschichte (Berberich et al., 2023)

Das 3-Jahres-Überleben wurde bei 8 von 24 Patienten mit cerebraler Metastasierung erreicht, was einem Anteil von 33,3 % entspricht. In der übrigen Studienpopulation waren dies 57,5 % (Odds-Ratio 1,57, $p = 0,061$). Im 5-Jahres-Überleben wurde der Endpunkt von 2 der 19 Patienten erreicht (10,5 %). Dem gegenüber stand ein 5-Jahres-Überleben von 28,0 % ohne cerebrale Metastasierung (Odds-Ratio 1,24, $p = 0,155$).

Deutlicher wurde ein Gruppenunterschied erkennbar, wenn man allein die progredienten Erkrankungen betrachtete. Hier wurde eine absolute MTV-Zunahme von 691 ml (SD 789 ml) versus 184 ml (SD 372 ml, $p = 0,017$) beobachtet. Das mediane PFS lag bei 111 Tagen gegenüber 155 Tagen ($p = 0,120$), das mediane DSS bei 9,0 Monaten gegenüber 19,0 Monaten ($p = 0,019$).

Danach wurde überprüft, ob bei cerebraler Metastasierung grundsätzlich ein höheres metabolisches Tumolvolumen vor Immuntherapie vorliege, was ein möglicher Erklärungsansatz für einen Gruppenunterschied wäre. Es zeigte sich jedoch bei der Gruppe, die Hirnmetastasen entwickelte, vor Immuntherapie ein mittleres MTV von 118 ml gegenüber 112 ml. Im Mann-Whitney-U-Test lag kein signifikanter Unterschied vor ($p = 0,856$). Ebenfalls konnte in einer binär

Resultate

logistischen Regressionsanalyse kein Hinweis darauf gefunden werden, dass Patienten mit höherem MTV vor Immuntherapie eher eine Hirnmetastasierung im Verlauf aufwiesen (Odds-Ratio 1,00 mit $p = 0,913$).

Mit der Erkenntnis, dass das Auftreten cerebraler Metastasen vor oder im Therapieverlauf einen Einfluss auf das Ansprechen der Immuntherapie und das Gesamtüberleben hat, wurden die vorherigen statistischen Analysen zu den einzelnen Organsystemen wiederholt. Dabei konnten zuvor beschriebene Korrelationen bestätigt und teilweise erhärtet werden. Beispielsweise ist in Abbildung 9 das DSS in der Gruppe der aktiven cerebralen Metastasen im PET/CT vor Immuntherapie der Gruppe von Patienten gegenübergestellt, die niemals cerebrale Metastasen entwickelten. Das mittlere DSS lag in der Gruppe mit aktiven cerebralen Metastasen bei 39,7 Monaten gegenüber 62,9 Monaten ($p = 0,203$). Für Patienten mit Lebermetastasen hingegen ließ sich der Trend zum schlechteren Ansprechen nicht mehr nachweisen: Die Ansprechrate lag mit hepatischer Metastasierung bei 60,0 % gegenüber 61,7 % ($p = 0,920$). Das mittlere DSS betrug 49,7 Monate gegenüber 48,9 Monaten ohne Lebermetastasen ($p = 0,166$). Es traten aber keine neuen signifikanten Korrelationen auf. Daher werden die Analysen hier nicht im Einzelnen dargestellt.

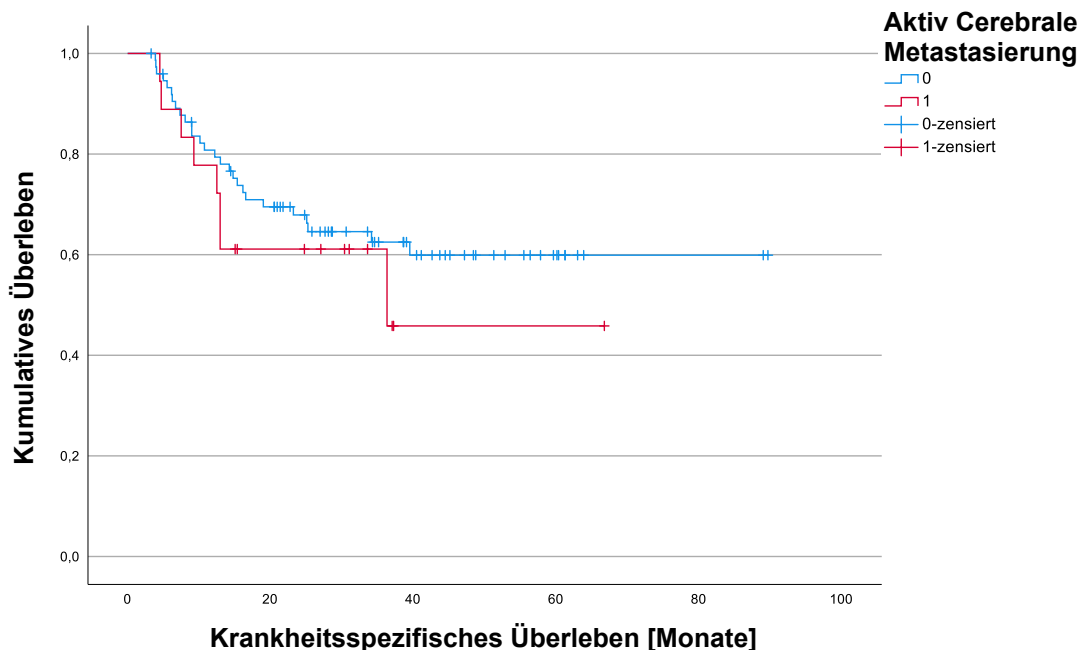


Abbildung 9: Kaplan-Maier-Kurve des krankheitsspezifischen Überlebens mit (1) und ohne (0) aktive cerebrale Metastasierung

3.3.4 Einfluss der Anzahl betroffener Organsysteme

In einer nächsten Analyse wurde die Anzahl betroffener Organsysteme, der gleichen Aufteilung in sieben Gruppen folgend, als Faktor für Therapieansprechen und Outcome untersucht. Tabelle 9 fasst Ansprechraten, mittlere MTV-Zunahme und mittleres MTV vor Beginn der Immuntherapie (MTV v. ITx) nach Anzahl betroffener Organsysteme zusammen.

Anzahl Organsysteme			Ansprechen (%)	ΔMTV [ml]	SD [ml]	MTV v. ITx [ml]	SD [ml]
1	n = 22	23,7 %	59,1 %	3	36	14	33
2	n = 30	32,3 %	70,0 %	193	565	61	116
3	n = 20	21,5 %	60,0 %	59	268	73	109
4	n = 9	9,7 %	66,7 %	27	340	259	328
5	n = 6	6,5 %	50,0 %	415	690	94	100
6	n = 5	5,4 %	40,0 %	504	933	719	637

Tabelle 9: Ansprechen und MTV nach Anzahl betroffener Organsysteme

Sieben betroffene Organsysteme fanden sich nur bei einem Patienten. Dieser zeigte ein positives Therapieansprechen, hatte eine MTV-Abnahme von 425 ml auf 26,0 % und vor Immuntherapie ein MTV von 574 ml. Das progressionsfreie Überleben war 682 Tage, das krankheitsspezifische Überleben wurde nicht erreicht.

Die Änderung des MTV zeigte über alle Gruppen keine Signifikanz, $F(6, 86) = 1,7$, $p = 0,132$. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied in der Höhe des MTV vor Immuntherapie zwischen den Gruppen, $F(6, 54) = 2,6$, $p = 0,028$. Abbildung 10 zeigt die Änderung des MTV bei unterschiedlicher Anzahl betroffener Organsysteme im Boxplot aufgetragen.

Resultate

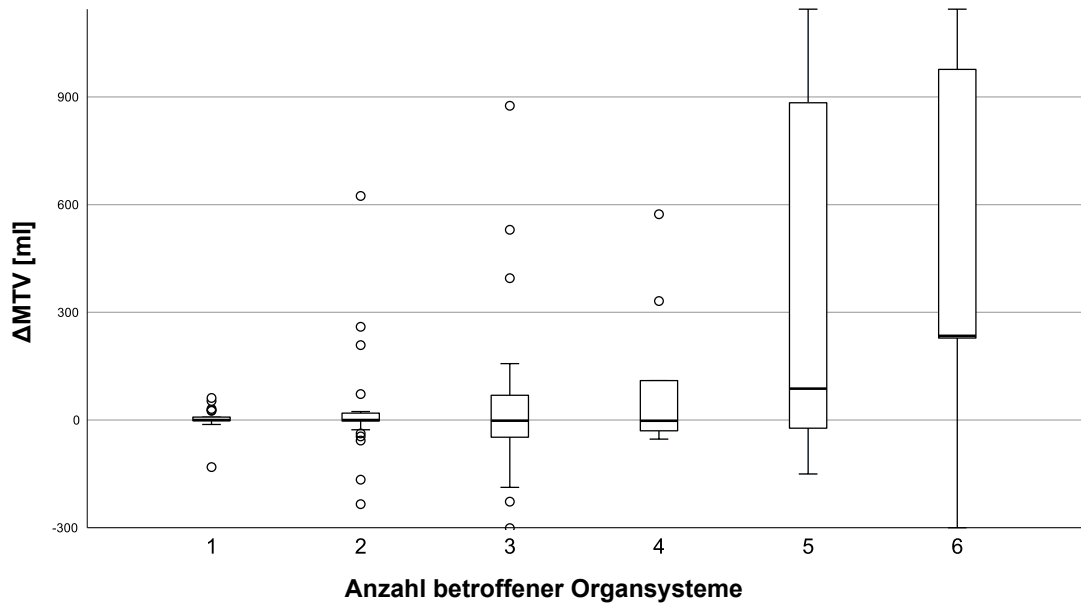


Abbildung 10: Boxplot der Änderung des metabolischen Tumolvolumens nach Anzahl der betroffenen Organsysteme (Berberich et al., 2023)

In Tabelle 10 sind das mediane PFS und das mittlere DSS der Patienten nach Anzahl betroffener Organsysteme gegenübergestellt.

Anzahl Organsysteme	PFS [Tage]	DSS (95 % CI) [Monate]
1 n = 22	846	58,9 (50,6 - 67,1)
2 n = 30	392	43,5 (34,3 - 52,7)
3 n = 20	174	40,5 (21,4 - 59,7)
4 n = 9	647	37,9 (21,4 - 54,4)
5 n = 6	101	63,3 (33,6 - 93,1)
6 n = 5	301	8,5 (5,8 - 11,2)

Tabelle 10: Überleben nach Anzahl der betroffenen Organsysteme

Im Log-Rank-Test zeigte sich kein Unterschied im PFS ($p = 0,777$), jedoch ein signifikanter Unterschied im DSS ($p < 0,001$). Im post-hoc Test war das DSS in der Subgruppe mit einem betroffenen Organsystem signifikant länger als bei drei, vier und sechs Organsystemen. Weiterhin lag das DSS bei sechs betroffenen Organsystemen auch signifikant über dem aller übrigen Subgruppen. In Abbildung 11 und Abbildung 12 wurden PFS und DSS nach der Anzahl betroffener Organsysteme als Boxplot aufgetragen.

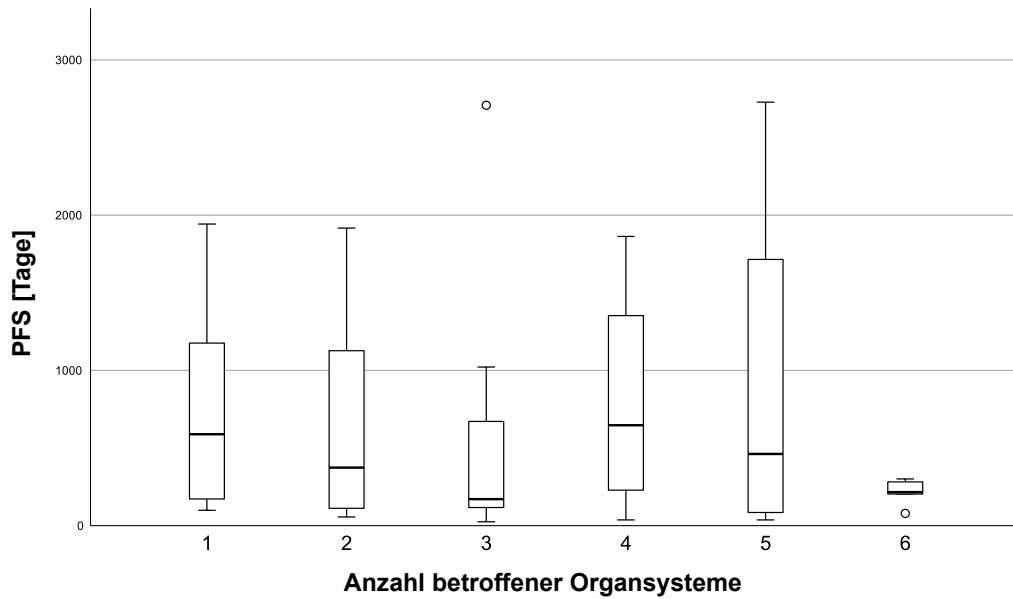


Abbildung 11: Boxplot des progressionsfreien Überlebens nach Anzahl der betroffenen Organsysteme (Berberich et al., 2023)

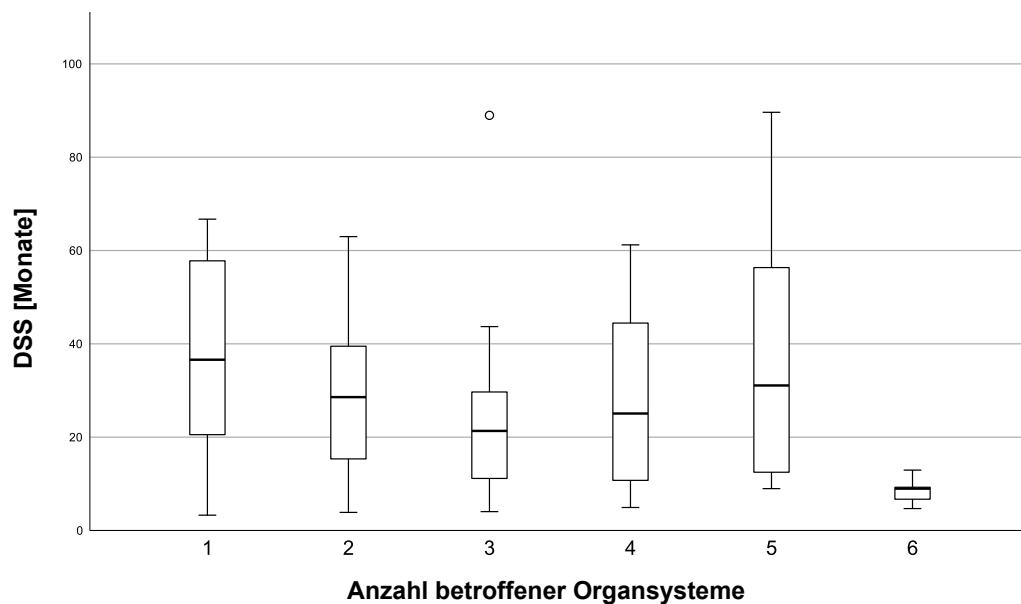


Abbildung 12: Boxplot des krankheitsspezifischen Überlebens nach Anzahl der betroffenen Organsysteme (Berberich et al., 2023)

Eine Komplettremission wurde bei Patienten mit nur einem betroffenen Organsystem in 22,7 %, bei mehr als einem betroffenen Organsystem in 15,5 % der Fälle beobachtet ($p = 0,432$). Die Ansprechrate über alle Gruppen ergab in der logistischen Regression ein Odds-Ratio von 1,08 ($p = 0,580$). Der Vergleich

des krankheitsspezifischen Überlebens zeigte eine Hazard-Ratio von 1,3 (95% CI 1,1 - 1,6, $p = 0,006$) und $F(6, 86) = 2,0$, $p = 0,078$.

Daraufhin wurde eine Gruppe von Patienten mit geringerer Anzahl betroffener Organsysteme (1 - 2) einer Gruppe mit höherer Anzahl (≥ 3) gegenübergestellt. Es zeigte sich eine Ansprechrate von 65,4 % gegenüber 58,5 % ($p = 0,499$) und eine Zunahme des MTV von 94 ml (SD 434 ml) in der ersten und 147 ml (SD 496 ml) in der zweiten Gruppe ($p = 0,856$). Für das PFS ergaben sich 624 gegen 470 Tage ($p = 0,252$) und ein DSS von 51,1 und 45,9 Monaten ($p = 0,012$). In der Cox-Regression zeigte sich hier eine Hazard-Ratio von 2,3 (95% CI 1,2 - 4,6, $p = 0,013$).

3.3.5 Einfluss des Orts des Primarius auf das Therapieansprechen

Nun wurde der Ort des Primarius mit dem Ansprechen auf Immuntherapie korreliert sowie mit dem progressionsfreien und krankheitsspezifischen Überleben in Zusammenhang gesetzt. Es sollte unter anderem die Hypothese überprüft werden, ob ein Primarius im Bereich der Schleimhäute prognostisch für ein schlechteres Outcome sei. Die Patienten mit einem Primarius im Bereich des Körperstammes zeigten ein Ansprechen auf Immuntherapie von 65,2 % und eine Zunahme des mittleren MTV von 126 ml (SD 471 ml, Median 0 ml) auf einen Wert von 218 % (Median 57 %) im Vergleich zum Vorbefund. Das mediane PFS und DSS wurden nicht erreicht, daher werden auch im Folgenden die Mittelwerte genannt. Diese waren bei 1467 Tagen und 58,2 Monaten. In der Gruppe von Patienten mit Primarius an den Extremitäten oder am Kopf lag das Therapieansprechen bei 61,5 %, die MTV-Zunahme war 72 ml (SD 402 ml, Median 0 ml) auf 322 % (Median 73 %), das PFS betrug 899 Tage und das DSS 46,1 Monate. Patienten mit einem Primarius im Bereich der Schleimhäute inklusive der Aderhaut zeigten eine Ansprechrate von 57,1 %, eine MTV-Zunahme von 70 ml (SD 291 ml, Median 7 ml) auf 308 % (Median 142 %). Das PFS lag bei 427 Tagen und das DSS bei 30,0 Monaten. Und schließlich betrug das Therapieansprechen bei Patienten mit okkultem Primarius 62,5 %, das MTV nahm im Mittel um 195 ml (SD 580 ml, Median -1 ml) auf 660 % (Median 96 %) zu, das PFS war 1079 Tage und das DSS 50,0 Monate. Diese Analyse des Ansprechens und des Überlebens wurde in Tabelle 11 zusammengefasst.

Ort des Primarius	Ansprechen [%]	ΔMTV [ml]	PFS [Tage]	DSS [Monate]
Körperstamm	65,2	0	1467	58,2
Extremitäten	61,5	0	899	46,1
Schleimhaut	57,1	7	427	30,0
Okkult	62,5	-1	1079	50,0

Tabelle 11: Ort des Primarius und Ansprechen / Überleben

ANOVA beziehungsweise Log-Rank-Test ergaben hier für keines der Merkmale einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit unterschiedlichem Primarius, wobei ein Trend zum schlechteren Ansprechen und Überleben in der Gruppe mit Primarius an den Schleimhäuten gegeben war. Auffällig war die Rate an Komplettremissionen unter Immuntherapie. Patienten mit Primarius am Körperstamm zeigten eine komplette Remission in 30,4 %, Patienten mit Primarius im Bereich der Schleimhäute nur in 14,3 % ($p = 0,398$).

3.3.6 Einfluss des MTV vor Immuntherapie auf das Therapieansprechen

Im Folgenden wurde der Einfluss des metabolischen Tumorumfanges vor Immuntherapie auf deren Ansprechen sowie auf das Überleben der Patienten untersucht. Für die Frage, ob ein höheres MTV vor Immuntherapie zu geringerem Ansprechen führe, ergab die binäre logistische Regression ein Odds-Ratio von 1,00 ($p = 0,826$).

Hiernach wurde die Studienpopulation nach dem MTV vor Immuntherapie in zwei Gruppen aufgeteilt mit einem Cut-off am Median des MTV (17 ml). Die Gruppe mit hohem MTV zeigte eine mittlere MTV-Zunahme von 229 ml (SD 631 ml) auf 548 % nach der Immuntherapie, die Gruppe mit niedrigem MTV von 3 ml (SD 11 ml, $p = 0,623$) auf 189 %. Das Ansprechen lag bei 56,5 % bei hohem MTV gegenüber 68,1 % bei niedrigem MTV ($p = 0,250$). Der Anteil von Komplettremissionen war bei geringerem MTV 27,7 % versus 6,5 % bei hohem MTV ($p = 0,007$). Das PFS betrug bei hohem MTV 229 Tage gegenüber 924 Tage bei geringerem MTV ($p = 0,040$), das DSS 43,2 Monate gegenüber 54,6 Monate ($p = 0,001$).

Danach wurde der Einfluss eines Progresses des MTV vor Immuntherapie auf Ansprechen und Outcome analysiert. Hierfür wurde die Differenz aus dem metabolischen Tumorumfang in der PET/CT unmittelbar vor Immuntherapie

und, wenn vorhanden, in der PET/CT wiederum vor dieser ermittelt und nach dem Mittelwert (37 ml) in zwei Gruppen unterteilt. Hierbei wurde bewusst nicht erneut der Median von hier 2 ml verwendet, da viele Werte nur knapp über diesem Median lagen und prozentual wie auch klinisch nicht der Gruppe mit Progress in diesem Intervall zugeordnet werden konnten. Für die Gruppe mit hohem Progress vor Immuntherapie (n = 15) ergab sich im Therapieintervall eine MTV-Zunahme von 153 ml (SD 529 ml) auf 339 % und einem Ansprechen bei 66,7 % der Patienten. Kein Patient erreichte in dieser Kohorte eine Komplettremission. Das PFS lag bei 160 Tagen und das DSS bei 22,3 Monaten. In der Gruppe mit niedrigerem Progress oder sogar Remission zeigte sich eine Zunahme des MTV von 90 ml (SD 326 ml, $p = 0,535$) auf 351 %, einer Ansprechrate von 58,7 % ($p = 0,583$) und einem Anteil von 21,7 % der Patienten, die eine Komplettremission erreichten ($p = 0,048$). Diese Gruppe hatte ein medianes PFS von 392 Tagen ($p = 0,012$) und ein mittleres DSS von 47,8 Monaten ($p = 0,008$).

3.3.7 Einfluss der Art der Immuntherapie auf das Therapieansprechen

Im Anschluss wurde die Frage behandelt, welchen Einfluss die Art der Immuntherapie auf das Therapieansprechen und das Outcome der Patienten hat. Zunächst wurde hierbei untersucht, ob Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten hatten, sich grundsätzlich durch ein höheres Starttumolvolumen von den Patienten mit Nivolumab oder Pembrolizumab als Monotherapie unterscheiden. Patienten mit Kombinationstherapie hatten ein MTV von 157 ml (SD 354 ml), die Monotherapie Patienten im Gegensatz dazu ein MTV von 76 ml (SD 127 ml, $p = 0,319$).

Daraufhin wurde ein Vergleich des Ansprechens unternommen. Unter Kombinationstherapie zeigte sich eine Ansprechrate von 65,7 %, unter Monotherapie mit einem PD-1 Inhibitor war jene 61,3 % ($p = 0,709$) und unter Monotherapie mit Ipilimumab 59,3 % ($p = 0,602$). Die mittlere Zunahme des MTV lag unter Kombinationstherapie bei 137 ml (SD 467 ml, Median -1 ml, 334 %), unter Monotherapie mit einem PD-1 Inhibitor dagegen bei 178 ml (SD 396 ml, Median 7 ml, 349 %, $p = 0,208$) und bei Monotherapie mit Ipilimumab bei 68 ml (SD 575 ml, Median -1 ml, 496 %, $p = 0,422$). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 356 Tage unter Kombinationstherapie

Resultate

gegenüber 392 Tagen unter PD-1 Therapie ($p = 0,929$) und 624 Tagen bei Ipilimumab ($p = 0,291$). Das mediane krankheitsspezifische Überleben wurde für Kombinationstherapie und Ipilimumab nicht erreicht, das mittlere DSS lag bei 38,6 Monaten, 42,7 Monaten (Median 39,5 Monate, $p = 0,653$) und 63,9 Monaten ($p = 0,311$). Alle Werte sind auch in Tabelle 12 dargestellt.

Art der Immuntherapie	Ansprechen [%]	ΔMTV [ml]	PFS [Tage]	DSS [Monate]
Ipilimumab	59,3	-1	624	63,9
Pembrolizumab oder Nivolumab	61,3	7	392	42,7
Kombinationstherapie	65,7	-1	356	38,6

Tabelle 12: Art der Immuntherapie und Ansprechen / Überleben

Wie bereits erläutert war die Immuntherapie im für diese Studie relevanten Therapieintervall in allen beschriebenen Analysen teilweise nicht die erste Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor, die ein Patient erhalten hatte. 32 Patienten (34,4 %) hatten eine solche Vortherapie erhalten. Im betrachteten Therapieintervall erhielten davon 11 Patienten eine Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab, 21 Patienten eine Kombinationstherapie. Um einen möglichen Einfluss einer Vortherapie mit einer anderen Form der Immuntherapie auszuschließen, wurden im Anschluss Subgruppen mit und ohne Vortherapie gegenübergestellt und danach alle statistischen Auswertungen mit der Subgruppe der Immuntherapie-naiven Patienten wiederholt. Hier zeigte sich ein mittleres metabolisches Tumolvolumen vor dem betrachteten Therapieintervall von 92 ml (SD 259 ml, Median 14 ml, IQR 56 ml) ohne eine frühere Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren, mit jener lag es bei 158 ml (SD 230 ml, Median 42 ml, IQR 252 ml, $p = 0,174$). Die Ansprechrate lag bei 60,7 % ohne und 65,6 % mit Vortherapie ($p = 0,638$). Eine Komplettremission wurde bei 11 (18,0 %) respektive 5 Patienten (15,6 %) beobachtet ($p = 0,770$). Unter Therapie kam es ohne Vortherapie zu einer mittleren Zunahme des metabolischen Tumolvolumens von 104,4 ml (SD 486 ml, Median -0,3 ml, IQR 38 ml), während mit Vortherapie eine Zunahme von 141 ml (SD 414 ml, Median 0 ml, IQR 228 ml) beobachtet wurde ($p = 0,246$). Relativ entsprach dies medianen Werten von 60 % (IQR 338 %) und 123 % (IQR 398 %, $p = 0,840$). Das PFS bei Patienten ohne vorherige Immuntherapie lag im Median bei 755

Resultate

Tagen, bei Patienten, die bereits Immuntherapie erhalten hatten, bei 301 Tagen ($p = 0,023$), das mittlere DSS lag bei 61,7 Monaten gegenüber 40,8 Monaten ($p = 0,347$).

Nun wurden die Analysen der Metastasierungsmuster nur für Immuntherapie-naive Patienten wiederholt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 und Tabelle 14 zusammengefasst.

Art der Metastasierung	n	Ansprechen (%)	vs. (%)	p-Wert
cerebral	9	58,3 %	62,2 %	0,765
pulmonal	24	59,5 %	64,7 %	0,608
hepatisch	11	54,5 %	62,0 %	0,647
lymphatisch	46	63,0 %	53,3 %	0,504
ossär	14	50,0 %	63,8 %	0,352
abdominell	13	69,2 %	58,3 %	0,476
muskulo-(sub)kutan	26	61,5 %	60,0 %	0,903

Tabelle 13: Metastasierungsmuster und Ansprechen ohne Vortherapie

Art der Metastasierung	ΔMTV [ml]	SD [ml]	vs. [ml]	p-Wert
cerebral	6	70	121	0,502
pulmonal	202	697	38	0,565
hepatisch	212	608	81	0,866
lymphatisch	103	493	108	0,547
ossär	277	690	53	0,706
abdominell	208	685	76	0,333
muskulo-(sub)kutan	61	395	136	0,965

Tabelle 14: Metastasierungsmuster und Änderung des MTV ohne Vortherapie

Schließlich wurde auch noch einmal die Gruppe von Patienten betrachtet, die im Beobachtungszeitraum jemals cerebrale Filiae gezeigt hatten. Hier fand sich ein Progress des MTV von 209 ml (SD 701 ml) gegenüber 50 ml (SD 319 ml, $p = 0,820$). Die Ansprechrate lag in dieser Gruppe bei 61,9 % versus 60,0 % ($p = 0,885$).

Das mediane progressionsfreie Überleben in Tagen lag für die Subgruppe mit cerebraler, pulmonaler, lymphoider, ossärer und muskulo-(sub)kutaner Metastasierung bei 590 ($p = 885$), 590 ($p = 0,923$), 1391 ($p = 0,393$), 166 ($p = 0,081$), 470 ($p = 0,192$). Bei hepatischer und abdomineller Metastasierung wurde das mediane PFS nicht erreicht ($p = 0,864$ und $p = 0,381$). In Hinblick auf

das krankheitsspezifische Überleben fanden sich bei cerebraler, pulmonaler, hepatischer, lymphoider, ossärer, abdomineller und muskulo-(sub)kutaner Metastasierung Überlebenszeiten von 27,2 ($p = 0,411$), 54,7 ($p = 0,292$), 52,7 ($p = 0,373$), 65,8 ($p = 0,209$), 36,1 ($p < 0,001$), 59,7 ($p = 0,885$) und 61,4 ($p = 0,972$) Monaten. Für Patienten, die jemals cerebrale Metastasen entwickelt hatten, lag das mediane PFS bei 503 Tagen ($p = 0,269$) und das mittlere DSS bei 45,8 Monaten ($p = 0,064$).

3.3.8 Einfluss des abscopalen Effekts auf das Therapieansprechen

Zuletzt wurde das Auftreten eines abscopalen Effekts in der Studienpopulation untersucht. 26 Patienten (28,0 %) hatten im Zeitraum der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren im für diese Studie relevanten Therapieintervall eine konkordante Strahlentherapie erhalten. Das MTV vor Beginn der Immuntherapie lag bei der Gruppe mit Strahlentherapie bei 118 ml (SD 205 ml) und bei 113 ml (SD 267 ml) ohne sie ($p = 0,364$). Die Ansprechrate dieser Patienten lag bei 65,4 % im Gegensatz zu 61,2 % bei den Patienten ohne Strahlentherapie ($p = 0,708$). Das MTV nahm bei konkordanter Strahlentherapie im Mittel um 62 ml (SD 363 ml, 246 %) gegenüber 138 ml (SD 494 ml, 438 %, $p = 0,626$) zu.

Für die Auswertung der Überlebenszeiten wurden die Kriterien für einen abscopalen Effekt angepasst, da hierbei nicht einzig das im vorherigen relevante Therapieintervall Einfluss nehmen konnte, sondern der gesamte Behandlungszeitraum. Dadurch erhöhte sich die Anzahl der Patienten, die eine zur Immuntherapie konkordante Strahlentherapie erhalten hatten auf 33 Patienten (35,5 %). Das mediane PFS lag bei Patienten, die zu einem Zeitpunkt eine konkordante Strahlentherapie erhalten hatten bei 392 Tagen gegenüber 624 Tagen ($p = 0,419$). Für das krankheitsspezifischen Überleben zeigte sich eine mittlere Dauer von 39,2 Monaten gegenüber 63,0 Monaten ohne konkordante Strahlentherapie ($p = 0,151$). Das 3-Jahres-Überleben wurde bei 11 von 25 Patienten (44,0 %) gegenüber 51,3 % in der übrigen Population erreicht ($p = 0,570$), das 5-Jahres-Überleben bei 2 von 18 Patienten (11,1 %) gegenüber 26,9 % ($p = 0,201$).

4. Exkurs: Auftreten und Therapieansprechen pulmonaler Nebenwirkungen

4.1 Einleitung zum Thema Lungennebenwirkungen

Im nun folgenden Exkurs wird ein weiterer Aspekt der Behandlung von Patienten mit metastasiertem malignen Melanom mit Immuntherapie beleuchtet. Dabei wird das Therapieansprechen von Lungenmetastasen insbesondere bei Auftreten von lungenassoziierten Nebenwirkungen thematisiert. Teile dieser Analyse wurden bereits beim Jahrestreffen der *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2020* präsentiert und daraufhin im *Journal of Nuclear Medicine* als Abstract veröffentlicht (Berberich et al., 2020). Lungenmetastasen sind mit 13 - 19 % fünf Jahre nach Diagnosestellung eines malignen Melanoms eine der häufigsten Entitäten der Metastasierung (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2020). Über den Einfluss einer Lungenmetastasierung auf das Therapieansprechen unter Checkpoint-Inhibitoren wurde bereits berichtet. Die Kehrseite der durch Immuntherapie ausgelösten Aktivierung des Immunsystems ist allerdings auch das Auftreten Immuntherapie assoziierter Nebenwirkungen (immune-related adverse events, irAEs). Starke irAEs Grad 3 und 4 treten in 20 - 30 % der Fälle bei Patienten unter Ipilimumab Monotherapie auf, unter Kombinationstherapie mit einem PD-1 Inhibitor steigt das Risiko sogar auf 50 - 60 % (Hodi et al., 2016; Postow et al., 2018; Wolchok et al., 2017). Einige der häufigsten dieser irAEs sind hierbei lungenspezifisch: die Pneumonitis und sarcoid-like lesions.

Die wohl häufigste pulmonale Nebenwirkung ist die Pneumonitis mit einem Auftreten von bis zu 10 % unter Therapie mit anti-PD-1 Antikörpern (Naidoo et al., 2015). Dabei handelt es sich um eine immunvermittelte Entzündung des Lungenparenchyms, die entweder fokal oder diffus auftreten kann (Naidoo et al., 2017). Darüber hinaus können Pneumonitiden auch unter Behandlung mit Chemotherapie, anderen zielgerichteten Therapieformen sowie unter Strahlentherapie auftreten. Eine Grad 1 Nebenwirkung ist hier nur in der Bildgebung zu sehen, Grad 2 geht mit den Symptomen Husten und Dyspnoe einher, Grad 3 mit Atemnot und Grad 4 beschreibt ein Lungenversagen (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, 2020).

Noch bemerkenswerter sind jedoch sarcoid-like lesions. Diese imponieren in der Bildgebung wie eine Sarkoidose, bleiben jedoch klinisch oft stumm und sind meist reversibel. Schon früher wurde ein Zusammenhang zwischen malignen Krebserkrankungen und der Sarkoidose als eigene Krankheitsentität hergestellt (Caras et al., 2003; Cohen & Kurzrock, 2007). Patienten, die unter Sarkoidose leiden, weisen ein erhöhtes Risiko auf ein Malignom zu entwickeln (Askling et al., 1999; Bonifazi et al., 2015). Andererseits fiel jedoch auch ein gehäuftes Auftreten der Sarkoidose bei Patienten auf, die an einem malignen Melanom leiden, sowohl unter Behandlung als auch ohne spezifische Therapie (Beutler & Cohen, 2015; Seve et al., 2009). Davon abzugrenzen sind die sarcoid-like lesions, die therapieassoziiert bei Immuntherapie, aber auch bei anderen Therapieformen wie bei Einsatz von Alpha-Interferon, Methotrexat und Cisplatin beobachtet wurden (Beutler & Cohen, 2015; Brincker, 1986; Cohen & Kurzrock, 2007).

Pathophysiologisch werden die sarcoid-like lesions als lokale oder systemische immunologische Antwort auf einen Antigen-Auslöser der hoch immunogenen Melanomzellen zurückgeführt (Baughman et al., 2003; Ravaglia et al., 2013; Tolaney et al., 2007). Dabei wird dieser Prozess durch den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren und den Untergang von Tumorzellen verstärkt, indem Neoantigene freigelegt werden, die wiederum eine Antwort von Th1-Zellen auslösen und so die Entwicklung von granulomatösen Läsionen ermöglichen (Kristensen, 2017; Tetzlaff et al., 2018; Verdegaal et al., 2016). Grundsätzlich handelt es sich bei den sarcoid-like lesions um T-Zell medierte Prozesse wie auch die Sarkoidose (Melin et al., 2022; Moller, 1999; Robert et al., 1997). Über die genauen molekularen Mechanismen bestehen verschiedene Hypothesen: Die Therapie mit CTLA-4 Inhibitoren fördert die Aktivierung, Proliferation und Differenzierung von T-Lymphozyten in pro-inflammatorische Th1- und Th17-Zellen, führt aber auch zu einer verminderten Aktivität von regulatorischen T-Zellen (Gkiozos et al., 2018; Muranski et al., 2008; von Euw et al., 2009; Ying et al., 2010). Des Weiteren zeigen auch die T-Zellen der Lymphknoten von Patienten mit Sarkoidose eine verminderte Expression von CTLA-4, was ebenfalls zu einem erhöhten Verhältnis von Th17- im Vergleich zu regulatorischen T-Zellen führt (Broos et al., 2015; Facco et al., 2011). Bei Therapie mit PD-1 Inhibitoren lässt sich die Entwicklung von sarcoid-like lesions

pathophysiologisch durch die Blockade des PD-1/PD-L1 Signalweges in Lymphozyten und Makrophagen und die so ausgelöste Aktivierung des mTOR (mechanistic target of rapamycin) Signalweges zurückführen (Parry et al., 2005). Dieser wiederum führt zur Konversion von regulatorischen T-Lymphozyten in Th17.1-Lymphozyten und somit, wie unter Therapie mit CTLA-4 Inhibitoren, zu einer granulomatösen Reaktion (Georas et al., 2016; Lomax et al., 2017; Ramstein et al., 2016). Das Ergebnis dieser T-Zell medierten Prozesse ist die Entwicklung von nicht-verkäsenden Granulomen (Ungprasert et al., 2016). Im Gegensatz zur Sarkoidose können in den Granulomen der sarcoid-like lesions jedoch auch B-Zellen gefunden werden (Brincker & Pedersen, 1991). Die molekularen Mechanismen der sarcoid-like lesions und der Sarkoidose ähneln einander also, die genaue Immunpathogenese ist aktuell jedoch nicht vollständig verstanden. Daher ist es unklar, ob es sich bei den sarcoid-like lesions tatsächlich um eine medikamenteninduzierte Form der Sarkoidose handelt, das Immunsystem durch die Immuntherapie empfänglicher für die Entwicklung einer Sarkoidose wird oder es sich um eine eigene Krankheitsentität handelt (Gkiozos et al., 2018).

Über die Häufigkeit des Auftretens der sarcoid-like lesions finden sich in der Literatur stark abweichende Angaben von unter 1 % bis 22 % (Abdel-Wahab et al., 2016; Bronstein et al., 2011; Dimitriou et al., 2018; Tirumani et al., 2015). Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass diese Nebenwirkung klinisch meist asymptomatisch verläuft und daher oft unterschätzt wird (Chorti et al., 2020; Noor et al., 2021). Bei Therapie mit PD-1 Inhibitoren wird ein selteneres Auftreten der sarcoid-like lesions beschrieben. (Brahmer et al., 2012; Cheshire et al., 2018; Le Burel et al., 2017). Dies könnte daran liegen, dass die Blockierung des PD-1 Rezeptors auch zur Regression der Granulome bei Sarkoidose führen kann (Braun et al., 2014). Neben der Melanomtherapie wurden sarcoid-like lesions auch unter Immuntherapie anderer Tumorentitäten beobachtet, jedoch deutlich seltener als beim Melanom, was an der Indikationsstellung für den Einsatz der Checkpoint-Inhibitoren liegen könnte (Gkiozos et al., 2018).

Im Median treten sarcoid-like lesions zwei bis drei Monate nach Beginn der Immuntherapie auf, und ein meist vollständiges Verschwinden der Nebenwirkung wird nach durchschnittlich drei Monaten sowohl mit als auch

ohne Einsatz von Corticosteroiden beobachtet (Gkiozos et al., 2018; Melin et al., 2022; Tirumani et al., 2015). Die typischen Lokalisationen der sarcoid-like lesions sind mit circa 80 - 90 % die Lunge sowie die mediastinalen Lymphknoten, jedoch können auch andere Organe betroffen sein wie die Haut, die Nieren, die Milz, die Hypophyse oder das Nervensystem (Gkiozos et al., 2018; Melin et al., 2022; Suozzi et al., 2016; Tetzlaff et al., 2018).

Die wichtigste Differentialdiagnose dieser irAE sind das (Wieder-)Auftreten neuer Melanometastasen im Bereich der Lunge sowie der mediastinalen Lymphknoten (Eggers et al., 2019; Tetzlaff et al., 2018). Die Unterscheidung ist diagnostisch teilweise schwierig, da sarcoid-like lesions klinisch häufig stumm bleiben, und kann nur in Zusammenschau der Befunde aus der klinischen Präsentation, der CT oder PET/CT und erhöhten ACE-Werten im Serum getroffen werden (Cheshire et al., 2018). In der CT zeigt sich hierbei eine bilaterale hiläre Lymphadenopathie sowie pulmonale Knötchen (Eckert et al., 2009; Wilgenhof et al., 2012). In der PET präsentieren sich die Läsionen stark FDG-avide, es gibt jedoch keinen SUV-Wert, der eine eindeutige Unterscheidung zwischen gutartigen sarcoid-like lesions oder bösartigem Rezidiv des Melanoms treffen könnte (Payá-Llorente et al., 2018; Wilgenhof et al., 2012). Daher kann eine endgültige Diagnose häufig erst in der Biopsie bestätigt werden (Chorti et al., 2020). Histologisch finden sich wie beschrieben Sarkoidose-ähnliche nicht-verkäsende Granulome, die Mikroknötchen formen können (Luke et al., 2015).

Die Unterscheidung zwischen gut- und bösartig ist jedoch entscheidend, da sich auch die Therapie grundsätzlich voneinander abhebt. Für den Fall neuer Metastasen muss eine Therapieeskalation erwogen werden, für sarcoid-like lesions scheint meist ein abwartendes Verhalten angebracht zu sein. Eine Therapie mit Corticosteroiden sollte eher nur symptomatischen Fällen vorbehalten bleiben und eine Unterbrechung der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren ist normalerweise nicht notwendig, da sarcoid-like lesions meist eine spontane vollständige Regression zeigen (Gkiozos et al., 2018; Miedema & Nunes, 2021; Tetzlaff et al., 2018).

Bei Patienten, die mit Immuntherapie behandelt wurden, zeigte sich für diejenigen, die irAEs entwickelten, aber auch ein verbessertes Therapieansprechen sowie ein längeres Überleben, wie bereits in Kapitel 1.3

beschrieben wurde (Das & Johnson, 2019; Weber et al., 2017a). Für das Auftreten von sarcoid-like lesions wurde ebenfalls ein derartiger Zusammenhang gefunden (Tetzlaff et al., 2018). In einer Studie mit Einsatz von CTLA-4 Inhibitoren fand sich in der Gruppe mit irAEs, inklusive sarcoid-like lesions, eine verbesserte Therapiewirkung mit einer Rate an Ansprechen oder stabiler Erkrankung von 55 % und Vollremission von 25 % gegenüber 10% und 3 % ohne irAEs (Bronstein et al., 2011). In einer Metaanalyse betrug die Ansprechrate zum Zeitpunkt des Auftretens der sarcoid-like lesions 69 %, schließt man auch stabile Erkrankungen ein sogar 81 %, auch zum Zeitpunkt des letzten Follow-up nach durchschnittlich 8 Monaten betrug sie noch 57 % respektive 67 %, was über den allgemein publizierten Ansprechraten liegt (Melin et al., 2022).

Zusätzlich wird der Begriff sarcoid-like lesions eher als eine lokalisierte Reaktion denn als ein systemischer Prozess wie bei der Sarkoidose beschrieben (Cheshire et al., 2018).

Daraus entwickelten sich folgende Hypothesen: Das Auftreten von lungenassoziierten Nebenwirkungen unter Immuntherapie entwickelt sich häufiger bei Patienten, die Lungenmetastasen aufweisen. Des Weiteren prognostiziert das Auftreten dieser Nebenwirkungen auch ein verbessertes Therapieansprechen in Bezug auf Lungenmetastasen.

Zweck dieses Exkurses soll es also sein, Auftreten und Häufigkeit lungenassoziiertes irAEs sowie ihr Zusammenhang mit dem Tumolvolumen gemessen in der PET/CT und klinischen Parametern zu untersuchen. Es wurde analysiert, ob die Wahrscheinlichkeit lungenassoziierte Nebenwirkungen zu entwickeln bei Patienten mit Lungenmetastasen höher war als in der Gesamtpopulation von Patienten mit metastasiertem malignen Melanom. Darüber hinaus wurde das Ansprechen von Lungenmetastasen unter Immuntherapie analysiert und mit dem Auftreten von lungenassoziierten irAEs, dem SUVmax und dem pulmonalen Tumolvolumen korreliert.

4.2 Material und Methodik

Auch diese retrospektive Analyse wurde von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar genehmigt. Alle Patienten gaben vor Beginn der Therapie sowie der Bildgebung ihr Einverständnis zur anonymisierten

Datennutzung zu Studienzwecken. Wie unter Kapitel 2.2 bereits beschrieben, wurden im Klinikinformationssystem alle Patienten im Zeitraum von Juli 2012 bis Januar 2018 selektiert, die zielgerichtete Therapie oder Immuntherapie erhalten hatten oder eine davon angeboten bekamen. Ausschlusskriterien waren hier: Patienten, die (1.) keine Immuntherapie oder (2.) keine 18F-FDG PET/CT erhalten oder (3.) ein zu kurzes Follow-up hatten; daneben wurden auch alle Patienten, die zwar zielgerichtete Therapie, aber keine Immuntherapie erhalten hatten, ausgeschlossen. Im Unterschied zum Vorherigen wurde in dieser Analyse zunächst das Vorliegen einer pulmonalen Metastasierung bei allen 104 Patienten, die eben genannte Kriterien erfüllten, anhand der Befunde sowie visuell in der PET/CT geprüft. Die Patientenauswahl nach eben aufgeführten Kriterien ist in einem Flowchart in Abbildung 13 dargestellt.

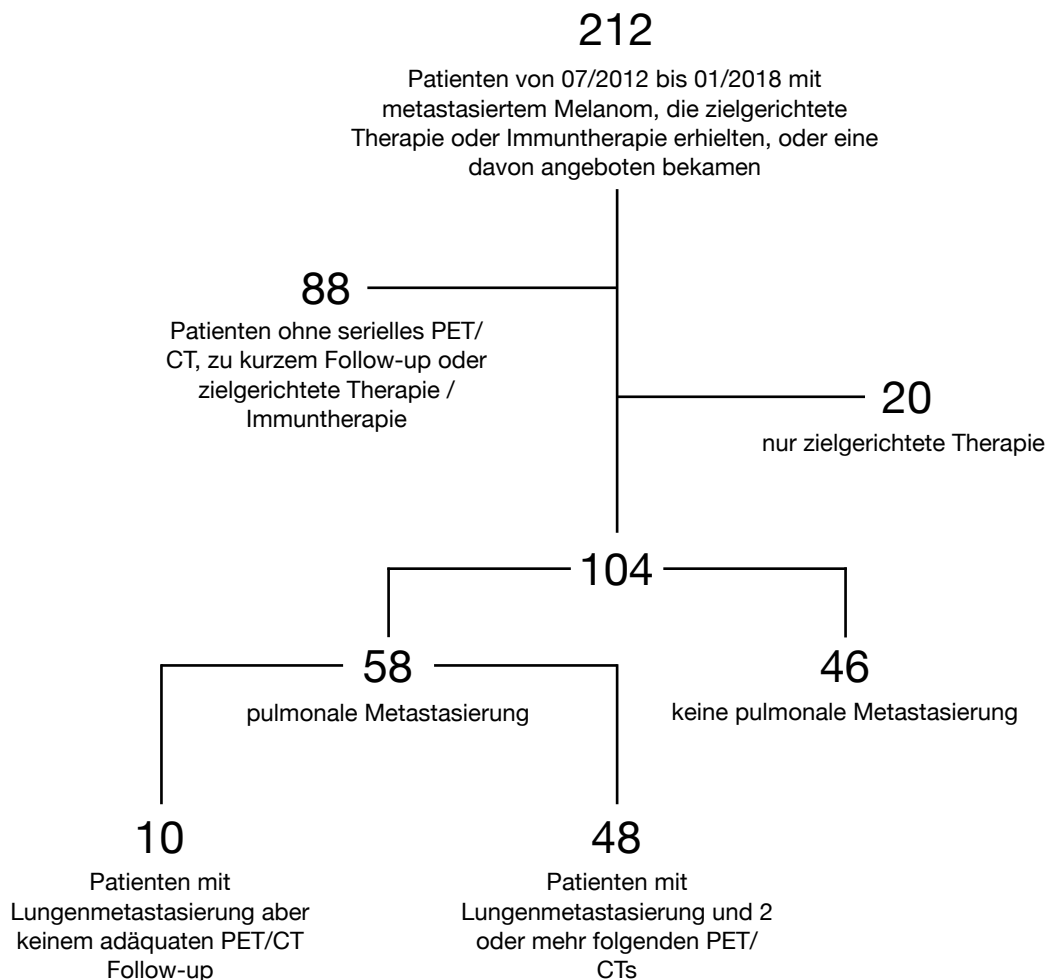


Abbildung 13: Patientenauswahl bei Lungenmetastasen

58 Patienten wiesen im Verlauf eine pulmonale Metastasierung auf, davon mussten 10 Patienten ausgeschlossen werden, da keine adäquate Bildgebung

mittels PET/CT vorlag. Dies ergab eine Subgruppe von 48 Patienten, für die nun ein therapierelevantes Intervall auf denjenigen Abschnitt zwischen zwei PET/CTs festgelegt wurde, in dem die Patienten Immuntherapie erhalten hatten und gleichzeitig Lungenmetastasen vorlagen. Bei mehreren eingesetzten Arten von Immuntherapie bei einem Patienten wurde wieder die effektivste Immuntherapie gezählt. Es wurde also Kombinationstherapie vor Nivolumab oder Pembrolizumab als Monotherapie und diese wiederum vor der Ipilimumab Monotherapie gewertet (Larkin et al., 2015; Postow et al., 2015; Robert et al., 2015b; Weber et al., 2017b).

Für jeden Patienten dieser Kohorte wurde das Alter zu Therapiebeginn, Geschlecht, Ort des Primarius des malignen Melanoms, das Erhalten von additiver Strahlentherapie, Start und Art der Immuntherapie, das Auftreten cerebraler Metastasen, der BRAF-Mutationsstatus, sowie therapieassoziierte Nebenwirkungen dokumentiert. Zusätzlich wurden das progressionsfreie Überleben und das krankheitsspezifische Überleben verzeichnet. Definition des progressionsfreien Überlebens war das Fehlen einer progredienten Erkrankung unter Behandlung. Für die Bewertung des Therapieansprechens der Patienten auf die Immuntherapie wurde hier einzig die Metastasierung in der Lunge betrachtet. Computertomographisch wurde das Tumolvolumen in der Lunge sowohl vor Therapiebeginn mit Immuntherapie als auch nach dem beobachteten Therapieintervall bestimmt und gegenübergestellt. Die pulmonalen Läsionen wurden dabei immer mit den Ergebnissen des betreffenden PET-Scans abgeglichen. Angelehnt an die Kriterien von RECIST 1.1 wurde im Einklang mit der in Kapitel 2.3 dargestellten Methodik ein partielles Ansprechen als Reduktion des gesamten Tumolvolumens in der Lunge auf unter 30 % und eine fortschreitende Erkrankung als Volumenzunahme von über 60 % des Ausgangsniveaus bewertet, dazwischenliegende Ergebnisse als stabile Erkrankung. Eine komplettes Ansprechen war als vollständige Remission der Lungenmetastasierung definiert.

4.3 18F-FDG PET/CT Protokoll und Scan Analyse

Das 18F-FDG Protokoll und Scan Analyse erfolgten analog zu Kapitel 2.3 18F-FDG PET/CT Protokoll und Scan Analyse. Die Befunde und Scans wurden

spezifisch auf Lungenmetastasen und lungenassoziierte irAEs untersucht. Alle Ergebnisse wurden mit einem erfahrenen Facharzt für Nuklearmedizin diskutiert.

Die ¹⁸F-FDG Aufnahme der Lungenläsionen in der PET/CT wurde mithilfe des SUV_{max} quantifiziert und die semiquantitativen Messwerte der am stärksten FDG-speichernden Läsionen unter den Patienten verglichen. Das Ausmaß der Lungenmetastasierung wurde semiautomatisch durch Messung des Volumens der Metastasen in den CT-Bildern vor und nach Immuntherapie auf dem Programm syngo.via (Siemens Healthineers, Erlangen) quantifiziert.

4.4 Statistische Analyse

Für alle statistischen Analysen wurde analog zu Kapitel 2.4 SPSS in Version 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) benutzt. Kontinuierliche Variablen wurden als Median mit Interquartilsabstand (IQR) oder Mittelwert mit Standardabweichung (SD) repräsentiert, kategoriale Variablen sind zu Prozentwerten summiert. Alle p-Werte waren auf zweiseitigen Hypothesen begründet und für $p > 0,05$ als statistisch signifikant gewertet. Chi-Quadrat-Test und binär logistische Regression wurden benutzt, um Korrelationen zwischen lungenassoziierten Nebenwirkungen und Lungenmetastasen sowie initialem Tumolvolumen in der Lunge zu finden. Der Mann-Whitney-U-Test wurde zum Vergleich des Therapieansprechens zwischen Patienten mit und ohne lungenassoziierte Nebenwirkungen verwendet. Die Kaplan-Meier-Methode diente zur Bestimmung, ob eine Assoziation zwischen lungenassoziierten Nebenwirkungen und dem DSS bestand. Das Überleben der Subgruppen wurde als Median mit 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) angegeben. Der Log-Rank-Test wurde zur Beurteilung von Unterschieden der Kaplan-Meier-Kurven verwendet.

4.5 Patientencharakteristik

104 Patienten wurden in diese Untersuchung aufgenommen. Das mediane Alter der Kohorte zu Beginn der Immuntherapie (ITx) lag bei 61 Jahren (IQR 20 Jahre) mit einer Spannweite von 29 bis 88 Jahre. 61,5 % der Patienten war männlich. Der Primarius war bei 26,9 % der Patienten am Körperstamm, bei 42,3 % an den Extremitäten und am Kopf und bei 6,7 % im Bereich der

Schleimhaut inklusive der Aderhaut aufgetreten, bei 24,0 % war der Primarius okkult. Von 100 Patienten, die auf BRAF V600 Mutationen getestet wurden, waren 35 (35,0 %) positiv. 58 Patienten zeigten im Verlauf Lungenmetastasen (55,8 %), davon hatten 48 ein adäquates PET/CT Follow-up mit zwei oder mehr PET/CTs. Diese 48 Patienten werden im Folgenden als Gruppe mit Lungenmetastasen bezeichnet. Im untersuchten Therapieintervall wurden 19 Patienten (39,6 %) mit Ipilimumab Monotherapie behandelt, 15 (31,3 %) mit Nivolumab oder Pembrolizumab Monotherapie und 14 (29,2 %) mit Kombinationstherapie. 9 (18,8 %) der pulmonal metastasierten Patienten wurden vor der Immuntherapie bereits mit Chemotherapie behandelt. Die Patientencharakteristik des Exkurses ist in Tabelle 15 dargestellt.

Merkmal	Wert	mit Lungen- metastasen	ohne Lungen- metastasen
Anzahl, n (%)	104	48 (46,2)	56 (53,8)
Alter in Jahren, Median (IQR)	61 (20)	62 (23)	60 (18)
Männliches Geschlecht, n (%)	64 (61,5)	27 (56,3)	37 (66,1)
Primarius, n (%)			
Körperstamm (ohne Kopf)	28 (26,9)	16 (33,3)	12 (21,4)
Extremitäten (mit Kopf)	44 (42,3)	15 (31,3)	29 (51,8)
Schleimhaut (mit Aderhaut)	7 (6,7)	4 (8,3)	3 (5,4)
Okkult	25 (24)	13 (27,1)	12 (21,4)
BRAF600 Status positiv, n (%)	35 (35,0)	15 (31,3)	20 (35,7)
Auftreten cerebraler Metastasen, n (%)	38 (36,5)	27 (56,3)	11 (19,6)
Art der Immuntherapie, n (%)			
Ipilimumab		19 (39,6)	
Nivolumab oder Pembrolizumab		15 (31,3)	
Kombinationstherapie		14 (29,2)	
Zuvor Chemotherapie, n (%)		9 (18,8)	
Abstand PET/CTs [Tage], Median (IQR)		119 (74)	
Tumorzvolumen vor ITx [ml], Median (IQR)		2 (7)	
SUVmax vor ITx, Median (IQR)		4,7 (11,8)	

Tabelle 15: Patientencharakteristik bei Lungenmetastasierung

4.6 Patientenbeispiele

Im Folgenden werden zwei beispielhafte Patientenfälle aus der Studie präsentiert. In Beispiel 1 handelt es sich um einen zu Therapiebeginn 61-jährigen Patienten. Abbildung 14 zeigt einen koronaren Ganzkörper-PET-Übersichtsscan dieses Patienten. Vor Immuntherapie stellte sich eine extensive Metastasierung des malignen Melanoms besonders im Bereich der Lunge, darüber hinaus allerdings auch intestinal sowie im Bereich der linken Nebenniere dar (a). Auf der rechten Seite ist der gleiche Patient im ersten Follow-up nach Beginn der Immuntherapie abgebildet (b). Wie die Bilder zeigen, war die Metastasierung im Bereich der Lunge stark rückläufig und ist hier nur noch residual abzugrenzen. Die Metastasierung im Bereich des Bauchraums zeigte sich gänzlich rückläufig. Es findet sich somit ein gutes Therapieansprechen. Die Lunge wurde nach weiteren Therapiezyklen mit Immuntherapie gänzlich tumorfrei und eine Komplettremission wurde erreicht.

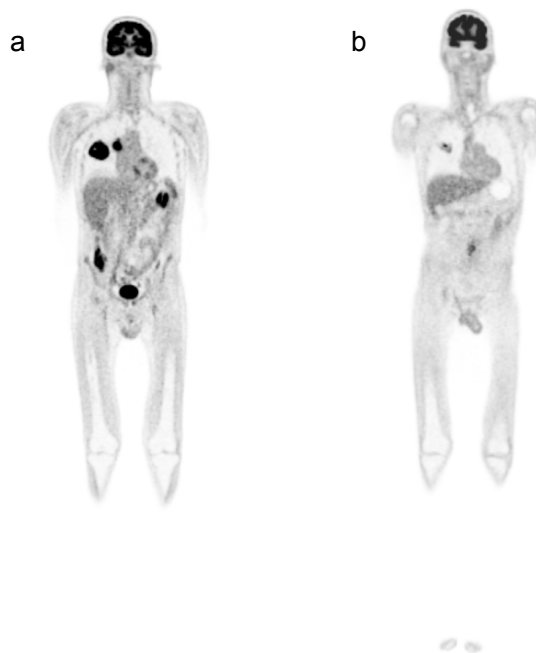


Abbildung 14: Patientenbeispiel 1 mit Lungenmetastasierung vor (a) und nach (b) Immuntherapie, 18F-FDG PET in koronarer Schnitfführung (Berberich et al., 2020)

Ein zweites Patientenbeispiel wird in Abbildung 15 und Abbildung 16 präsentiert. Dort ist die Entwicklung von sarcoid-like lesions bildlich anhand einer 58-jährigen Patientin dargestellt. Abbildung 15 zeigt zwei koronare

Ganzkörper-PET-Scans, links vor Immuntherapie (a) und rechts nach Immuntherapie (b). Vor Therapiebeginn (a) ist die ausgedehnte Metastasierung im rechten Lungenflügel zu erkennen. Des Weiteren waren bei dieser Patientin cerebrale Metastasen bekannt, die jedoch im ^{18}F -FDG PET-Scan nicht zur Darstellung kommen. Nach dem ersten Therapieintervall (b) finden sich dahingegen deutlich regrediente pulmonale Filiae, der rechte Mittel- und Unterlappen erscheint in dieser Übersicht fast tumorfrei und auch im rechten Oberlappen findet sich die Tumorlast deutlich reduziert. Dieses Bild wird jedoch überlagert von den beidseits hilären und mediastinalen Lymphknoten, die nach der Immuntherapie eine deutliche ^{18}F -FDG Speicherung aufwiesen. Abbildung 16 demonstriert zwei axiale Schnittbilder in der fusionierten Darstellung des ^{18}F -FDG PET/CT-Scans der gleichen Patientin (ebenfalls vor (a) und unten nach (b) Immuntherapie). Auch hier zeigt sich vor Therapie die rechtsseitige Lungenmetastasierung im Sinne einer FDG-aiden Filia (a). Ebenso kommt nach dem Therapieintervall (b) die intensive Anreicherung im Bereich der hilären und mediastinalen Lymphknoten zur Darstellung. Es handelt sich hierbei um sarcoid-like lesions. Diese waren nach dem plötzlichen Auftreten (mit SUVmax Werten von über 40) schon nach wenigen Monaten wieder vollständig verschwunden und hatten keine klinischen Symptome verursacht.

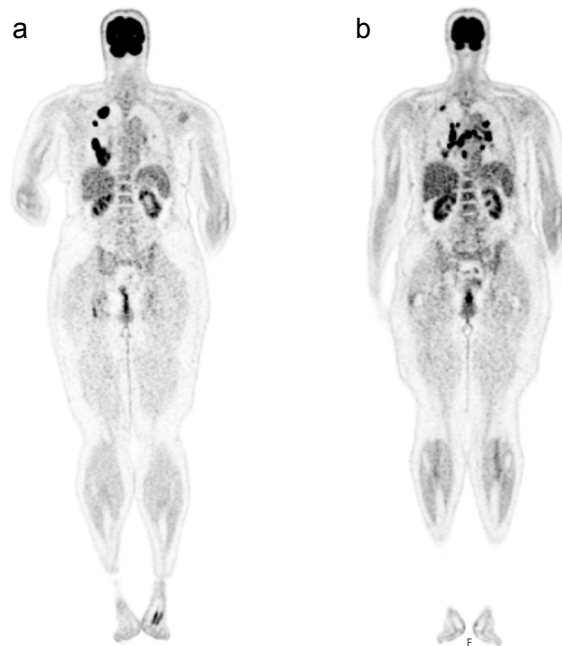


Abbildung 15: Patientenbeispiel 2 mit Lungenmetastasierung und sarcoid-like lesions vor (a) und nach (b) Immuntherapie, ^{18}F -FDG PET in koronarer Schnittführung (Berberich et al., 2020)

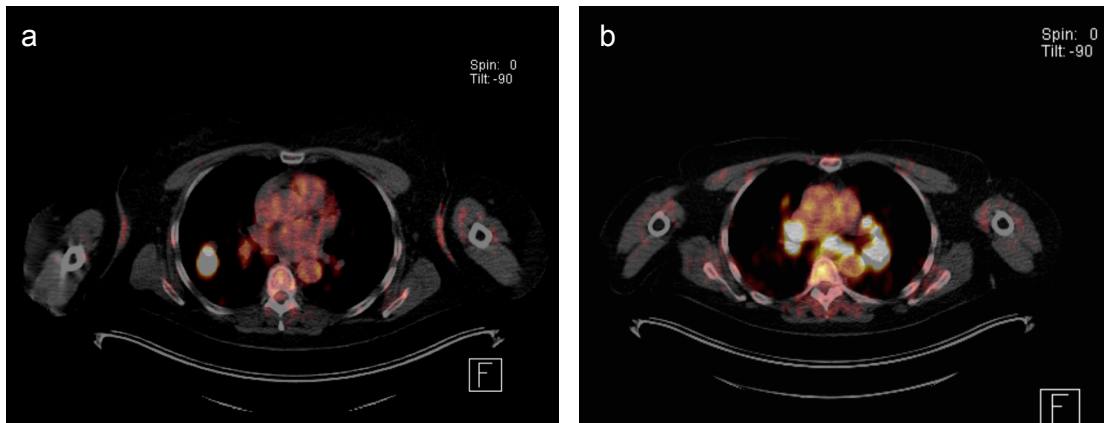


Abbildung 16: Patientenbeispiel 2 mit Lungenmetastasierung und sarcoid-like lesions vor (a) und nach (b) Immuntherapie, ^{18}F -FDG PET/CT in axialer Schnittführung und in Fusionsdarstellung (Berberich et al., 2020)

4.7 Resultate des Exkurses zu pulmonalen irAEs

Insgesamt wurde eine Kohorte von 104 Patienten analysiert, 48 davon hatten Lungenmetastasen, Immuntherapie erhalten und mindestens zwei nachfolgende PET/CTs als Follow-up (46,2 %). Bei zehn dieser Patienten mit Lungenmetastasen zeigten sich lungenassoziierte Nebenwirkungen (20,8 %) und ebenfalls bei zehn Patienten ohne Lungenmetastasen (17,9 %). Dies ergab für die ganze Kohorte ein Risiko von 19,2 % lungenassoziierte Nebenwirkungen unter Immuntherapie zu entwickeln. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen ($p = 0,701$). Die binäre logistische Regression zeigte ein Odds-Ratio von 0,962, was eine Wahrscheinlichkeit von 51,0 % ergab, dass ein Patient Lungenmetastasen aufweist, wenn bei ihm lungenassoziierte Nebenwirkungen auftraten. Die Korrelation des initialen Tumolvolumens vor Beginn der Immuntherapie mit dem Auftreten lungenassoziiertes Nebenwirkungen ergab ein Odds-Ratio von 0,999.

Wie in der Kaplan-Meier-Kurve der Abbildung 17 dargestellt, zeigten Patienten mit lungenassoziierten Nebenwirkungen ein medianes krankheitsspezifisches Überleben von 32,0 Monaten (95 % CI 23,9 - 35,6 Monate) im Vergleich zu 24,0 Monaten ohne solche Nebenwirkungen (95 % CI 23,9 - 34,5 Monate, $p = 0,415$).

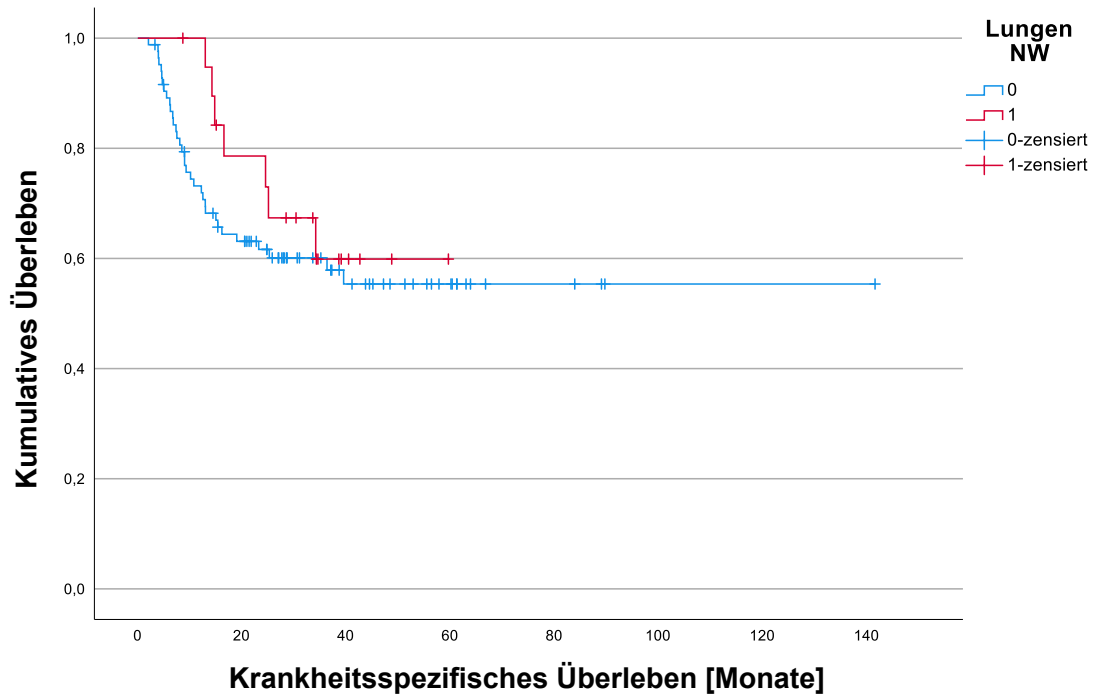


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsspezifischen Überlebens bei Patienten mit (1) und ohne (0) Lungennebenwirkungen (Berberich et al., 2020)

Danach wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten mit Lungenmetastasen ($n = 48$) vorgenommen und erneut lungenassoziierte Nebenwirkungen ($n = 10$) mit dem DSS korreliert. Hier konnte kein längeres Überleben festgestellt werden ($p = 0,904$), wie auch in Abbildung 18 graphisch dargestellt.

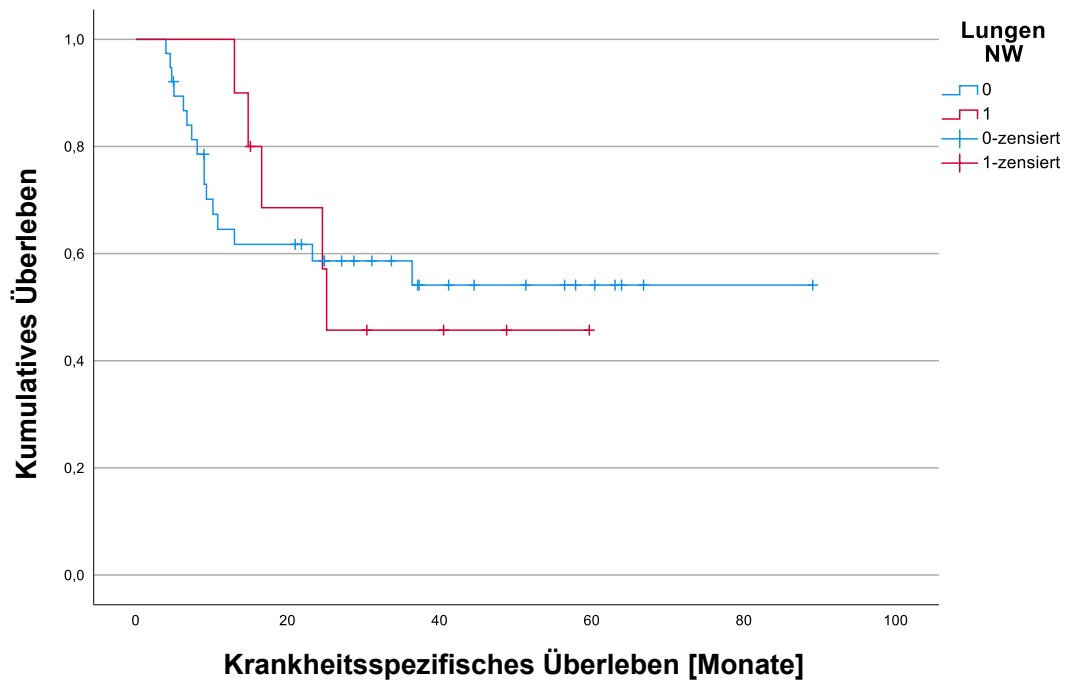


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsspezifischen Überlebens bei Patienten mit (1) und ohne (0) Lungennebenwirkungen in der Subgruppe der Patienten mit Lungenmetastasen

Nun wurde das Therapieansprechen in der Studienpopulation untersucht. Dabei wurde nur das Tumolvolumen in der Lunge beobachtet und daraus der Therapieerfolg bewertet. 8 Patienten (16,7 %) zeigten eine Komplettremission, 7 Patienten (14,6 %) ein Teilansprechen, 19 Patienten (39,6 %) eine stabile und 14 Patienten (29,2 %) eine fortschreitende Erkrankung. Patienten mit lungenassoziierten Nebenwirkungen zeigten ein positives Therapieansprechen oder zumindest stabiles Tumolvolumen in 80,0 % der Fälle, bei den Patienten ohne diese lag es bei 68,4 % ($p = 0,474$).

Abbildung 19 stellt die Änderung des Tumorzvolumens in der Lunge unter Immuntherapie als Waterfall-Plot dar. In grün wurden jeweils die Werte der Patienten mit lungenassoziierten Nebenwirkungen gekennzeichnet. Statistisch änderte sich das Tumorzvolumen im Median jeweils nicht (IQR 18 ml mit lungenassoziierten Nebenwirkungen und 5 ml ohne diese). Am Mittelwert gemessen zeigte sich eine Abnahme des Tumorzvolumens um 11 ml (SD 29 ml) mit lungenassoziierten Nebenwirkungen gegenüber einer Zunahme um 35 ml (SD 192 ml) bei Patienten ohne lungenassoziierte Nebenwirkungen ($p = 0,446$).

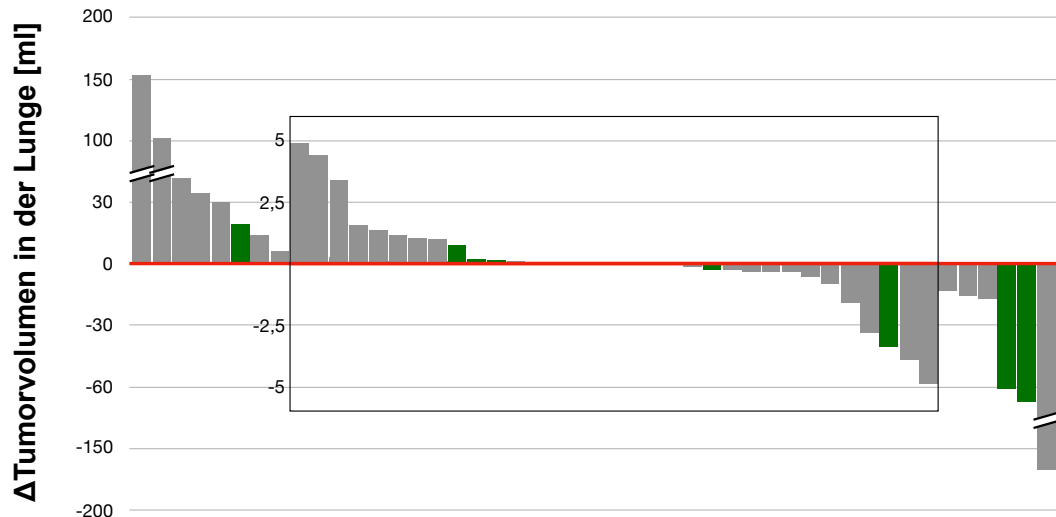


Abbildung 19: Waterfall-Plot über die Änderung des Tumorvolumens in der Lunge unter Immuntherapie

Des Weiteren wurde ein Zusammenhang des initialen computertomographisch gemessenen Tumorvolumens in der Lunge vor Immuntherapie (Median 2 ml, IQR 7 ml) und dem Therapieansprechen in der Lunge analysiert. In der Gruppe von Patienten, die eine Remission zeigten, lag das mittlere initiale Tumorvolumen bei 25 ml (SD 64 ml, Median 0 ml, IQR 16 ml), im Vergleich dazu bei jenen mit fortschreitender Erkrankung bei 10 ml (SD 26 ml, Median 2 ml, IQR 4 ml, Odds-Ratio 0,995). Das pulmonale Tumorvolumen vor Beginn der Immuntherapie bei unterschiedlichem Therapieansprechen ist als Boxplot in Abbildung 20 dargestellt. Hierbei wurde ein Patient zur besseren Übersichtlichkeit wegen seines sehr hohen Tumorvolumens ausgeschlossen.

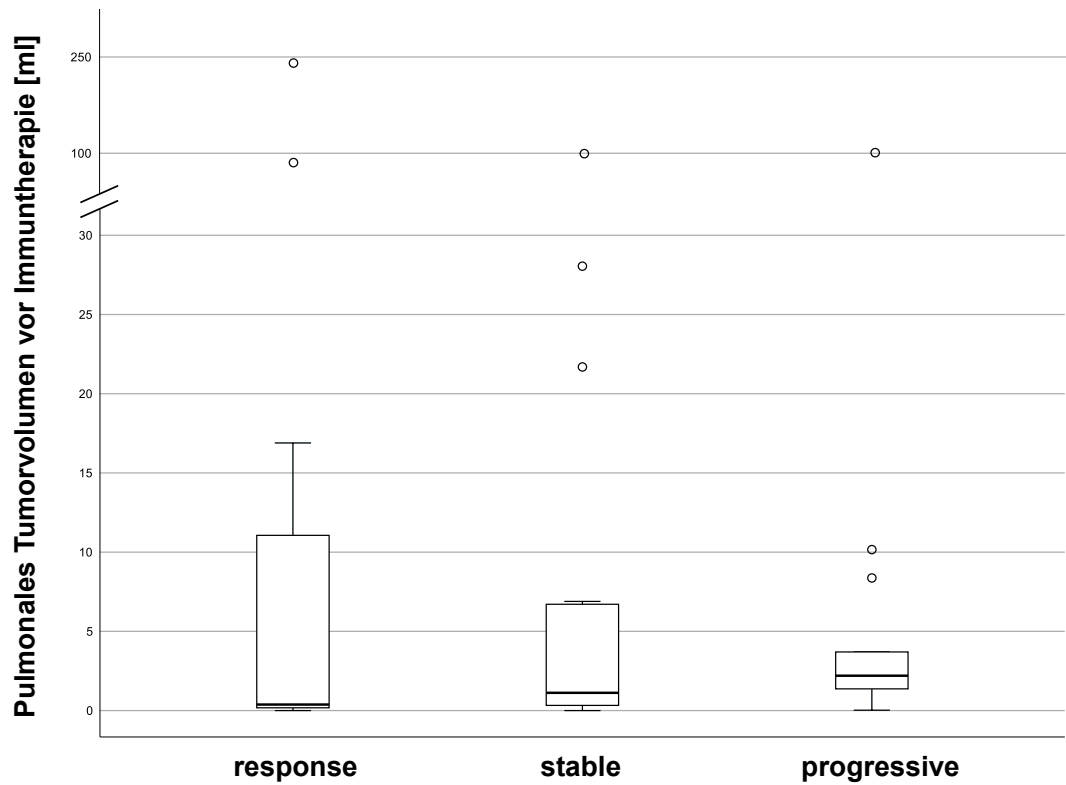


Abbildung 20: Boxplot des initialen Tumorumvolumens unterteilt nach Therapieansprechen (*response, stable und progressive disease*)

Schließlich wurde der SUVmax betrachtet. Dabei wurde erneut nach dem Therapieansprechen unterteilt. Es zeigte sich im Mittel ein SUVmax von 12,1 (SD 11,9) bei Therapieansprechen, von 6,9 (SD 5,9) bei stabiler und von 8,4 (SD 8,9) bei fortschreitender Erkrankung ($p = 0,917$). In Abbildung 21 ist der SUVmax bei unterschiedlichem Therapieansprechen graphisch als Boxplot dargestellt.

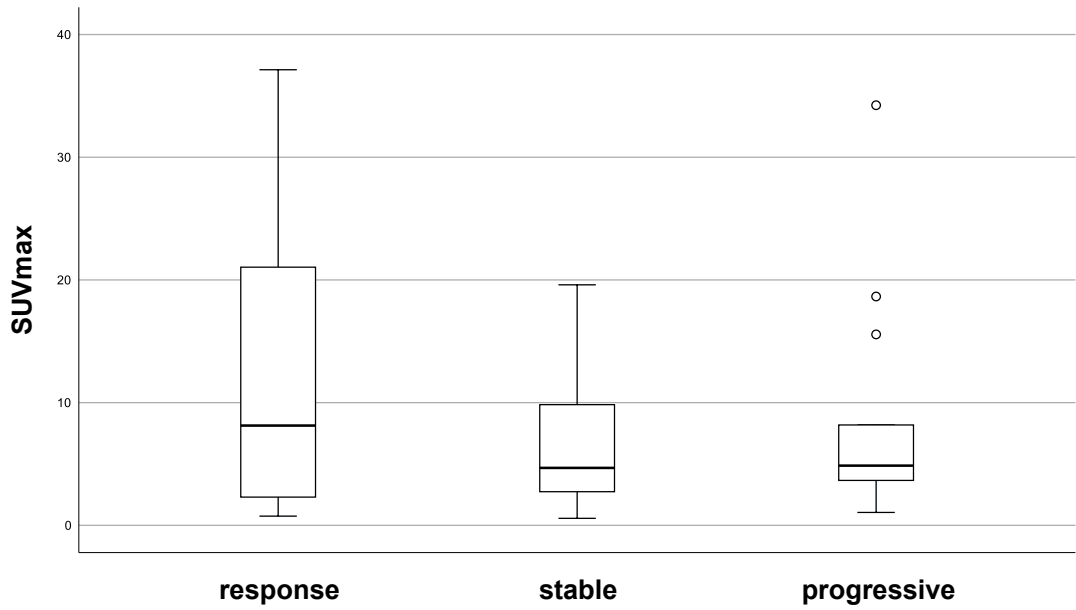


Abbildung 21: Boxplot des SUVmax in der Lunge unterteilt nach Therapieansprechen (response, stable und progressive disease)

5. Diskussion

5.1 Diskussion des Einflusses von Metastasierungsmustern und Tumorlast auf das Therapieansprechen und Überleben

5.1.1 Bewertung der Beurteilungskriterien

Im Folgenden werden die zuvor vorgestellten Ergebnisse in Bezug zueinander diskutiert und gegenüber der aktuellen Studienlage bewertet. Im Vergleich des metabolischen Tumolvolumens der gesamten Studienpopulation vor der Immuntherapie gegenüber dem Follow-up zeigte sich eine nicht signifikante Volumenzunahme des Mittelwertes sowohl absolut als auch relativ, aber eine Abnahme des Medians. Dies ergab sich durch die massive Zunahme des Tumolvolumens bei Patienten, die nicht oder nur schlecht auf die Therapie angesprochen hatten. Die Abnahme im Median gibt jedoch die positive Wirkung der Immuntherapie wieder. Noch deutlicher wird diese, wenn man die Ansprechrate von 62,4 % betrachtet. Das Therapieansprechen unter Therapie mit Ipilimumab, PD-1 Hemmern oder deren Kombination waren in der Literatur mit Raten von 20 - 60 % angegeben worden (Eggermont et al., 2014; Hamid et al., 2013; Larkin et al., 2015; Patnaik et al., 2015; Ribas et al., 2016; Robert et al., 2014; Robert et al., 2015b; Sundahl et al., 2019; Sznol et al., 2013; Topalian et al., 2012). In aktuellen Publikationen wurde unter Einsatz einer Kombinationstherapie sogar von metabolischen Ansprechraten von bis zu 90 % berichtet, jedoch bei geringer Fallzahl (Iravani et al., 2020; Sachpekidis et al., 2021). Diese divergierenden Ansprechraten sind einerseits bedingt durch die unterschiedlichen eingesetzten Formen der Immuntherapie. Larkin et al. berichteten beispielsweise von Ansprechraten von 57,6 % bei Kombinationstherapie gegenüber 19,0 % bei Monotherapie mit Ipilimumab (Larkin et al., 2015). Auf das Ansprechen verschiedener Formen der Immuntherapie wird später noch genauer eingegangen werden.

Andererseits liegt eine mögliche Ursache auch in den verwendeten Kriterien für ein Ansprechen auf die Therapie. Wie in Kapitel 2.3 geschildert sind eine Vielzahl von Klassifizierungssystemen im Umlauf, welche jedoch in Bezug auf das Überleben der Patienten ähnliche Sensitivität und Spezifität aufweisen (Amrane et al., 2019; Ito et al., 2019b; Kitajima et al., 2022; Sachpekidis et al.,

2021). Wie ebenfalls dargestellt wurde, waren jene jedoch für die aktuelle Untersuchung nicht praktikabel. Daher wurden hier (semi-)quantitative metabolische Parameter zur Aussage über das Ansprechen herangezogen, die an RECIST 1.1 angelehnt waren. Im Gegensatz zu RECIST wurde hier jedoch das Ganzkörper-MTV betrachtet. Eine volumenbasierte Bewertung des Ansprechens ist bei bestimmten Fragestellungen erfolgversprechender und war beispielsweise in einer Studie für das Ansprechen von Chordomen auf Immuntherapie der Klassifikation nach RECIST 1.1 prognostisch überlegen (Fenerty et al., 2016). Und schließlich wurde je nach Publikation entweder Teilansprechen, allein oder in Kombination mit den Komplettremissionen, oder ein Profitieren von der Immuntherapie inklusive der stabilen Erkrankungen als Ansprechen gewertet. Somit können die hier berichteten Ansprechraten nicht direkt in den Vergleich mit anderen Studien gesetzt werden.

Das krankheitsspezifische Überleben lag mit 58,0 Monaten mittlerem Überleben im Bereich der veröffentlichten Zahlen vorausgegangener aktueller Publikationen beziehungsweise übertraf diese sogar, das mediane DSS wurde nicht erreicht. In der Literatur finden sich Angaben des Gesamtüberlebens von 10 bis 72 Monaten, wobei auch hier teilweise der Median nicht erreicht wurde, je nach Zeitraum der Studie und eingesetzter Form der Immuntherapie (Amrane et al., 2019; Ito et al., 2019a; Ribas et al., 2016; Schachter et al., 2017; Schadendorf et al., 2015; Seban et al., 2019; Wolchok et al., 2022; Wolchok et al., 2017). Ebenso lag das progressionsfreie Überleben mit 517 Tagen, was circa 17 Monaten entspricht, im Bereich beziehungsweise sogar über den Werten in vergleichbaren Studien (D'Angelo et al., 2017; Larkin et al., 2015; Ribas et al., 2016). Dies spiegelt sich auch in den 3- und 5-Jahres-Überlebensraten wider, welche bei 48,4 % und 20,5 % lagen. Im Vergleich dazu berichteten Amrane et al. von einer 3-Jahres-Überlebensrate von 40 %, Robert et al. von 50 % und 39 % für Pembrolizumab und Ipilimumab, während Wolchok et al. sogar Raten von bis zu 58 % unter Kombinationstherapie beobachteten (Amrane et al., 2019; Robert et al., 2017; Wolchok et al., 2017). Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde bei Larkin et al. mit 26 - 52 % je nach Therapieform angegeben (Larkin et al., 2019). Dabei muss beachtet werden, dass für diese Überlebensraten nur der Teil der Patienten bewertet werden konnte, welcher für mindestens drei beziehungsweise fünf Jahre beobachtet wurde.

In mehreren Publikationen, darunter einer Metaanalyse, wurde bereits beschrieben, dass der SUVmax, beziehungsweise dieser standardisiert auf die fettfreie Körpermasse (SULmax), nicht prognostisch relevant für das Gesamtüberleben der Patienten war (Ayati et al., 2021; Hlongwa et al., 2022; Ito et al., 2019a). In der hier vorliegenden Studie fand sich zwar ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Änderung des SUVmax unter Immuntherapie und dem Therapieansprechen, jedoch war auch hier der SUVmax nicht prognostisch aussagefähig. Zusammenfassend bestätigt eine Reduktion des SUVmax unter Therapie einerseits einen Behandlungserfolg, andererseits kann der SUVmax wohl nicht als Prognosemarker vor Therapie eingesetzt werden.

5.1.2 Therapieansprechen bei verschiedenen Metastasierungsmustern

In der Analyse verschiedener Metastasierungsmuster wurden in dieser Studie zunächst das jeweilige Vorliegen von Metastasen in einem Organsystem mit der übrigen Kohorte verglichen. Dies machte eine direkte Gegenüberstellung der Subgruppen unmöglich, da ein einzelner Patient in mehreren Subgruppen erscheinen konnte und die Gruppengröße nach Organsystemen sich teilweise stark unterschied. Fernmetastasen im Bereich der Lymphknoten traten beispielsweise bei 68 der 93 Patienten auf, Metastasen im Bereich des Abdomens nur bei 22 Patienten. Trotzdem konnten Unterschiede je nach Organbeteiligung indirekt vergleichend ermittelt werden. In Ansprechraten und in der Änderung des MTV konnte in keiner der Subgruppen ein signifikanter Vor- oder Nachteil festgestellt werden. Dennoch zeigte sich ein Trend zu besserem Therapieansprechen bei Patienten mit cerebralen und abdominellen Metastasen. Dabei muss allerdings beachtet werden, dass es durch die Limitationen der PET-Bildgebung nicht möglich war, cerebrale Metastasen an sich in die Analyse einzuschließen. Für Patienten mit Lymphknoten-, Weichteil- und Lungenmetastasen lag die Ansprechraten und die Änderung des MTV etwa im durchschnittlichen Bereich aller Patienten. Für die hepatische und noch mehr die ossäre Metastasierung wurden deutliche Zunahmen des MTV und ein Trend zu schlechterem Ansprechen verzeichnet ($p = 0,097$ und $0,070$). In der Literatur wurde bereits beschrieben, dass eine Lebermetastasierung sowie ein hohes

MTV ossärer Metastasen mit einem schlechten Ansprechen einhergeht, wobei zweiteres nur in einer sehr kleinen Patientenkohorte nachgewiesen wurde (Liberini et al., 2021; Tumei et al., 2017). Allerdings muss für die aktuelle Analyse beachtet werden, dass bei beiden dieser Subgruppen ein signifikant höheres Startvolumen vor Immuntherapie beobachtet wurde, was wiederum mit einer größeren MTV-Zunahme sowie einem schlechteren Therapieansprechen korreliert. Es kann an dieser Stelle jedoch nicht beantwortet werden, ob nur das höhere Startvolumen das schlechtere Ansprechen verursacht, oder ob das Vorliegen von hepatischen und ossären Metastasen ein höheres Startvolumen und ein schlechteres Ansprechen verursacht. Eine dritte Möglichkeit wäre zudem, dass hepatische und ossäre Metastasen in einem späteren Stadium der Erkrankung auftreten. Das heißt sie würden das höhere MTV nicht verursachen, wären aber damit korreliert.

Das PFS und DSS zeigen demgegenüber einen etwas anderen Trend: Für Patienten mit pulmonalen und abdominellen Metastasen sowie Lymphknoten- und Weichteilmetastasen lagen das DSS, mit etwas über 50 Monaten, und das PFS, mit jeweils etwa 600 Tagen, relativ nah an den Werten ohne die jeweilige Art der Metastasierung. Auch wenn Manola et al. gastrointestinale, hepatische und pulmonale Metastasen in absteigender Reihenfolge als negativen prognostischen Faktor für das Überleben erfasst hatten, zeigte sich dies im hier untersuchten Patientenkollektiv nicht (Manola et al., 2000). Dies dürfte einerseits am Alter der Publikation aus dem Jahr 2000 und den seither deutlich veränderten Therapieregimen liegen; darüber hinaus allerdings auch daran, dass bei den untersuchten Patienten zusätzlich noch weitere Organsysteme betroffen sein konnten. Auch in weiteren Publikationen wurde ein längeres Überleben von Patienten mit kutanen und subkutanen Metastasen im Vergleich zu Patienten mit pulmonalen und viszeralen Metastasen beschrieben (Balch et al., 1983; Long et al., 2016; Neuman et al., 2008). Diese Ergebnisse konnten hier nicht bestätigt werden. Bei Patienten mit Weichteilmetastasen lag das PFS sogar unter dem der Vergleichsgruppe. Patienten mit Lymphknotenmetastasen zeigten einen Trend zu längerem DSS im Vergleich zu Patienten ohne diese. Im Gegensatz dazu fiel aber auf, dass Patienten mit cerebralen Metastasen zum Zeitpunkt der Immuntherapie zu einem mit 39,7 Monaten geringeren DSS neigten, was konträr zum gerade geschilderten eher besseren Ansprechen auf

Immuntherapie war; dazu später mehr. Patienten mit hepatischen Metastasen zeigten mit 44,6 Monaten ein signifikant kürzeres krankheitsspezifisches Überleben im Vergleich zur übrigen Studienpopulation. Dies hatten auch schon Tume et al. festgestellt (Tume et al., 2017). Besonders deutlich waren jedoch die stark verminderten Überlebenszeiten bei ossärer Metastasierung. Das PFS lag bei 155 Tagen, das DSS bei 39,9 Monaten, was jeweils signifikant kürzer als bei den übrigen Patienten war. Ein signifikant schlechteres Überleben hatte auch die Analyse von Mannavola et al. für die ossäre Metastasierung ergeben, jedoch war jenes mit 10,7 Monaten deutlich kürzer als in der aktuellen Studie (Mannavola et al., 2020). Die zuvor berichteten, nicht signifikant schlechteren Ansprechraten und Änderungen des MTV, lassen sich möglicherweise dadurch erklären, dass positive Ansprecher bei ossärer Metastasierung ein ähnliches Überleben wie ohne diese aufweisen bei sogar höherer Reduktion der Tumorlast. Da jedoch mehr als die Hälfte der Patienten mit ossären Metastasen nicht auf Immuntherapie ansprach und bei diesen ein massiver Progress und ein stark verkürztes Überleben beobachtet wurde, zeigte sich das Vorliegen von ossären Metastasen als ein negativer prognostischer Faktor. Die Hazard-Ratio von 2,9 für das DSS stützt diese These ($p = 0,003$). Weiterhin hatte sich auch bei hepatischen Metastasen ein Trend zu geringeren Ansprechraten gezeigt. Das signifikant schlechtere Überleben - auch sichtbar an der Hazard-Ratio von 2,2 ($p = 0,035$) - lässt diese Art der Metastasierung ebenfalls als negativen prognostischen Faktor erscheinen. Es sollte jedoch auch beachtet werden, dass der Mittelwert sich absolut nur um wenige Monate von der Kontrolle unterschied. Zusätzlich könnten die Ergebnisse bei hepatischer Metastasierung auch durch das Vorliegen einer höheren Tumorlast sowie einer Metastasierung in besonders viele andere Organe (4,3 versus 2,1 Organsysteme ohne hepatische Metastasierung) zustande gekommen sein und nicht durch die Lebermetastasen an sich.

5.1.3 Therapieansprechen bei alleiniger Lymphknotenmetastasierung

Für Patienten mit Lymphknoten als einzige Fernmetastasen zeigte sich eine Abnahme des metabolischen Tumolvolumens unter Immuntherapie - dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant - bei gleichzeitig signifikant niedrigerem initialen Tumolvolumen ($p = 0,001$). Diese Patienten zeigen also

ein gutes Therapieansprechen und zudem ein signifikant längeres Überleben. Ein besonders gutes Überleben für isolierte Lymphknotenmetastasierung hatte auch eine Datenbankanalyse aus dem Jahr 2018 ergeben (Abdel-Rahman, 2018). Somit kann das isolierte Vorliegen von Lymphknotenmetastasen als prognostisch günstig bewertet werden. Eine mögliche Begründung hierfür wäre, dass Lymphknotenmetastasen im Allgemeinen einfacher und komplikationsloser reseziert werden können als beispielsweise Lebermetastasen. Allerdings zeigte sich in dieser Subgruppe auch ein niedriges Tumolvolumen vor sowie nach Immuntherapie, was ebenfalls den positiven Effekt auf Therapieansprechen und Überleben begründen könnte, wie im Folgenden näher beschrieben werden wird.

5.1.4 Therapieansprechen bei cerebraler Metastasierung im Verlauf

Im Vorfeld dieser Untersuchung wurde bereits die Hypothese aufgestellt, dass Patienten mit cerebralen Metastasen schlechter auf Immuntherapie ansprechen und ein kürzeres Überleben zeigen. Mannavola et al. hatten bereits beschrieben, dass eine cerebrale Metastasierung mit einem signifikant kürzeren Überleben einhergeht (Mannavola et al., 2020). Um dies zu untersuchen sollte, im Unterschied zur vorherigen Betrachtung, nicht nur der aktuelle Zeitpunkt vor Beginn der Immuntherapie, sondern der gesamte Behandlungs- und Follow-up-Zeitraum auf das Auftreten cerebraler Metastasen geprüft werden. Dies ergab sich daraus, dass cerebrale Metastasen oft schnell einer alternativen Therapie neben der Immuntherapie zugeführt wurden, beispielsweise einer Radiotherapie oder chirurgischen Exzision, wie auch die Leitlinie vorgibt (siehe dazu Kapitel 1.1). Daher waren bei einigen Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine cerebralen Metastasen mehr vorhanden, wodurch diese nicht mehr in die Gruppe der Patienten mit cerebraler Metastasierung fielen. Es entstand die Vermutung, dass die grundsätzliche „Fähigkeit“ des Tumors cerebral zu metastasieren einen Risikofaktor darstellt. In der Analyse ergab sich eine etwa gleiche Rate an Therapieansprechen bei jedoch deutlichem Trend zu höherer Zunahme des MTV. Ein wichtiger Unterschied fand sich beim krankheitsspezifischen Überleben: Patienten mit cerebralen Metastasen zeigten ein kürzeres DSS mit 49,7 Monaten im Mittel ($p = 0,077$), was einer Hazard-Ratio von 1,8 ($p = 0,085$) entspricht. Dieses DSS liegt allerdings deutlich über

den in der Literatur beschriebenen Werten, die beispielsweise Eigentler et al. ohne den Einsatz von Immuntherapie und Ito et al. unter Ipilimumab Monotherapie beschrieben hatten (Eigentler et al., 2011; Ito et al., 2019a). Einerseits ist das durch den unterschiedlichen Start der Messung des Überlebens begründet, bei Eigentler et al. war dies das Auftreten der cerebralen Metastasierung, in der aktuellen Studie wurde bei allen Patienten ab Therapiebeginn mit Checkpoint-Inhibitoren gemessen. Andererseits liegt dies aber wohl auch an den verbesserten Diagnose- und Therapiemöglichkeiten unter anderem durch den Einsatz der Immuntherapie. Auch hier wurde erneut eine Subgruppenanalyse derjenigen Patienten durchgeführt, die eine fortschreitende Erkrankung zeigten. Diese ergab eine signifikant höhere Volumenzunahme und signifikant kürzere Überlebenszeiten bei cerebraler Metastasierung. Hierzu wurde auch das MTV vor Immuntherapie verglichen, welches jedoch mit und ohne cerebrale Metastasierung gleich war und daher wohl keinen Einflussfaktor darstellte. Das Vorliegen einer cerebralen Metastasierung im Verlauf der Erkrankung stellte also einen negativen prognostischen Faktor für das Überleben dar, insbesondere wenn initial nicht auf die Immuntherapie angesprochen wurde.

Betrachtet man nur diejenigen Patienten ohne cerebrale Metastasen, zeigten sich bei hepatischer Metastasierung gleiche Ansprechraten wie ohne diese und das mittlere DSS lag mit 49,7 Monaten sogar leicht über dem der Patienten ohne hepatische Metastasen. Dies stützt die These, dass hepatische Metastasierung allein kein Risikofaktor für eine schlechtere Prognose ist.

5.1.5 Einfluss der Anzahl betroffener Organsysteme

Die Analyse der Anzahl betroffener Organsysteme ergab, wie zu erwarten war, ein steigendes MTV vor Immuntherapie mit größerer Anzahl an betroffenen Organsystemen. Auch in der Änderung des metabolischen Tumolvolumens unter Therapie zeigte sich ein Trend zur Zunahme bei höherer Anzahl betroffener Organsysteme, was auf eine bessere Wirkung der Immuntherapie bei weniger betroffenen Organsystemen hindeuten könnte. Allerdings war dieser Trend bei Betrachtung der relativen Änderungen nicht mehr erkennbar. Und auch das MTV vor Immuntherapie muss als möglicher Mediator miteinbezogen werden, was die Aussagekraft weiter erschwert.

Zusammenfassend kann mithilfe der in dieser Analyse gewonnenen Daten keine eindeutige Aussage über das Ansprechen getroffen werden, auch wenn der Eindruck eines Trends, wie in Abbildung 10 graphisch dargestellt, entsteht. In Bezug auf das Überleben zeigte sich ebenfalls jener Trend über alle Gruppen hinweg mit einer signifikanten Hazard-Ratio. Wirft man allerdings einen näheren Blick auf die einzelnen Gruppen, fand sich zwar ein längeres Überleben bei nur einem betroffenen Organsystem im Vergleich zu 2, 3 oder 4 Organsystemen, bei 5 und 7 Organsystemen verlängerte sich allerdings das Überleben wieder. Es kann also nicht vereinfacht die Aussage getroffen werden, dass mehr betroffene Organsysteme mit einem verlängerten Überleben einhergehen. In früheren Publikationen wurde bereits ein solcher Trend, zwar nicht bezogen auf Organsysteme, sondern allgemein auf Orte der Metastasierung, beschrieben (Abdel-Rahman, 2018; Balch et al., 1983; Brand et al., 1997; Long et al., 2016; Manola et al., 2000; Neuman et al., 2008). Ein möglicher Grund für das verbesserte Überleben gerade bei Patienten mit höherer Tumorlast respektive vielen betroffenen Organsystemen könnte der erfolgreiche Einsatz der Immuntherapie sein, die in einem Großteil der früheren Publikationen zu diesem Thema noch nicht eingesetzt wurde. Gerade bei Patienten mit multipler Metastasierung könnte sich eine Überlegenheit der Immuntherapie mit ihrem systemischen Ansatz gegenüber lokalen Therapieformen wie der Exzision oder Bestrahlung zeigen. Andererseits muss jedoch beachtet werden, dass die Gruppen mit 5 und 7 betroffenen Organsystemen, welche gegen den Trend zu besserem Überleben bei geringerer Anzahl verliefen, nur aus sechs und einem Patienten bestanden und daher nur bedingt aussagekräftig sind.

Im Vergleich des Ansprechens und Überlebens einer Gruppe mit weniger (1 - 2) mit dem einer Gruppe mit mehr betroffenen Organsystemen (≥ 3) ergab sich eine nicht signifikant niedrigere Zunahme des MTV und eine signifikante Hazard-Ratio für das Überleben. Bereits in einer früheren Publikation war ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben bei drei oder mehr betroffenen Organen festgestellt worden (Mannavola et al., 2020). Dies unterstützt den vorher gezeigten Trend insofern, dass Patienten mit weniger betroffenen Organsystemen eine verbesserte Prognose haben, was dann wiederum auch mit genannten Publikationen im Einklang ist.

5.1.6 Einfluss des Orts des Primarius auf das Therapieansprechen

Die Verteilung der Primärtumoren deckte sich weitestgehend mit den in Kapitel 1.1 aufgeführten Daten, wobei allerdings in dieser Studie bei etwa einem Viertel der Patienten der Primarius okkult blieb, dafür der Anteil an Primarii am Körperstamm etwas geringer war (Friedrich & Kraywinkel, 2018). Patienten mit Primarius im Bereich der Schleimhäute zeigten einen Trend zu schlechterem Ansprechen im Vergleich zu Patienten mit Primarius am Körperstamm oder den Extremitäten, Patienten mit okkulten Primarii sprachen dagegen etwa gleich wie letztere an. Auch in der medianen Änderung des Tumolvolumens fand sich bei Schleimhautprimarii ein Anstieg des MTV, während es bei den übrigen Gruppen gleich blieb oder reduziert werden konnte. Ein weiterer Trend fand sich in der Rate der Komplettremissionen. Patienten mit Primarius am Körperstamm zeigten diese häufiger als Patienten mit Primarius an den Schleimhäuten. Dieser Trend im Ansprechen fand sich auch im Überleben wieder. Sowohl für das PFS als auch für das DSS zeigte sich eine klare Tendenz zu kürzerem Überleben bei einem Primarius im Bereich der Schleimhäute, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. In der - soweit bekannt - aktuell größten Studie zur PD-1 Therapie bei Patienten mit Schleimhautprimarius beobachteten D'Angelo et al. bereits ein signifikant schlechteres Ansprechen sowie kürzeres Überleben für Patienten mit Primarius im Bereich der Schleimhäute. Dort zeigten sich mit der aktuellen Studie vergleichbare Ansprechraten bei Patienten ohne Schleimhautbeteiligung mit circa 60 %, bei Erstauftreten des Melanoms an den Schleimhäuten lag das Ansprechen sogar nur bei 37,1 %. Ebenso konnte ein Unterschied im PFS gezeigt werden, dabei lagen die Überlebenszeiten jedoch mit 5,9 respektive mit 11,7 Monaten beim Einsatz einer Kombinationstherapie unter den hier berichteten Werten (D'Angelo et al., 2017). Die neu gewonnenen Daten unterstützen die Aussagen demnach insgesamt, jedoch konnten wohl vor allem aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Primarius im Bereich der Schleimhäute keine statistisch signifikanten Resultate beobachtet werden. Eine gesonderte Aussage zu Aderhautmelanomen war in dieser Studie nicht möglich, da zu wenige Fälle vorlagen, diese wurden daher zur Gruppe mit Schleimhautmelanomen hinzugefügt.

5.1.7 Einfluss des MTV vor Immuntherapie auf das Therapieansprechen

Im Vergleich des Überlebens zwischen hohem und niedrigem metabolischen Tumolvolumen vor Beginn der Immuntherapie konnte ein signifikanter Unterschied im PFS und DSS zugunsten eines niedrigeren Startvolumens beobachtet werden. Dieser Einfluss des initialen metabolischen Tumolvolumens auf das Überleben war bereits von mehreren Autoren zunächst für die Therapie mit Ipilimumab, später auch für die Therapie mit PD-1 Inhibitoren sowie für die Kombinationstherapie beschrieben worden und wird von den hier vorliegenden Daten unterstützt (Ayati et al., 2021; Flaus et al., 2021; Hlongwa et al., 2022; Iravani et al., 2020; Ito et al., 2019a; Lang et al., 2020; Seban et al., 2019). Dem gegenüber berichteten Nakamoto et al., dass das MTV vor Therapiebeginn kein unabhängiger prognostischer Faktor war. Dagegen fand sich ein starker, signifikanter Zusammenhang zwischen dem MTV nach der ersten Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren und dem Gesamtüberleben (Nakamoto et al., 2020). Dies bestätigte den Einsatz des beschriebenen prognostisch relevanten Ganzkörper-MTV im ersten Follow-up nach dem Beginn der Immuntherapie als Parameter für das Therapieansprechen in der aktuellen Untersuchung.

Neben dem Einfluss des MTV vor Immuntherapie auf das Überleben war auch bereits ein Unterschied im unmittelbaren Ansprechen auf die Therapie zu finden. Dies drückte sich in einem signifikant größeren Anstieg des MTV bei hohem Startvolumen aus, wenn auch keine signifikant niedrigere Ansprechrate beobachtet wurde. Letztere fand sich bei Seban et al., wo auch von signifikant höheren Ansprechraten auf PD-1 Inhibitoren bei niedrigerem initialen Tumolvolumen vor Therapiebeginn berichtet wurde (Seban et al., 2019). Des Weiteren war die Rate an Komplettremissionen bei niedrigem Tumolvolumen signifikant höher. Diese Überlegenheit im Ansprechen könnte jedoch auch durch den bereits beschriebenen Zusammenhang des MTV mit der Anzahl an Metastasen beziehungsweise betroffenen Organsystemen verursacht worden sein und das MTV hier nur als Einflussfaktor wirken. Es besteht sogar die Möglichkeit, dass die Volumenzunahme nur durch das Tumorwachstum begründet ist, das bei bereits stärkerem Wachstum vor Therapiebeginn weiter voranschreitet. Eine Unterscheidung war hier nicht zu treffen, da keine Gruppe ohne Therapie als Vergleich dienen konnte. Die höhere Rate an

Komplettremissionen könnte auch darin begründet sein, dass bei niedrigerem Tumolvolumen ein geringerer Therapieeffekt zur vollständigen Remission der Tumorlast nötig ist.

Betrachtet man den Progress des metabolischen Tumolvolumens vor Immuntherapie, zeigte sich für hohen und niedrigen Progress kein signifikanter Unterschied bei Ansprechen und MTV-Änderung. Auch hier wurden in der Gruppe mit niedrigem Progress signifikant mehr Komplettremissionen erreicht und ein signifikant höheres PFS und DSS beobachtet. Erneut kann jedoch keine Aussage darüber getroffen werden, ob das verbesserte Überleben durch einen größeren Therapieeffekt zustande kam, oder ob ein längeres Überleben auch ohne jegliche Therapie zustande gekommen wäre.

5.1.8 Einfluss der Art der Immuntherapie auf das Therapieansprechen

Zu Unterschieden im Ansprechen und Überleben zwischen verschiedenen Ansätzen der Immuntherapie liegen, wie in Kapitel 1.3 dargelegt, schon einige randomisierte, kontrollierte Studien vor. Die wohl bekanntesten davon sind die KEYNOTE-006 Studie, die Pembrolizumab und Ipilimumab gegenüberstellte, und die CheckMate 067 Studie, welche die Kombinationstherapie mit einer Nivolumab und Ipilimumab Monotherapie verglich. Dabei war die Kombinationstherapie der Monotherapie stets überlegen, sowie auch Pembrolizumab und Nivolumab einer Behandlung mit Ipilimumab (Larkin et al., 2015; Robert et al., 2015b; Wolchok et al., 2017). Dies sollte auch für diese Patientenpopulation geprüft werden. Zunächst wurde festgestellt, dass Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten hatten, ein (jedoch nicht signifikant) höheres Startvolumen im Vergleich zur Monotherapie mit Nivolumab und Pembrolizumab hatten. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Kombinationstherapie teilweise eine Therapieeskalation darstellte und somit eher auf therapieresistente Fälle mit höherem Startvolumen angewendet wurde. Danach wurde das Ansprechen verglichen, hier fand sich ein Trend zu höheren Raten bei Kombinationstherapie mit 65,7 % gegenüber 61,3 % bei PD-1 und 59,3 % bei CTLA-4 Monotherapie, sowie auch eine in allen Gruppen etwa gleiche Änderung des MTV. Für das Ansprechen traten bei Wolchok et al. Raten von 40 % (inklusive stabiler Erkrankung 65 %) unter Kombinationstherapie respektive 20 % bei sequenzieller Therapie mit

Nivolumab auf (Wolchok et al., 2013). Für Kombinationstherapie, Nivolumab und Ipilimumab Monotherapie waren bei Larkin et al. von Ansprechraten von 57,6 %, 43,7 % und 19,0 % und für Pembrolizumab respektive Ipilimumab bei Robert et al. von 33,7 % und 11,9 % berichtet worden (Larkin et al., 2015; Robert et al., 2015b). Das Ansprechen bei Kombinationstherapie entsprach den Angaben aus der Literatur, bei Monotherapie übertraf es jene sogar, was jedoch wie bereits erwähnt nicht direkt übertragbar war.

Die Überlebenszeiten bei unterschiedlichen Therapieformen waren vergleichbar oder besser als die in der Literatur beschriebenen. Bei Wolchok et al. wurde das mediane Überleben bei Kombinationstherapie ebenfalls nicht erreicht, bei Monotherapie mit einem PD-1 Inhibitor übertrafen die hier beobachteten 39,5 Monate sogar die berichteten 37,6 Monate (Wolchok et al., 2017). Das mediane Überleben für Kombinationstherapie wurde erst nach 72,1 Monaten in der CheckMate 067 Studie erreicht (Wolchok et al., 2022). Auffällig war das (nicht signifikant) längere Überleben bei Therapie mit Ipilimumab. Eine mögliche Ursache ist die Wahl des Therapieintervalls, wodurch Nicht-Ansprecher teilweise als Eskalation anderen Immuntherapien zugeführt wurden und dadurch nicht in die Ipilimumab-Gruppe fielen. Dies zeigte sich auch beim PFS: Für die Kombinationstherapie gleicht der Zeitraum von fast 12 Monaten der CheckMate 067 Studie, jedoch fällt erneut ein deutlich längerer Zeitraum bei Monotherapie insbesondere mit Ipilimumab auf (Larkin et al., 2015).

Insgesamt lässt sich also sagen, dass die beobachteten Ansprechraten und Überlebenszeiten im Bereich der früher publizierten Werte lagen beziehungsweise diese teilweise übertrafen. Als möglichen Grund hierfür könnten unter anderem die in den letzten Jahren noch einmal verbesserten Therapiekonzepte und der Einsatz mehrerer Therapieformen in Kombination oder im Wechsel angesehen werden. Beispielsweise könnten der Einsatz anderer zielgerichteter Therapieformen wie BRAF-/MEK-Inhibitoren und der durch Strahlentherapie ausgelöste abscopale Effekt einen möglichen Behandlungsvorteil bewirkt haben.

Da diese Studie retrospektiv durchgeführt wurde, lagen in der Wahl der Therapie „natürliche“ klinische Bedingungen vor. Dies bedeutet auch, dass teilweise schon andere (Immun-)Therapien vor dem in dieser Studie betrachteten Therapieintervall stattgefunden hatten. Dies traf für insgesamt 32

Patienten zu, wovon 21 Patienten Kombinationstherapie und 11 Patienten Monotherapie erhalten hatten, jedoch zuvor bereits eine andere Form der Immuntherapie. Daher wurde eine weitere Analyse angeschlossen, welche Ansprechen und Überleben mit dieser Vortherapie als Einflussfaktor untersuchte. Dabei zeigte die Gruppe, die bereits vorher einen Therapieversuch mit Checkpoint-Inhibitoren verzeichnete, einen Trend zu höherer Tumorlast vor Therapiebeginn und zu größerer Zunahme des MTV unter Therapie bei etwa gleichem Ansprechen. Das PFS war bei Vortherapie signifikant kürzer, das DSS zeigte ebenfalls einen Trend zu kürzerem Überleben. Dies kann wohl darauf zurückgeführt werden, dass ein Wechsel des Checkpoint-Inhibitors häufig aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder besonders schnellen Tumorwachstums durchgeführt wurde, um die Therapie so zu eskalieren. Somit würde das höhere Startvolumen und kürzere PFS den Wechsel der Immuntherapie gewissermaßen prognostizieren. In Hinblick auf eine mögliche Verzerrung der Ansprechraten und Überlebenszeiten für die Subgruppen nach betroffenen Organsystemen zeigten sich ähnliche Resultate mit denselben Trends, wenn die Subgruppe mit einer Vortherapie mit einem anderen Checkpoint-Inhibitor aus den Analysen ausgeschlossen wurde. Gleichermäßen zeigte sich ein Trend hin zum schlechteren Ansprechen der Immuntherapie bei Patienten mit ossärer Metastasierung, sowie ein signifikant geringeres Überleben in dieser Subgruppe. Ebenfalls wiesen cerebrale Metastasen gute Ansprechraten bei gleichzeitigem Trend zu kürzeren Überlebenszeiten auf. Da keine neuen Trends aus dieser Untersuchung hervorgingen, wird auf die Analyse der gesamten Studienpopulation verwiesen.

5.1.9 Einfluss des abscopalen Effekts auf das Therapieansprechen

Schließlich wurde der zuvor beschriebene abscopale Effekt noch im Einzelnen in dieser Studienpopulation untersucht. Wie bereits berichtet, wurde in zahlreichen Einzelfällen von einem positiven Effekt einer konkordanten Strahlentherapie in Kombination mit der Immuntherapie beim malignen Melanom berichtet (Postow et al., 2012; Reynders et al., 2015; Stamell et al., 2013; Thallinger et al., 2015; Watanabe et al., 2020; Yamaguchi et al., 2021). Das Melanom wurde als Tumorentität mit hoher Immunogenität und daher auch

als gutes Ziel einer kombinierten Therapie eingeschätzt (Janopaul-Naylor et al., 2021).

In einer retrospektiven systematischen Evaluation des abscopalen Effekts bei Behandlung mit Ipilimumab lag das mediane Überleben bei 28 Monaten, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 20 % (Chandra et al., 2015). Im Vergleich hierzu lag das mediane Überleben bei den 33 in der aktuellen Studie untersuchten Patienten bei 39,4 Monaten und war somit deutlich länger. Das 5-Jahres-Überleben wurde allerdings nur in 11 % der Fälle erreicht.

In einer - soweit bekannt - ersten prospektiven Studie zu dieser Fragestellung wurden 20 Patienten mit einer Kombination von PD-1 Inhibitor und stereotaktischer Bestrahlung behandelt. Dabei zeigte sich ein Teil- oder Vollansprechen bei 45 % der Patienten, was keinen Vorteil im Ansprechen der kombinierten Therapie und somit auch keinen abscopalen Effekt erkennen ließ. Allerdings lag auch die Rate der Nebenwirkungen im Bereich derer bei Behandlungen mit einer Monotherapie mit PD-1 Hemmern (Sundahl et al., 2019). Dahingegen zeigte sich in dieser Studie eine Ansprechrate von 65 %, es konnte jedoch auch hier kein signifikant positiver Effekt für ein verbessertes Ansprechen bei einer konkordant durchgeführten Strahlentherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne jene beobachtet werden. Es fand sich zwar ein geringerer Anstieg des mittleren Tumolvolumens nach Strahlentherapie, jedoch war auch dies nicht signifikant. Insgesamt konnte also kein signifikanter Vorteil für das Ansprechen bei konkordanter Radiatio festgestellt werden und somit auch in dieser Betrachtung kein Anhalt für die Wirkung des abscopalen Effekts. Ebenso fand sich auch im Hinblick auf das Überleben kein signifikanter Vorteil in der Gruppe mit konkordanter Strahlentherapie. Im Gegenteil, es wurde sogar ein tendenziell schlechteres PFS und DSS sowie 3- und 5-Jahres-Überleben in dieser Gruppe beobachtet.

Das Zustandekommen dieser Ergebnisse kann viele Ursachen haben. Zunächst muss beachtet werden, dass die Therapieprotokolle grundsätzlich nicht auf das Wirken eines abscopalen Effekts ausgerichtet waren. Die Entscheidung zur konkordanten Radiatio wurde jeweils für den Einzelfall im interdisziplinären Tumorboard unter Beachtung des Patientenwunsches getroffen. Somit ist es denkbar, dass die Strahlentherapie teilweise eine Therapieeskalation darstellte. Zwar wurde für die Subgruppe kein erhöhtes Tumolvolumen vor der Therapie

gemessen, jedoch ist eine Krankheitsprogredienz mit beispielsweise rascher Verschlechterung des Allgemeinzustandes nicht ausgeschlossen. Damit wäre hier ein Einflussfaktor, der die Ergebnisse zu Ungunsten der konkordanten Strahlentherapie verschiebt, möglich. Des Weiteren wurde in dieser Studie nicht die Veränderung einzelner Läsionen miteinander verglichen, sondern immer die gesamte Metastasierung eines Patienten. Dies hat zur Folge, dass ein möglicher abscopaler Effekt an einzelnen Metastasen durchaus stattgefunden haben könnte, ohne dass er im Gesamtkontext sichtbar werden konnte. Und schließlich wurde auch berichtet, dass ein abscopaler Effekt im Median nach zwei Monaten beobachtet wurde (Abuodeh et al., 2016). Dieser Zeitpunkt wurde beim ersten Follow-up nach erfolgter Strahlentherapie teilweise unterschritten, meist jedoch überschritten, sodass auch die Tumorentwicklung bis zum nächsten PET/CT einen Einfluss auf das beobachtete Ansprechen hatte und auch dadurch ein abscopaler Effekt weniger zu beobachten wäre. Abschließend lässt sich also folgern, dass in dieser Studie kein positiver Einfluss des abscopalen Effekts zu erkennen war, allerdings unter den aufgeführten Limitationen. Es zeigte sich weder ein verbessertes Ansprechen bei konkordanter Radiatio, wie dies auch schon Sundahl et al. berichtet hatten, noch ließ sich hierunter ein verbessertes Überleben feststellen (Sundahl et al., 2019).

5.2 Diskussion des Auftretens von Lungennebenwirkungen und des Therapieansprechens bei Lungenmetastasierung

Der nun folgende Teil der Diskussion behandelt die im Exkurs des Kapitels 4 thematisierten lungenassoziierten Nebenwirkungen und deren Zusammenhang mit Lungenmetastasierung und Therapieansprechen in der Lunge. Die häufigsten lungenassoziierten Nebenwirkungen unter Therapie des metastasierten Melanoms sind dabei wie beschrieben die Pneumonitis und die sarcoid-like lesions. Wie bereits dargelegt, wurden sarcoid-like lesions als lokaler Prozess in der Lunge beschrieben, was einen Zusammenhang mit einer Metastasierung in diesem Bereich vermuten lassen könnte (Cheshire et al., 2018). Eine Studie von Naidoo et al. zeigte, dass die Pneumonitis bei 4 % der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom unter der Behandlung mit Immuntherapie auftrat. Da die Pneumonitis hier also als häufige Nebenwirkung

vorkam, könnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der Tumorlast in der Lunge und der assoziierten Nebenwirkung vermutet werden (Naidoo et al., 2017). In der aktuellen Analyse konnte kein Hinweis darauf gefunden werden, dass das Vorliegen von pulmonalen Metastasen einen Risikofaktor für das Auftreten von lungenassoziierten Nebenwirkungen darstellen könnte. Lungenassoziierte Nebenwirkungen waren bei jeweils 10 Patienten mit und ohne Lungenmetastasierung beobachtet worden. Die Analyse zeigte, dass bei einem Gesamtrisiko von 19,2 % die Häufigkeit lungenassoziiierter Nebenwirkungen bei Patienten mit Lungenmetastasen 20,8 % und für Patienten ohne Lungenmetastasen 17,9 % betrug. Auch die Odds-Ratio zeigte keinen Trend für höhere Auftretswahrscheinlichkeiten in einer der beiden Gruppen. Das Gesamtrisiko von 19,2 % ist im Vergleich mit der Literatur im oberen Bereich anzusiedeln (Abdel-Wahab et al., 2016; Bronstein et al., 2011; Dimitriou et al., 2018; Tirumani et al., 2015). Dies deckt sich mit den Annahmen, dass sarcoid-like lesions in ihrer Häufigkeit eher unterschätzt werden (Chorti et al., 2020; Noor et al., 2021). Ebenfalls ergab sich kein Hinweis darauf, dass das initiale Tumolvolumen in der Lunge in Zusammenhang mit der Entwicklung pulmonaler irAEs steht. Die lungenassoziierten Nebenwirkungen stellen somit eine wichtige Differentialdiagnose bei neu aufgetretenen Lungenmetastasen dar, was wiederum auch für die Therapie entscheidend ist (Cheshire et al., 2018; Eggers et al., 2019; Tetzlaff et al., 2018). Jedoch konnte in dieser Analyse kein Hinweis auf ein häufigeres Vorkommen von pulmonalen irAEs bei Lungenmetastasierung beobachtet werden.

Des Weiteren wurde das krankheitsspezifische Überleben mit und ohne pulmonale irAEs verglichen. Auch hier fand sich kein signifikanter Zusammenhang, jedoch wurde ein Trend hin zu einem längeren Überleben bei Vorliegen pulmonaler Nebenwirkungen festgestellt. Betrachtet man in dieser Analyse nur Patienten mit einer Lungenmetastasierung, ergab sich ebenfalls keine statistisch signifikante Relation. Dies könnte auf die geringe Fallzahl von Patienten mit pulmonalen irAEs zurückzuführen sein. Der in Kapitel 1.3 beschriebene Zusammenhang zwischen dem Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen und einem längeren Überleben konnte in dieser Studie für pulmonale irAEs also nur bedingt nachvollzogen werden (Arriola et al., 2015; Eigentler et al., 2014; Indini et al., 2019; Weber, 2009).

Im Hinblick auf das Therapieansprechen des malignen Melanoms wurde vermutet, dass Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen besser auf die Immuntherapie ansprechen als ohne deren Auftreten. Dies wurde in Kapitel 1.3 bezogen auf alle irAEs in einer Literaturanalyse beschrieben (Ayati et al., 2021; Downey et al., 2007; Eigentler et al., 2014; Weber et al., 2017a). In dieser Studie wurde das Therapieansprechen nur auf die Lunge bezogen und speziell bei lungenassoziierten Nebenwirkungen betrachtet. Dabei wurden höhere Ansprechraten sowie eine größere Reduktion des Tumorzvolumens bei Patienten mit irAEs beobachtet, welche wohl aber aufgrund der kleinen Kohorte von Patienten mit lungenassoziierten Nebenwirkungen keine Signifikanz zeigten. Dieser mögliche Zusammenhang könnte auf einen zugrundeliegenden immunologischen Mechanismus hindeuten, da irAEs den Immunsystem-aktivierenden Effekt der Immuntherapie anzeigen. Das durch die Immuntherapie ausgelöste Auftreten von granulomatösen sarcoid-like lesions wurde bereits als effektive Antwort in der Tumorbekämpfung beschrieben, welche durch entzündliche Prozesse und Cross-Reaktionen mit Antigenen des Melanoms verursacht wird. (Gkiozos et al., 2018; Luke et al., 2015). Im Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Ansprechraten liegt der hier beobachtete Wert von 80 % (inklusive stabiler Erkrankung) im Bereich der früher beobachteten Werte. Tetzlaff et al. hatten hier eine Ansprechrate von 71 %, Melin et al. von 81 % beobachtet (Melin et al., 2022; Tetzlaff et al., 2018). Jedoch muss darauf hingewiesen werden, dass in dieser Studie nur das Ansprechen in der Lunge aufgrund von Tumorzvolumina gewertet wurde und die Ansprechraten somit nicht direkt vergleichbar waren. Zusammenfassend wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Therapieansprechen und lungenassoziierten Nebenwirkungen gefunden, wenn auch ein Trend beobachtet wurde.

Die Analyse des initialen Tumorzvolumens in der Lunge zeigte keine statistisch messbare Korrelation mit dem Ansprechen auf Immuntherapie. Im Gegensatz dazu wurde in Publikationen wie von Ito et al. ein Zusammenhang zwischen dem initialen Tumorzvolumen vor Immuntherapie - allerdings nicht lungenspezifisch, sondern bezogen auf den ganzen Körper - und dem Ansprechen auf Ipilimumab Monotherapie, gemessen am Gesamtüberleben, gefunden (Ito et al., 2019a). Dort zeigten Patienten mit höherem initialen

Tumorvolumen ein signifikant kürzeres Überleben als mit niedrigerem initialen Tumorvolumen (Ayati et al., 2021; Iravani et al., 2020; Ito et al., 2019a; Seban et al., 2019). Abgesehen davon, dass bei Nakamoto et al. dieser Zusammenhang nicht gefunden wurde, betrachtete die aktuelle Studie nur das strukturelle initiale Tumorvolumen in der Lunge (Nakamoto et al., 2020). Darüber hinaus wurde dieses wiederum mit dem Therapieansprechen in der Lunge verglichen, was den Unterschied zu den genannten Studien deutlich werden lässt. In der aktuellen Analyse konnte das initiale Tumorvolumen somit nicht als aussagekräftiger Prognosemarker für ein Therapieansprechen betrachtet werden.

Und schließlich ließ sich auch kein Zusammenhang des Therapieansprechens mit dem SUVmax feststellen, wie auch schon in Kapitel 5.1 diskutiert wurde.

5.3 Limitationen

Nachdem die Ergebnisse diskutiert wurden, sollen nun auch die Limitationen dieser Untersuchungen dargelegt werden. Zunächst war die Studie als retrospektive Analyse angelegt, sodass zum Zeitpunkt der Auswertung bereits alle Untersuchungen abgeschlossen waren. Somit konnte kein standardisiertes Zeitintervall vom PET/CT-Scan bis zum Beginn der Immuntherapie sowie auch nach der Therapie bis zum Follow-up-Scan festgelegt werden. Dies könnte in der Folge die FDG-Aufnahme und die Anzahl der Läsionen beeinflusst haben.

Des Weiteren lagen keine Daten aus einer Kontrollgruppe ohne Therapie vor, da alle in dieser Studie beachteten Patienten eine Form der Immuntherapie erhalten hatten. Die Vergleiche wie zum Beispiel zwischen Metastasierungsmustern fanden jeweils nur zum Rest der Studienpopulation statt. Darüber hinaus erfolgte durch das retrospektive Studiendesign keine Randomisierung und Verblindung bei der Wahl der Immuntherapie. Die Therapieentscheidungen wurden jeweils individuell für jeden Patienten, orientiert an den aktuellen Leitlinien, getroffen. Eine Verblindung lag allerdings für die Auswertung der Bilddaten vor, welche ohne Kenntnis des Ansprechens oder des Überlebens durchgeführt wurde. Jene fanden erst in der statistischen Analyse Eingang in die Studie.

Das retrospektive, klinische Studiendesign brachte gleichzeitig auch den Faktor mit sich, dass mehrere Patienten bereits Vortherapien durch andere Formen

der Immuntherapie, zielgerichtete Therapien, Strahlentherapie, Chemotherapie oder eine chirurgische Intervention erhalten hatten, was den Therapieeffekt der hier untersuchten Immuntherapie in einem bestimmten Intervall verschleiern, modulieren oder abschwächen könnte. Gleiches galt auch für erfolgte Therapien nach der Immuntherapie bei der Messung des Überlebens.

Weiterhin wurde in dieser Studie jeweils nur das Ansprechen zu einem bestimmten Zeitpunkt und nicht im Verlauf betrachtet und ausgewertet. Dies hat zur Folge, dass beispielsweise ein verzögertes Ansprechen auf die Therapie keinen direkten Eingang in die Analyse fand und nur indirekt an Überlebenszeiten sichtbar war.

Im Rahmen der Analysen wurden mehrfach Subgruppen untersucht, welche teilweise nur kleine Fallzahlen aufwiesen. Dies könnte ein Grund dafür gewesen sein, dass sich in diesen Untersuchungen nur Trends jedoch keine statistischen Signifikanzen zeigten.

Die Analyse mithilfe der PET/CT brachte die hierfür typischen Einschränkungen mit sich: Besonders ist die Darstellung von Hirnmetastasen zu nennen. Diese konnten in allen Analysen des metabolischen Tumolvolumens nicht beachtet werden, da sie durch die natürliche Glukoseanreicherung im Gehirn nicht eindeutig volumetrierbar waren. Zur Detektion des Vorliegens cerebraler Metastasen wurden die MRT-Bildgebung genutzt, welche der Goldstandard in der Befundung von Hirnmetastasen beim malignen Melanom ist.

Für alle volumetrischen Daten wurde grundsätzlich das metabolische Tumolvolumen genutzt, da dieses eine besonders sensitive und spezifische Detektion der Melanommetastasen ermöglicht. Einzig im Exkurs des Kapitels 4 wurden wie beschrieben strukturelle Volumina aus der CT betrachtet. Daher bezogen sich alle Volumenangaben jeweils nur auf das metabolisch aktive Tumolvolumen, nekrotische Anteile blieben unberücksichtigt. Die anatomischen Daten aus der CT wurden bei uneindeutigen Fällen hinzugezogen. Trotz der Nutzung metabolischer Daten aus der PET wurde nicht die hierfür oft verwendete Klassifikation nach PERCIST gewählt, um das Ansprechen der Immuntherapie zu klassifizieren, da diese bei einer oft hohen Tumorlast mit vielen einzelnen und wechselnden Läsionen nicht praktikabel war. Stattdessen wurde das Ansprechen volumenbasiert, angelehnt an RECIST 1.1, übertragen auf die metabolischen Daten eingeordnet.

Diskussion

Und schließlich fanden alle Untersuchungen und Therapieversuche an einer Institution statt: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III: Hämatologie und Onkologie, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie sowie der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Klinikums rechts der Isar, München. Dies könnte einerseits einen systematischen Bias bewirkt haben, andererseits ermöglichte es jedoch auch einen guten Informationsfluss.

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es durch den Einsatz der Immuntherapie mit einer vergleichsweise hohen Ansprechrate möglich war, den Tumorprogress zu stoppen beziehungsweise die Tumorlast zu reduzieren und damit das Überleben zu verlängern. Die beobachteten Überlebenszeiten übertrafen hier sogar in vielen Fällen das mediane Überleben in der Vergleichsliteratur.

Für die einzelnen Metastasierungsmuster, eingeteilt nach Organsystemen, konnte das Vorliegen ossärer Metastasen als negativer prognostischer Faktor für das Therapieansprechen sowie für das Überleben beschrieben werden. Auch für das Vorliegen einer hepatischen Metastasierung konnte ein Trend zu schlechteren Ansprechraten und ein signifikant kürzeres Überleben festgestellt werden. Dies war jedoch wohl weniger durch die Art der Metastasierung als vielmehr durch das Auftreten bei hoher Tumorlast, vielen gleichzeitig betroffenen Organsystemen und hier besonders dem Vorliegen cerebraler Metastasen verursacht. Das Auftreten von Gehirnmetastasen im gesamten Beobachtungszeitraum - nicht speziell zum Zeitpunkt der PET/CT vor Beginn der Immuntherapie - konnte anschließend als negativer prädiktiver Faktor für das Überleben identifiziert werden. Konträr dazu wurden jedoch gute Ansprechraten in dieser Gruppe beobachtet. Jedoch war ein hoher Tumorprogress sowie besonders schlechte Überlebenszeiten insbesondere bei fortschreitender Erkrankung im Follow-up nach der Immuntherapie verzeichnet worden. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass die cerebrale Metastasierung prognostisch für ein kürzeres Überleben spricht und auch ein starker Tumorprogress stattfand, sofern initial kein Ansprechen auf die Immuntherapie gezeigt wurde.

Das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen, vor allem, soweit sie als einzige Fernmetastasen verzeichnet wurden, sagte einen im Vergleich zu anderen Metastasierungsmustern günstigen Verlauf voraus. Hier ist allerdings zu beachten, dass die Tumorlast vor Immuntherapie signifikant geringer war als bei den übrigen Patienten, was ein Ansprechen und längeres Überleben wahrscheinlicher macht.

Die Anzahl der betroffenen Organsysteme zeigte sich nicht als prognostischer Faktor für das Ansprechen, jedoch war ein Trend für die Änderung des MTV erkennbar. Mehr betroffene Organsysteme korrelierten hier mit einem höheren Volumenprogress. Ein signifikanter Unterschied zugunsten einer geringeren Anzahl an betroffenen Organsystemen zeigte sich in Bezug auf das Überleben, sowohl über alle Gruppen hinweg als auch bei einem Vergleich von wenigen mit vielen betroffenen Organsystemen. Diese Ergebnisse könnten aber auch nur durch das zunehmende MTV vor Immuntherapie bei mehr betroffenen Organsystemen erklärbar sein. An dieser Stelle wird also weitere Evidenz nötig sein, um die Kausalität zu klären.

In der Analyse prognostischer Eigenschaften des Ortes des Primarius konnten die Ergebnisse früherer Studien reproduziert werden. Das Ansprechen, die MTV-Änderung unter Immuntherapie sowie das Überleben war im Trend bei Schleimhautmelanomen im Vergleich zum Primarius am Körperstamm oder den Extremitäten schlechter beziehungsweise kürzer. Jedoch konnte wohl aufgrund einer zu geringen Fallzahl in der Gruppe der Patienten mit Primarius im Bereich der Schleimhäute keine Signifikanz erreicht werden.

Ein hohes metabolisches Tumolvolumen vor Immuntherapie zeigte sich in dieser Analyse als negativer prognostischer Einflussfaktor auf das Therapieansprechen und das Überleben, und es wurden weniger Komplettremissionen bei hohem MTV vor Immuntherapie beobachtet. Des Weiteren fand sich auch ein kürzeres Überleben bei starkem Progress des Tumolvolumens vor Immuntherapie. Allerdings könnten letztere Parameter auch nur im Zuge des natürlichen Tumorwachstums oder einer höheren Anzahl an betroffenen Organsystemen als Einflussfaktor, anstatt durch eine schlechtere Wirkung der Immuntherapie verursacht worden sein.

Der Vergleich verschiedener Konzepte der Immuntherapie ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Monotherapie mit PD-1 oder CTLA-4 Antikörpern und einer Kombinationstherapie für Ansprechen und Überleben. Ein möglicher Grund hierfür könnte die Anwendung der Kombinationstherapie als Eskalation einer Monotherapie sowie der Einsatz weiterer Therapieformen neben der Immuntherapie sein. Dennoch waren sowohl Ansprechraten als auch Überlebenszeiten soweit möglich vergleichbar mit den Ergebnissen anderer aktueller Studien, insbesondere bei Monotherapie sogar besser.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Bei der Betrachtung eines Auftretens des abscopalen Effekts zeigte sich in dieser Studie kein signifikanter Vorteil bei konkordant zur Immuntherapie durchgeführter Strahlentherapie. Weder in Hinblick auf das Therapieansprechen noch auf das Überleben konnte eine vorteilhafte Wirksamkeit beobachtet werden. Dies schließt jedoch nicht das Vorhandensein des abscopalen Effekts an sich aus. Durch verschiedene Einflussfaktoren, die unter anderem mit dem Studiendesign einhergingen, könnte jener statistisch nicht erkennbar gewesen sein.

Das Vorliegen von Lungenmetastasen zeigte sich nicht als prognostischer Faktor für das Auftreten von lungenassoziierten Nebenwirkungen. Bei Vorhandensein dieser pulmonalen Nebenwirkungen konnte einen Trend zu besserem Ansprechen auf Immuntherapie und zu längerem Überleben gezeigt werden, der jedoch keine Signifikanz erreichte. Des Weiteren war ein hohes Tumolvolumen in der Lunge vor Immuntherapie nicht prognostisch aussagefähig für ein besseres Therapieansprechen der Lungenmetastasierung.

Zusammengefasst wurden anhand der gewonnenen Ergebnisse klinische Faktoren einschließlich metabolischer Parameter aufgezeigt, welche als prognostische Marker in der künftigen Immuntherapie beim metastasierten malignen Melanom dienen könnten. Durch diesen Wissenszuwachs besteht die Möglichkeit, Patienten in der Zukunft individualisierter in ihrer Therapieentscheidung zu beraten und damit einen größeren Behandlungserfolg zu erreichen. Trotz der hier gewonnenen Erkenntnisse über prognostische Faktoren für das Ansprechen auf Immuntherapie bei metastasiertem malignen Melanom und deren Auswirkungen auf das Überleben der Patienten werden weitere Analysen in diesem Bereich nötig sein, um den Einsatz der Immuntherapie besser steuern zu können und letztendlich ihre Wirksamkeit zu erhöhen.

Danksagung

Zum Ende dieser Dissertation möchte ich allen Personen meinen großen Dank aussprechen, die zum Gelingen des Projektes beigetragen haben. Besonders danke ich Prof. Stephan Nekolla, der dieses Projekt von Beginn an, über die Veröffentlichung in Fachjournals, bis zur Fertigstellung der Promotionsschrift ausgezeichnet betreut hat und stets als Ansprechpartner für mich bereitstand. Auch danke ich Dr. Mona Mustafa, die mich in das Projekt und die Methodik eingeführt und bei den Analysen unterstützt hat. Ich bedanke mich bei Dr. Dr. Florian Gassert für die Übernahme der Mentorentätigkeit. Ebenfalls danke ich Yize Zhuwu für die geleistete Vorarbeit in der Zusammenstellung des Patientenkollektivs. Des Weiteren danke ich Prof. Angela Krackhardt und Prof. Jochen Gaa für die Unterstützung bei der Publikation. Und schließlich möchte ich mich ausdrücklich bei meinen Eltern für die großartige Unterstützung, nicht nur während der Dissertation, sondern auf meinem gesamten Bildungsweg bedanken.

Gender Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser wissenschaftlichen Arbeit zur Erlangung des Doktorgrades auf eine geschlechtsneutrale Formulierung verzichtet. Sämtliche männliche Schreibweisen beziehen sich dabei gleichermaßen auf alle Geschlechter.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, Cornelius Benedikt Johannes Berberich, dass ich meine Dissertation mit dem Titel „Der Einfluss von Metastasierungsmustern und Tumorlast auf die therapeutische Effektivität und das Therapieansprechen der Immuntherapie bei Patienten mit metastasiertem malignen Melanom, untersucht mithilfe quantitativer PET-Parameter“ selbstständig angefertigt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Alle Ausführungen, die wörtlich oder sinngemäß auf fremdes Gedankengut zurückgreifen, wurden in meiner Arbeit besonders gekennzeichnet und im Literaturverzeichnis zitiert. Dies bezieht sich ebenfalls auf die dargestellten Abbildungen.

München, 2023

Cornelius Berberich

Literaturverzeichnis

1. Abdel-Rahman, O. (2018). Clinical correlates and prognostic value of different metastatic sites in patients with malignant melanoma of the skin: a SEER database analysis. *J Dermatolog Treat*, 29(2), 176-81. doi:10.1080/09546634.2017.1360987.
2. Abdel-Wahab, N., Shah, M., & Suarez-Almazor, M. E. (2016). Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *PLOS ONE*, 11(7), e0160221. doi:10.1371/journal.pone.0160221.
3. Abuodeh, Y., Venkat, P., & Kim, S. (2016). Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer*, 40(1), 25-37. doi:10.1016/j.currprobcancer.2015.10.001.
4. Albert, J. G., Fechner, M., Fiedler, E., Voderholzer, W., Lochs, H., Trefzer, U., . . . Helmbold, P. (2011). Algorithm for detection of small-bowel metastasis in malignant melanoma of the skin. *Endoscopy*, 43(6), 490-98. doi:10.1055/s-0030-1256357.
5. Amrane, K., Le Goupil, D., Quere, G., Delcroix, O., Gouva, S., Schick, U., . . . Querellou, S. (2019). Prediction of response to immune checkpoint inhibitor therapy using 18F-FDG PET/CT in patients with melanoma. *Medicine (Baltimore)*, 98(29), e16417. doi:10.1097/MD.00000000000016417.
6. Anwar, H., Sachpekidis, C., Winkler, J., Kopp-Schneider, A., Haberkorn, U., Hassel, J. C., & Dimitrakopoulou-Strauss, A. (2018). Absolute number of new lesions on (18)F-FDG PET/CT is more predictive of clinical response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 45(3), 376-83. doi:10.1007/s00259-017-3870-6.
7. Arriola, E., Wheeler, M., Karydis, I., Thomas, G., & Ottensmeier, C. (2015). Infliximab for IPILIMUMAB-Related Colitis-Letter. *Clin Cancer Res*, 21(24), 5642-43. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-15-2471.
8. Askling, J., Grunewald, J., Eklund, A., Hillerdal, G., & Ekblom, A. (1999). Increased risk for cancer following sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 160(5 Pt. 1), 1668-72. doi:10.1164/ajrccm.160.5.9904045.
9. 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), 6043-53. doi:10.1200/jco.2005.06.205.
10. Ayati, N., Sadeghi, R., Kiamanesh, Z., Lee, S. T., Zakavi, S. R., & Scott, A. M. (2021). The value of (18)F-FDG PET/CT for predicting or monitoring immunotherapy response in patients with metastatic melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 48(2), 428-48. doi:10.1007/s00259-020-04967-9.
11. Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S. J., Thompson, J. F., Atkins, M. B., Byrd, D. R., . . . Sondak, V. K. (2009). Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 27(36), 6199-206. doi:10.1200/jco.2009.23.4799.

12. Balch, C. M., Soong, S. J., Murad, T. M., Smith, J. W., Maddox, W. A., & Durant, J. R. (1983). A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol*, *1*(2), 126-34. doi:10.1200/jco.1983.1.2.126.
13. Baughman, R. P., Lower, E. E., & du Bois, R. M. (2003). Sarcoidosis. *Lancet*, *361*(9363), 1111-18. doi:10.1016/s0140-6736(03)12888-7.
14. Beck, K. E., Blansfield, J. A., Tran, K. Q., Feldman, A. L., Hughes, M. S., Royal, R. E., . . . Yang, J. C. (2006). Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol*, *24*(15), 2283-89. doi:10.1200/jco.2005.04.5716.
15. Berberich, C., Mustafa, M., Zhuwu, Y., Gaa, J., Krackhardt, A. M., & Nekolla, S. G. (2023). The influence of metastatic patterns and tumor load on therapeutic efficacy of immunotherapy in patients with metastatic melanoma as determined by quantitative PET-parameters using [18F]-fluorodeoxyglucose PET/computed tomography. *Melanoma Res*, *33*(3), 199-207. doi:10.1097/cmr.0000000000000883.
16. Berberich, C., Zhuwu, Y., Krackhardt, A. M., Weber, W. A., Nekolla, S. G., & Mustafa, M. (2020). The incidence of pulmonary immune related adverse events in serial [18F]-FDG-PET/CT is not correlated to pulmonary metastasation or intrapulmonary tumor volume but potentially to therapy response in patients treated with immunotherapy. *J Nucl Med*, *61*(suppl 1), 1348-48.
17. Beutler, B. D., & Cohen, P. R. (2015). Sarcoidosis in Melanoma Patients: Case Report and Literature Review. *Cancers (Basel)*, *7*(2), 1005-21. doi:10.3390/cancers7020821.
18. Bohnsack, O., Hoos, A., & Ludajic, K. (2014). Adaptation of the Immune Related Response Criteria: irRECIST. *Ann Oncol*, *25*(suppl 4), iv369-iv72. doi:10.1093/annonc/mdu342.23.
19. Bonifazi, M., Bravi, F., Gasparini, S., La Vecchia, C., Gabrielli, A., Wells, A. U., & Renzoni, E. A. (2015). Sarcoidosis and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chest*, *147*(3), 778-91. doi:10.1378/chest.14-1475.
20. Brahmer, J. R., Tykodi, S. S., Chow, L. Q., Hwu, W. J., Topalian, S. L., Hwu, P., . . . Wigginton, J. M. (2012). Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, *366*(26), 2455-65. doi:10.1056/NEJMoa1200694.
21. Brand, C. U., Ellwanger, U., Stroebel, W., Meier, F., Schlagenhauff, B., Rassner, G., & Garbe, C. (1997). Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. *Cancer*, *79*(12), 2345-53.
22. Braun, N. A., Celada, L. J., Herazo-Maya, J. D., Abraham, S., Shaginurova, G., Sevin, C. M., . . . Drake, W. P. (2014). Blockade of the programmed death-1 pathway restores sarcoidosis CD4(+) T-cell proliferative capacity. *Am J Respir Crit Care Med*, *190*(5), 560-71. doi:10.1164/rccm.201401-0188OC.
23. Brendle, C., Kupferschläger, J., Nikolaou, K., la Fougère, C., Gatidis, S., & Pfannenberger, C. (2015). Is the standard uptake value (SUV) appropriate for

- quantification in clinical PET imaging? - Variability induced by different SUV measurements and varying reconstruction methods. *Eur J Radiol*, 84(1), 158-62. doi:10.1016/j.ejrad.2014.10.018.
24. Brincker, H. (1986). Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev*, 13(3), 147-56. doi:10.1016/0305-7372(86)90002-2.
 25. Brincker, H., & Pedersen, N. T. (1991). Immunohistologic separation of B-cell-positive granulomas from B-cell-negative granulomas in paraffin-embedded tissues with special reference to tumor-related sarcoid reactions. *Apmis*, 99(3), 282-90. doi:10.1111/j.1699-0463.1991.tb05151.x.
 26. Brix, N., Tiefenthaller, A., Anders, H., Belka, C., & Lauber, K. (2017). Abscopal, immunological effects of radiotherapy: Narrowing the gap between clinical and preclinical experiences. *Immunol Rev*, 280(1), 249-79. doi:10.1111/imr.12573.
 27. Bronstein, Y., Ng, C. S., Hwu, P., & Hwu, W. J. (2011). Radiologic manifestations of immune-related adverse events in patients with metastatic melanoma undergoing anti-CTLA-4 antibody therapy. *AJR Am J Roentgenol*, 197(6), W992-W1000. doi:10.2214/ajr.10.6198.
 28. Broos, C. E., van Nimwegen, M., In 't Veen, J. C., Hoogsteden, H. C., Hendriks, R. W., van den Blink, B., & Kool, M. (2015). Decreased Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 Expression on Regulatory T Cells and Th17 Cells in Sarcoidosis: Double Trouble? *Am J Respir Crit Care Med*, 192(6), 763-65. doi:10.1164/rccm.201503-0635LE.
 29. Caras, W. E., Dillard, T., Baker, T., & Pluss, J. (2003). Coexistence of sarcoidosis and malignancy. *South Med J*, 96(9), 918-22. doi:10.1097/01.Smj.0000083858.65141.79.
 30. Chandra, R. A., Wilhite, T. J., Balboni, T. A., Alexander, B. M., Spektor, A., Ott, P. A., . . . Schoenfeld, J. D. (2015). A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncoimmunology*, 4(11), e1046028. doi:10.1080/2162402x.2015.1046028.
 31. Chen, L. (2004). Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. *Nat Rev Immunol*, 4(5), 336-47. doi:10.1038/nri1349.
 32. Cheshire, S. C., Board, R. E., Lewis, A. R., Gudur, L. D., & Dobson, M. J. (2018). Pembrolizumab-induced Sarcoid-like Reactions during Treatment of Metastatic Melanoma. *Radiology*, 289(2), 564-67. doi:10.1148/radiol.2018180572.
 33. Chorti, E., Kanaki, T., Zimmer, L., Hadaschik, E., Ugurel, S., Gratsias, E., . . . Livingstone, E. (2020). Drug-induced sarcoidosis-like reaction in adjuvant immunotherapy: Increased rate and mimicker of metastasis. *Eur J Cancer*, 131, 18-26. doi:10.1016/j.ejca.2020.02.024.
 34. Cohen, P. R., & Kurzrock, R. (2007). Sarcoidosis and malignancy. *Clin Dermatol*, 25(3), 326-33. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.03.010.
 35. D'Angelo, S. P., Larkin, J., Sosman, J. A., Lebbé, C., Brady, B., Neyns, B., . . . Wolchok, J. D. (2017). Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol*, 35(2), 226-35. doi:10.1200/jco.2016.67.9258.

36. Das, S., & Johnson, D. B. (2019). Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*, 7(1), 306. doi:10.1186/s40425-019-0805-8.
37. Davis, L. E., Shalin, S. C., & Tackett, A. J. (2019). Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther*, 20(11), 1366-79. doi:10.1080/15384047.2019.1640032.
38. de Heer, E. C., Brouwers, A. H., Boellaard, R., Sluiter, W. J., Diercks, G. F. H., Hospers, G. A. P., . . . Jalving, M. (2018). Mapping heterogeneity in glucose uptake in metastatic melanoma using quantitative (18)F-FDG PET/CT analysis. *EJNMMI Res*, 8(1), 101. doi:10.1186/s13550-018-0453-x.
39. Demaria, S., & Formenti, S. C. (2012). Role of T lymphocytes in tumor response to radiotherapy. *Front Oncol*, 2, 95. doi:10.3389/fonc.2012.00095.
40. Demaria, S., Ng, B., Devitt, M. L., Babb, J. S., Kawashima, N., Liebes, L., & Formenti, S. C. (2004). Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 58(3), 862-70. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.09.012.
41. Dimitrakopoulou-Strauss, A. (2019). Monitoring of patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors using PET-CT. *Cancer Immunol Immunother*, 68(5), 813-22. doi:10.1007/s00262-018-2229-6.
42. Dimitriou, F., Frauchiger, A. L., Urosevic-Maiwald, M., Naegeli, M. C., Goldinger, S. M., Barysch, M., . . . Mangana, J. (2018). Sarcoid-like reactions in patients receiving modern melanoma treatment. *Melanoma Res*, 28(3), 230-36. doi:10.1097/cmr.0000000000000437.
43. Downey, S. G., Klapper, J. A., Smith, F. O., Yang, J. C., 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), 6681-88. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-07-0187.
44. Drake, C. G., Jaffee, E., & Pardoll, D. M. (2006). Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol*, 90, 51-81. doi:10.1016/s0065-2776(06)90002-9.
45. Eckert, A., Schoeffler, A., Dalle, S., Phan, A., Kiakouama, L., & Thomas, L. (2009). Anti-CTLA4 monoclonal antibody induced sarcoidosis in a metastatic melanoma patient. *Dermatology*, 218(1), 69-70. doi:10.1159/000161122.
46. Eggermont, A. M., Blank, C. U., Mandal, M., Long, G. V., Atkinson, V., Dalle, S., . . . Robert, C. (2018). Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*, 378(19), 1789-801. doi:10.1056/NEJMoa1802357.
47. Eggermont, A. M., Chiarion-Sileni, V., Grob, J. J., Dummer, R., Wolchok, J. D., Schmidt, H., . . . Testori, A. (2016). Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*, 375(19), 1845-55. doi:10.1056/NEJMoa1611299.
48. Eggermont, A. M., Spatz, A., & Robert, C. (2014). Cutaneous melanoma. *Lancet*, 383(9919), 816-27. doi:10.1016/s0140-6736(13)60802-8.
49. Eggers, H., Krüger, M., Stange, K., Jonigk, D., Biancosino, C., Rodt, T., . . . Ivanyi, P. (2019). Sarcoid-Like Lesions Mimicking Pulmonary Metastasis: A

- Case Series and Review of the Literature. *Oncol Res Treat*, 42(7-8), 382-86. doi:10.1159/000500206.
50. Eigentler, T. K., Figl, A., Krex, D., Mohr, P., Mauch, C., Rass, K., . . . Schadendorf, D. (2011). Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer*, 117(8), 1697-703. doi:10.1002/cncr.25631.
 51. Eigentler, T. K., Hassel, J. C., Berking, C., Aberle, J., Bachmann, O., Grünwald, V., . . . Gutzmer, R. (2016). Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev*, 45, 7-18. doi:10.1016/j.ctrv.2016.02.003.
 52. Eigentler, T. K., Schlaak, M., Hassel, J. C., Loquai, C., Stoffels, I., Gutzmer, R., . . . Garbe, C. (2014). Effectiveness and tolerability of ipilimumab: experiences from 198 patients included in a named-patient program in various daily-practice settings and multiple institutions. *J Immunother*, 37(7), 374-81. doi:10.1097/cji.000000000000046.
 53. 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), 228-47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
 54. Elias, M. L., Behbahani, S., Maddukuri, S., John, A. M., Schwartz, R. A., & Lambert, W. C. (2019). Prolonged overall survival following metastasectomy in stage IV melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 33(9), 1719-25. doi:10.1111/jdv.15667.
 55. European Medicines Agency. (2011). Yervoy (Ipilimumab) EPAR - Medicine overview. Abgerufen von https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/yervoy-epar-medicine-overview_en.pdf am 26.04.2020.
 56. European Medicines Agency. (2015a). Keytruda (Pembrolizumab): EPAR - Medicine overview. Abgerufen von https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview_en.pdf am 26.04.2020.
 57. European Medicines Agency. (2015b). Opdivo (Nivolumab): EPAR - Medicine overview. Abgerufen von https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/opdivo-epar-medicine-overview_en.pdf am 26.04.2020.
 58. Facco, M., Cabrelle, A., Teramo, A., Olivieri, V., Gnoato, M., Teolato, S., . . . Agostini, C. (2011). Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax*, 66(2), 144-50. doi:10.1136/thx.2010.140319.
 59. Fenerty, K. E., Folio, L. R., Patronas, N. J., Marte, J. L., Gulley, J. L., & Heery, C. R. (2016). Predicting clinical outcomes in chordoma patients receiving immunotherapy: a comparison between volumetric segmentation and RECIST. *BMC Cancer*, 16(1), 672. doi:10.1186/s12885-016-2699-x.
 60. Flaus, A., Habouzit, V., De Leiris, N., Vuillez, J. P., Leccia, M. T., Perrot, J. L., . . . Cachin, F. (2021). FDG PET biomarkers for prediction of survival in

- metastatic melanoma prior to anti-PD1 immunotherapy. *Sci Rep*, 11(1), 18795. doi:10.1038/s41598-021-98310-3.
61. Fong, L., & Small, E. J. (2008). Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. *J Clin Oncol*, 26(32), 5275-83. doi:10.1200/jco.2008.17.8954.
 62. Formenti, S. C., & Demaria, S. (2009). Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol*, 10(7), 718-26. doi:10.1016/s1470-2045(09)70082-8.
 63. Formenti, S. C., & Demaria, S. (2013). Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst*, 105(4), 256-65. doi:10.1093/jnci/djs629.
 64. 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), 886-94. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-15-1136.
 65. Friedrich, S., & Kraywinkel, K. (2018). Faktenblatt: Epidemiologie des malignen Melanoms in Deutschland. *Der Onkologe*, 24(6), 447-52. doi:10.1007/s00761-018-0384-1.
 66. Gallagher, B. M., Ansari, A., Atkins, H., Casella, V., Christman, D. R., Fowler, J. S., . . . Reivich, M. (1977). Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo: tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med*, 18(10), 990-96.
 67. 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), 1154-61.
 68. Gaspar, L., Scott, C., Rotman, M., Asbell, S., Phillips, T., Wasserman, T., . . . Byhardt, R. (1997). Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37(4), 745-51. doi:10.1016/s0360-3016(96)00619-0.
 69. Georas, S. N., Chapman, T. J., & Crouser, E. D. (2016). Sarcoidosis and T-Helper Cells. Th1, Th17, or Th17.1? *Am J Respir Crit Care Med*, 193(11), 1198-200. doi:10.1164/rccm.201512-2419ED.
 70. Gershenwald, J. E., & Scolyer, R. A. (2018). Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol*, 25(8), 2105-10. doi:10.1245/s10434-018-6513-7.
 71. Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V., Ross, M. I., . . . Thompson, J. F. (2017). Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 67(6), 472-92. doi:10.3322/caac.21409.
 72. Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Thompson, J. F., Long, G. V., Ross, M. I., . . . Sondak, V. K. (2016). Melanoma of the Skin. In Amin, M. B., Edge, S., Greene, F., Byrd, D. R., Brookland, R. K., Washington, M. K., Gershenwald, J. E., Compton, C. C., Hess, K. R., Sullivan, D. C., Jessup, J. M., Brierley, J. D., Gaspar, L. E., Schilsky, R. L., & Balch, C. M. (Eds.), *AJCC*

Cancer Staging Manual (8th edition) (pp. 563-85). New York: Springer International Publishing.

73. Gkiozos, I., Kopitopoulou, A., Kalkanis, A., Vamvakaris, I. N., Judson, M. A., & Syrigos, K. N. (2018). Sarcoidosis-Like Reactions Induced by Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol*, *13*(8), 1076-82. doi:10.1016/j.jtho.2018.04.031.
74. Goldman, C., Tchack, J., Robinson, E. M., Han, S. W., Moran, U., Polsky, D., . . . Wilson, M. A. (2017). Outcomes in Melanoma Patients Treated with BRAF/MEK-Directed Therapy or Immune Checkpoint Inhibition Stratified by Clinical Trial versus Standard of Care. *Oncology*, *93*(3), 164-76. doi:10.1159/000475715.
75. Greenwald, R. J., Freeman, G. J., & Sharpe, A. H. (2005). The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol*, *23*, 515-48. doi:10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611.
76. Haanen, J., Carbonnel, F., Robert, C., Kerr, K. M., Peters, S., Larkin, J., & Jordan, K. (2017). Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, *28*(suppl 4), iv119-iv42. doi:10.1093/annonc/mdx225.
77. Hamid, O., Robert, C., Daud, A., Hodi, F. S., Hwu, W. J., Kefford, R., . . . Ribas, A. (2013). Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*, *369*(2), 134-44. doi:10.1056/NEJMoa1305133.
78. Harpole, D. H., Jr., Johnson, C. M., Wolfe, W. G., George, S. L., & Seigler, H. F. (1992). Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *103*(4), 743-50.
79. Hiniker, S. M., Reddy, S. A., Maecker, H. T., Subrahmanyam, P. B., Rosenberg-Hasson, Y., Swetter, S. M., . . . Knox, S. J. (2016). A Prospective Clinical Trial Combining Radiation Therapy With Systemic Immunotherapy in Metastatic Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *96*(3), 578-88. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.07.005.
80. Hiraki, Y., Rosen, O. M., & Birnbaum, M. J. (1988). Growth factors rapidly induce expression of the glucose transporter gene. *J Biol Chem*, *263*(27), 13655-62.
81. Hirata, K., Kobayashi, K., Wong, K.-P., Manabe, O., Surmak, A., Tamaki, N., & Huang, S.-C. (2014). A Semi-Automated Technique Determining the Liver Standardized Uptake Value Reference for Tumor Delineation in FDG PET-CT. *PLOS ONE*, *9*(8), e105682. doi:10.1371/journal.pone.0105682.
82. Hlongwa, K. N., Mokoala, K. M. G., Matsena-Zingoni, Z., Vorster, M., & Sathekge, M. M. (2022). The Use of (18)F-FDG PET/CT Metabolic Parameters in Predicting Overall Survival in Patients Undergoing Restaging for Malignant Melanoma. *Diagnostics (Basel)*, *12*(3). doi:10.3390/diagnostics12030595.
83. Hodi, F. S., Ballinger, M., Lyons, B., Soria, J. C., Nishino, M., Tabernero, J., . . . Wolchok, J. D. (2018a). Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol*, *36*(9), 850-58. doi:10.1200/jco.2017.75.1644.
84. Hodi, F. S., Chesney, J., Pavlick, A. C., Robert, C., Grossmann, K. F., McDermott, D. F., . . . Postow, M. A. (2016). Combined nivolumab and

- ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 17(11), 1558-68. doi:10.1016/s1470-2045(16)30366-7.
85. Hodi, F. S., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Rutkowski, P., Cowey, C. L., . . . Wolchok, J. D. (2018b). Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 19(11), 1480-92. doi:10.1016/s1470-2045(18)30700-9.
 86. Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B., . . . Urba, W. J. (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 363(8), 711-23. doi:10.1056/NEJMoa1003466.
 87. Hofmann, L., Forschner, A., Loquai, C., Goldinger, S. M., Zimmer, L., Ugurel, S., . . . Heinzerling, L. M. (2016). Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*, 60, 190-209. doi:10.1016/j.ejca.2016.02.025.
 88. Hoos, A., Parmiani, G., Hege, K., Sznol, M., Loibner, H., Eggermont, A., . . . Nichol, G. (2007). A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. *J Immunother*, 30(1), 1-15. doi:10.1097/01.cji.0000211341.88835.ae.
 89. 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), 3193-98. doi:10.1200/jco.2015.60.8448.
 90. 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.
 91. Im, H. J., Bradshaw, T., Solaiyappan, M., & Cho, S. Y. (2018). Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging*, 52(1), 5-15. doi:10.1007/s13139-017-0493-6.
 92. 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), 511-21. doi:10.1007/s00432-018-2819-x.
 93. Iravani, A., Osman, M. M., Weppler, A. M., Wallace, R., Galligan, A., Lasocki, A., . . . Hicks, R. J. (2020). FDG PET/CT for tumoral and systemic immune response monitoring of advanced melanoma during first-line combination ipilimumab and nivolumab treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 47(12), 2776-86. doi:10.1007/s00259-020-04815-w.
 94. Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., & Honjo, T. (1992). Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *Embo j*, 11(11), 3887-95.

95. Ito, K., Schöder, H., Teng, R., Humm, J. L., Ni, A., Wolchok, J. D., & Weber, W. A. (2019a). Prognostic value of baseline metabolic tumor volume measured on (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in melanoma patients treated with ipilimumab therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 46(4), 930-39. doi:10.1007/s00259-018-4211-0.
96. Ito, K., Teng, R., Schöder, H., Humm, J. L., Ni, A., Michaud, L., . . . Weber, W. A. (2019b). (18)F-FDG PET/CT for Monitoring of Ipilimumab Therapy in Patients with Metastatic Melanoma. *J Nucl Med*, 60(3), 335-41. doi:10.2967/jnumed.118.213652.
97. Janopaul-Naylor, J. R., Shen, Y., Qian, D. C., & Buchwald, Z. S. (2021). The Abscopal Effect: A Review of Pre-Clinical and Clinical Advances. *Int J Mol Sci*, 22(20). doi:10.3390/ijms222011061.
98. Kaliki, S., Shields, C. L., & Shields, J. A. (2015). Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*, 63(2), 93-102. doi:10.4103/0301-4738.154367.
99. Kitajima, K., Watabe, T., Nakajo, M., Ishibashi, M., Daisaki, H., Soeda, F., . . . Ito, K. (2022). Tumor response evaluation in patients with malignant melanoma undergoing immune checkpoint inhibitor therapy and prognosis prediction using (18)F-FDG PET/CT: multicenter study for comparison of EORTC, PERCIST, and imPERCIST. *Jpn J Radiol*, 40(1), 75-85. doi:10.1007/s11604-021-01174-w.
100. Kletter, K., & Becherer, A. (1999). FDG-PET in oncology. Methodological principles and clinical applications. *Radiologe*, 39(7), 600-09. doi:10.1007/s001170050556.
101. Kristensen, V. N. (2017). The Antigenicity of the Tumor Cell - Context Matters. *N Engl J Med*, 376(5), 491-93. doi:10.1056/NEJMcibr1613793.
102. Krummel, M. F., & Allison, J. P. (1995). CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med*, 182(2), 459-65. doi:10.1084/jem.182.2.459.
103. Kumar, V., Chaudhary, N., Garg, M., Floudas, C. S., Soni, P., & Chandra, A. B. (2017). Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*, 8, 49. doi:10.3389/fphar.2017.00049.
104. Lacouture, M. E., Wolchok, J. D., Yosipovitch, G., Kähler, K. C., Busam, K. J., & Hauschild, A. (2014). Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*, 71(1), 161-69. doi:10.1016/j.jaad.2014.02.035.
105. Lang, D., Wahl, G., Poier, N., Graf, S., Kiesl, D., Lamprecht, B., & Gabriel, M. (2020). Impact of PET/CT for Assessing Response to Immunotherapy-A Clinical Perspective. *J Clin Med*, 9(11). doi:10.3390/jcm9113483.
106. Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Cowey, C. L., Lao, C. D., . . . Wolchok, J. D. (2015). Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, 373(1), 23-34. doi:10.1056/NEJMoa1504030.
107. 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), 1535-46. doi:10.1056/NEJMoa1910836.

108. Larson, S. M., Erdi, Y., Akhurst, T., Mazumdar, M., Macapinlac, H. A., Finn, R. D., . . . Ginsberg, R. (1999). Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging*, 2(3), 159-71. doi:10.1016/s1095-0397(99)00016-3.
109. Lauber, K., Ernst, A., Orth, M., Herrmann, M., & Belka, C. (2012). Dying cell clearance and its impact on the outcome of tumor radiotherapy. *Front Oncol*, 2, 116. doi:10.3389/fonc.2012.00116.
110. Le Burel, S., Champiat, S., Mateus, C., Marabelle, A., Michot, J. M., Robert, C., . . . Lambotte, O. (2017). Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-Programmed cell Death 1/anti-Programmed cell Death-Ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer*, 82, 34-44. doi:10.1016/j.ejca.2017.05.032.
111. Leach, D. R., Krummel, M. F., & Allison, J. P. (1996). Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 271(5256), 1734-36. doi:10.1126/science.271.5256.1734.
112. Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF. (2020). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3. *AWMF Registriernummer: 032/024OL*. Abgerufen von https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf am 16.08.2022.
113. Liberini, V., Rubatto, M., Mimmo, R., Passera, R., Ceci, F., Fava, P., . . . Deandrei, D. (2021). Predictive Value of Baseline [18F]FDG PET/CT for Response to Systemic Therapy in Patients with Advanced Melanoma. *J Clin Med*, 10(21). doi:10.3390/jcm10214994.
114. Lipson, E. J., & Drake, C. G. (2011). Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*, 17(22), 6958-62. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-11-1595.
115. Lomax, A. J., McGuire, H. M., McNeil, C., Choi, C. J., Hersey, P., Karikios, D., . . . McGill, N. (2017). Immunotherapy-induced sarcoidosis in patients with melanoma treated with PD-1 checkpoint inhibitors: Case series and immunophenotypic analysis. *Int J Rheum Dis*, 20(9), 1277-85. doi:10.1111/1756-185x.13076.
116. Long, G. V., Grob, J. J., Nathan, P., Ribas, A., Robert, C., Schadendorf, D., . . . Davies, M. A. (2016). Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol*, 17(12), 1743-54. doi:10.1016/s1470-2045(16)30578-2.
117. Luke, J. J., Lezcano, C., Hodi, F. S., & Murphy, G. F. (2015). Antitumor granuloma formation by CD4+ T cells in a patient with rapidly progressive melanoma experiencing spiking fevers, neuropathy, and other immune-related toxicity after treatment with ipilimumab. *J Clin Oncol*, 33(6), e32-e35. doi:10.1200/jco.2013.49.7735.
118. Lutzky, J., Wolchok, J., Hamid, O., Lebbe, C., Pehamberger, H., Linette, G., . . . O'Day, S. (2009). Association between immune-related adverse events (irAEs) and disease control or overall survival in patients (pts) with advanced

- melanoma treated with 10 mg/kg ipilimumab in three phase II clinical trials. *J Clin Oncol*, 27(15 suppl), 9034-34. doi:10.1200/jco.2009.27.15_suppl.9034.
119. Maio, M., Grob, J. J., Aamdal, S., Bondarenko, I., Robert, C., Thomas, L., . . . Wolchok, J. D. (2015). Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol*, 33(10), 1191-96. doi:10.1200/jco.2014.56.6018.
 120. Maker, A. V., Yang, J. C., Sherry, R. M., Topalian, S. L., Kammula, U. S., Royal, R. E., . . . Rosenberg, S. A. (2006). Inpatient dose escalation of anti-CTLA-4 antibody in patients with metastatic melanoma. *J Immunother*, 29(4), 455-63. doi:10.1097/01.cji.0000208259.73167.58.
 121. Mannavola, F., Mandala, M., Todisco, A., Sileni, V. C., Palla, M., Minisini, A. M., . . . Tucci, M. (2020). An Italian Retrospective Survey on Bone Metastasis in Melanoma: Impact of Immunotherapy and Radiotherapy on Survival. *Front Oncol*, 10, 1652. doi:10.3389/fonc.2020.01652.
 122. Manola, J., Atkins, M., Ibrahim, J., & Kirkwood, J. (2000). Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol*, 18(22), 3782-93. doi:10.1200/jco.2000.18.22.3782.
 123. Mauzo, S. H., Tetzlaff, M. T., Nelson, K., Amaria, R., Patel, S., Aung, P. P., . . . Curry, J. L. (2019). Regressed melanocytic nevi secondary to pembrolizumab therapy: an emerging melanocytic dermatologic effect from immune checkpoint antibody blockade. *Int J Dermatol*, 58(9), 1045-52. doi:10.1111/ijd.13833.
 124. Melero, I., Hervas-Stubbs, S., Glennie, M., Pardoll, D. M., & Chen, L. (2007). Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 7(2), 95-106. doi:10.1038/nrc2051.
 125. Melin, A., Routier, É., Roy, S., Pradere, P., Le Pavec, J., Pierre, T., . . . Robert, C. (2022). Sarcoid-like Granulomatosis Associated with Immune Checkpoint Inhibitors in Melanoma. *Cancers (Basel)*, 14(12). doi:10.3390/cancers14122937.
 126. Miedema, J., & Nunes, H. (2021). Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Curr Opin Pulm Med*, 27(5), 439-47. doi:10.1097/mcp.0000000000000800.
 127. Mohnike, W., Hör, G., & Hertel, A. (2016). Dermatologische Tumoren. In Mohnike, W., Hör, G., Hertel, A., & Schelbert, H. (Eds.), *PET/CT-Atlas* (pp. 345-68). Berlin, Heidelberg: Springer.
 128. Mole, R. H. (1953). Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol*, 26(305), 234-41. doi:10.1259/0007-1285-26-305-234.
 129. Moller, D. R. (1999). Cells and cytokines involved in the pathogenesis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 16(1), 24-31.
 130. Müller-Horvat, C., Radny, P., Eigentler, T. K., Schäfer, J., Pfannenberger, C., Horger, M., . . . Schlemmer, H. P. (2006). Prospective comparison of the impact on treatment decisions of whole-body magnetic resonance imaging and computed tomography in patients with metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer*, 42(3), 342-50. doi:10.1016/j.ejca.2005.10.008.
 131. Muranski, P., Boni, A., Antony, P. A., Cassard, L., Irvine, K. R., Kaiser, A., . . . Restifo, N. P. (2008). Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma. *Blood*, 112(2), 362-73. doi:10.1182/blood-2007-11-120998.

132. Naidoo, J., Page, D. B., Li, B. T., Connell, L. C., Schindler, K., Lacouture, M. E., . . . Wolchok, J. D. (2015). Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*, 26(12), 2375-91. doi:10.1093/annonc/mdv383.
133. Naidoo, J., Wang, X., Woo, K. M., Iyriboz, T., Halpenny, D., Cunningham, J., . . . Hellmann, M. D. (2017). Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*, 35(7), 709-17. doi:10.1200/JCO.2016.68.2005.
134. Nakamoto, R., Zaba, L. C., Rosenberg, J., Reddy, S. A., Nobashi, T. W., Davidzon, G., . . . Franc, B. L. (2020). Prognostic value of volumetric PET parameters at early response evaluation in melanoma patients treated with immunotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 47(12), 2787-95. doi:10.1007/s00259-020-04792-0.
135. National Institutes of Health, & National Cancer Institute. (2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0. Abgerufen von https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTC_AE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf am 26.04.2020.
136. Neuman, H. B., Patel, A., Ishill, N., Hanlon, C., Brady, M. S., Halpern, A. C., . . . Coit, D. G. (2008). A single-institution validation of the AJCC staging system for stage IV melanoma. *Ann Surg Oncol*, 15(7), 2034-41. doi:10.1245/s10434-008-9915-0.
137. Ng, J., & Dai, T. (2016). Radiation therapy and the abscopal effect: a concept comes of age. *Ann Transl Med*, 4(6), 118. doi:10.21037/atm.2016.01.32.
138. Nishimura, H., Okazaki, T., Tanaka, Y., Nakatani, K., Hara, M., Matsumori, A., . . . Honjo, T. (2001). Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science*, 291(5502), 319-22. doi:10.1126/science.291.5502.319.
139. Noor, A., Yassine, I., Lee, S. J., Othus, M., Moon, J., Kirkwood, J. M., . . . Tarhini, A. A. (2021). Granulomatous and sarcoid-like immune related adverse events (irAEs) in melanoma patients following CTLA4 blockade adjuvant therapy: An analysis of 1670 high-risk patients. *J Clin Oncol*, 39(15 suppl), 9582-82. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9582.
140. O, J. H., Lodge, M. A., & Wahl, R. L. (2016). Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology*, 280(2), 576-84. doi:10.1148/radiol.2016142043.
141. O, J. H., & Wahl, R. L. (2018). PERCIST in Perspective. *Nucl Med Mol Imaging*, 52(1), 1-4. doi:10.1007/s13139-017-0507-4.
142. O'Day, S. J., Hamid, O., & Urba, W. J. (2007). Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies. *Cancer*, 110(12), 2614-27. doi:10.1002/cncr.23086.
143. O'Regan, K. N., Jagannathan, J. P., Ramaiya, N., & Hodi, F. S. (2011). Radiologic aspects of immune-related tumor response criteria and patterns of immune-related adverse events in patients undergoing ipilimumab therapy. *AJR Am J Roentgenol*, 197(2), W241-W46. doi:10.2214/ajr.10.6032.
144. Parry, R. V., Chemnitz, J. M., Frauwirth, K. A., Lanfranco, A. R., Braunstein, I., Kobayashi, S. V., . . . Riley, J. L. (2005). CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-

- cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol*, 25(21), 9543-53. doi:10.1128/mcb.25.21.9543-9553.2005.
145. Patnaik, A., Kang, S. P., Rasco, D., Papadopoulos, K. P., Ellassaiss-Schaap, J., Beeram, M., . . . Tolcher, A. W. (2015). Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*, 21(19), 4286-93. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-14-2607.
 146. Pawlik, T. M., Zorzi, D., Abdalla, E. K., Clary, B. M., Gershenwald, J. E., Ross, M. I., . . . Vauthey, J. N. (2006). Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease. *Ann Surg Oncol*, 13(5), 712-20. doi:10.1245/aso.2006.01.016.
 147. Payá-Llorente, C., Cremades-Mira, A., Estors-Guerrero, M., Martínez-Hernández, N., Alberola-Soler, A., & Galbis-Carvajal, J. M. (2018). Mediastinal sarcoid-like reaction in cancer patients. *Pulmonology*, 24(1), 61-63. doi:10.1016/j.pulmoe.2017.12.003.
 148. Petersen, R. P., Hanish, S. I., Haney, J. C., Miller, C. C., 3rd, Burfeind, W. R., Jr., Tyler, D. S., . . . Harpole, D. H., Jr. (2007). Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133(1), 104-10. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.08.065.
 149. Pfannenberg, C., Aschoff, P., Schanz, S., Eschmann, S. M., Plathow, C., Eigentler, T. K., . . . Schlemmer, H. P. (2007). Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer*, 43(3), 557-64. doi:10.1016/j.ejca.2006.11.014.
 150. Phelps, M. E., Hoffman, E. J., Mullani, N. A., & Ter-Pogossian, M. M. (1975). Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J Nucl Med*, 16(3), 210-24.
 151. Piulats, J. M., Espinosa, E., de la Cruz Merino, L., Varela, M., Alonso Carrión, L., Martín-Algarra, S., . . . Berrocal-Jaime, A. (2021). Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol*, 39(6), 586-98. doi:10.1200/jco.20.00550.
 152. Pollack, L. A., Li, J., Berkowitz, Z., Weir, H. K., Wu, X. C., Ajani, U. A., . . . Pollack, B. P. (2011). Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *J Am Acad Dermatol*, 65(5 suppl 1), s78-s86. doi:10.1016/j.jaad.2011.05.030.
 153. Postow, M. A., Callahan, M. K., Barker, C. A., Yamada, Y., Yuan, J., Kitano, S., . . . Wolchok, J. D. (2012). Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*, 366(10), 925-31. doi:10.1056/NEJMoa1112824.
 154. Postow, M. A., Chesney, J., Pavlick, A. C., Robert, C., Grossmann, K., McDermott, D., . . . Hodi, F. S. (2015). Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*, 372(21), 2006-17. doi:10.1056/NEJMoa1414428.
 155. Postow, M. A., Sidlow, R., & Hellmann, M. D. (2018). Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*, 378(2), 158-68. doi:10.1056/NEJMra1703481.

156. Quach, H. T., Dewan, A. K., Davis, E. J., Ancell, K. K., Fan, R., Ye, F., & Johnson, D. B. (2019). Association of Anti-Programmed Cell Death 1 Cutaneous Toxic Effects With Outcomes in Patients With Advanced Melanoma. *JAMA Oncol*, 5(6), 906-08. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0046.
157. Ramstein, J., Broos, C. E., Simpson, L. J., Ansel, K. M., Sun, S. A., Ho, M. E., . . . Koth, L. L. (2016). IFN- γ -Producing T-Helper 17.1 Cells Are Increased in Sarcoidosis and Are More Prevalent than T-Helper Type 1 Cells. *Am J Respir Crit Care Med*, 193(11), 1281-91. doi:10.1164/rccm.201507-1499OC.
158. Rausch, I., & Beyer, T. (2016). Physikalisch-technische Grundlagen. In Mohnike, W., Hör, G., Hertel, A., & Schelbert, H. (Eds.), *PET/CT-Atlas* (pp. 5-34). Berlin, Heidelberg: Springer.
159. Ravaglia, C., Gurioli, C., Casoni, G. L., Romagnoli, M., Tomassetti, S., Gurioli, C., . . . Poletti, V. (2013). Sarcoid-like lesion is a frequent benign cause of lymphadenopathy in neoplastic patients. *Eur Respir J*, 41(3), 754-55. doi:10.1183/09031936.00141212.
160. Reynders, K., Illidge, T., Siva, S., Chang, J. Y., & De Ruyscher, D. (2015). The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev*, 41(6), 503-10. doi:10.1016/j.ctrv.2015.03.011.
161. Ribas, A., Hamid, O., Daud, A., Hodi, F. S., Wolchok, J. D., Kefford, R., . . . Robert, C. (2016). Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *Jama*, 315(15), 1600-09. doi:10.1001/jama.2016.4059.
162. Rinne, D., Baum, R. P., Hör, G., & Kaufmann, R. (1998). Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer*, 82(9), 1664-71. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19980501)82:9<1664::aid-cnrcr11>3.0.co;2-2.
163. Robert, C., Long, G. V., Brady, B., Dutriaux, C., Maio, M., Mortier, L., . . . Ascierto, P. A. (2015a). Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*, 372(4), 320-30. doi:10.1056/NEJMoa1412082.
164. Robert, C., Long, G. V., Schachter, J., Arance, A., Grob, J., Mortier, L., . . . Ribas, A. (2017). Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. *J Clin Oncol*, 35(15 suppl), 9504-04. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9504.
165. Robert, C., Ribas, A., Wolchok, J. D., Hodi, F. S., Hamid, O., Kefford, R., . . . Daud, A. (2014). Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*, 384(9948), 1109-17. doi:10.1016/s0140-6736(14)60958-2.
166. Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., . . . Ribas, A. (2015b). Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 372(26), 2521-32. doi:10.1056/NEJMoa1503093.

167. Robert, C., Schoenlaub, P., Avril, M. F., Lok, C., Grosshans, E., Valeyre, D., . . . Guillaume, J. C. (1997). Malignant melanoma and granulomatosis. *Br J Dermatol*, 137(5), 787-92.
168. Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., O'Day, S., Weber, J., Garbe, C., . . . Wolchok, J. D. (2011). Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 364(26), 2517-26. doi:10.1056/NEJMoa1104621.
169. Robert Koch-Institut, & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2019). *Krebs in Deutschland 2015/2016* (Vol. 12). Berlin.
170. Sachpekidis, C., Kopp-Schneider, A., Pan, L., Papamichail, D., Haberkorn, U., Hassel, J. C., & Dimitrakopoulou-Strauss, A. (2021). Interim [(18)F]FDG PET/CT can predict response to anti-PD-1 treatment in metastatic melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 48(6), 1932-43. doi:10.1007/s00259-020-05137-7.
171. Sanderson, K., Scotland, R., Lee, P., Liu, D., Groshen, S., Snively, J., . . . Weber, J. (2005). Autoimmunity in a phase I trial of a fully human anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 monoclonal antibody with multiple melanoma peptides and Montanide ISA 51 for patients with resected stages III and IV melanoma. *J Clin Oncol*, 23(4), 741-50. doi:10.1200/jco.2005.01.128.
172. Schachter, J., Ribas, A., Long, G. V., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., . . . Robert, C. (2017). Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*, 390(10105), 1853-62. doi:10.1016/s0140-6736(17)31601-x.
173. Schadendorf, D., Hodi, F. S., Robert, C., Weber, J. S., Margolin, K., Hamid, O., . . . Wolchok, J. D. (2015). Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*, 33(17), 1889-94. doi:10.1200/JCO.2014.56.2736.
174. Schadendorf, D., Wolchok, J. D., Hodi, F. S., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Rutkowski, P., . . . Postow, M. A. (2017). Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol*, 35(34), 3807-14. doi:10.1200/jco.2017.73.2289.
175. Seban, R. D., Nemer, J. S., Marabelle, A., Yeh, R., Deutsch, E., Ammari, S., . . . Derclé, L. (2019). Prognostic and theranostic 18F-FDG PET biomarkers for anti-PD1 immunotherapy in metastatic melanoma: association with outcome and transcriptomics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 46(11), 2298-310. doi:10.1007/s00259-019-04411-7.
176. Seifert, R., Weber, M., Kocakavuk, E., Rischpler, C., & Kersting, D. (2021). Artificial Intelligence and Machine Learning in Nuclear Medicine: Future Perspectives. *Semin Nucl Med*, 51(2), 170-77. doi:10.1053/j.semnuclmed.2020.08.003.
177. Seve, P., Schott, A. M., Pavic, M., Broussolle, C., Gilis, L., & Thomas, L. (2009). Sarcoidosis and melanoma: a referral center study of 1,199 cases. *Dermatology*, 219(1), 25-31. doi:10.1159/000213245.

178. Seymour, L., Bogaerts, J., Perrone, A., Ford, R., Schwartz, L. H., Mandrekar, S., . . . de Vries, E. G. E. (2017). iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*, *18*(3), e143-e52. doi:10.1016/s1470-2045(17)30074-8.
179. Spain, L., Diem, S., & Larkin, J. (2016). Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*, *44*, 51-60. doi:10.1016/j.ctrv.2016.02.001.
180. Stamell, E. F., Wolchok, J. D., Gnjatic, S., Lee, N. Y., & Brownell, I. (2013). The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *85*(2), 293-5. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.03.017.
181. Suetens, P., Bellon, E., Vandermeulen, D., Smet, M., Marchal, G., Nuyts, J., & Mortelmans, L. (1993). Image segmentation: methods and applications in diagnostic radiology and nuclear medicine. *Eur J Radiol*, *17*(1), 14-21. doi:10.1016/0720-048x(93)90023-g.
182. Sundahl, N., Seremet, T., Van Dorpe, J., Neyns, B., Ferdinande, L., Meireson, A., . . . Ost, P. (2019). Phase 2 Trial of Nivolumab Combined With Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Metastatic or Locally Advanced Inoperable Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *104*(4), 828-35. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.03.041.
183. Suozzi, K. C., Stahl, M., Ko, C. J., Chiang, A., Gettinger, S. N., Siegel, M. D., & Bunick, C. G. (2016). Immune-related sarcoidosis observed in combination ipilimumab and nivolumab therapy. *JAAD Case Rep*, *2*(3), 264-68. doi:10.1016/j.jdcr.2016.05.002.
184. Sznol, M., Kluger, H. M., Hodi, F. S., McDermott, D. F., Carvajal, R. D., Lawrence, D. P., . . . Sosman, J. A. (2013). Survival and long-term follow-up of safety and response in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) in a phase I trial of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). *J Clin Oncol*, *31*(18 suppl), CRA9006-CRA06. doi:10.1200/jco.2013.31.18_suppl.cra9006.
185. Teft, W. A., Kirchhof, M. G., & Madrenas, J. (2006). A molecular perspective of CTLA-4 function. *Annu Rev Immunol*, *24*, 65-97. doi:10.1146/annurev.immunol.24.021605.090535.
186. Ter-Pogossian, M. M., Phelps, M. E., Hoffman, E. J., & Mullani, N. A. (1975). A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology*, *114*(1), 89-98. doi:10.1148/114.1.89.
187. Tetzlaff, M. T., Nelson, K. C., Diab, A., Staerkel, G. A., Nagarajan, P., Torres-Cabala, C. A., . . . Curry, J. L. (2018). Granulomatous/sarcoid-like lesions associated with checkpoint inhibitors: a marker of therapy response in a subset of melanoma patients. *J Immunother Cancer*, *6*(1), 14. doi:10.1186/s40425-018-0323-0.
188. Thallinger, C., Prager, G., Ringl, H., & Zielinski, C. (2015). Abscopal effect in the treatment of malignant melanoma. *Hautarzt*, *66*(7), 545-48. doi:10.1007/s00105-014-3567-8.
189. 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), 1185-92. doi:10.1158/2326-6066.Cir-15-0102.

190. Tolaney, S. M., Colson, Y. L., Gill, R. R., Schulte, S., Duggan, M. M., Shulman, L. N., & Winer, E. P. (2007). Sarcoidosis mimicking metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 7(10), 804-10. doi:10.3816/CBC.2007.n.044.
191. Tomita, M., Yasui, H., Higashikawa, K., Nakajima, K., Takakura, H., Shiga, T., . . . Ogawa, M. (2018). Anti PD-1 treatment increases [(18)F]FDG uptake by cancer cells in a mouse B16F10 melanoma model. *EJNMMI Res*, 8(1), 82. doi:10.1186/s13550-018-0433-1.
192. 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), 2443-54. doi:10.1056/NEJMoa1200690.
193. Tumeu, P. C., Harview, C. L., Yearley, J. H., Shintaku, I. P., Taylor, E. J., Robert, L., . . . Ribas, A. (2014). PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*, 515(7528), 568-71. doi:10.1038/nature13954.
194. Tumeu, P. C., Hellmann, M. D., Hamid, O., Tsai, K. K., Loo, K. L., Gubens, M. A., . . . Daud, A. (2017). Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC. *Cancer Immunol Res*, 5(5), 417-24. doi:10.1158/2326-6066.Cir-16-0325.
195. Twyman-Saint Victor, C., Rech, A. J., Maity, A., Rengan, R., Pauken, K. E., Stelekati, E., . . . Minn, A. J. (2015). Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature*, 520(7547), 373-77. doi:10.1038/nature14292.
196. Ungprasert, P., Carmona, E. M., Crowson, C. S., & Matteson, E. L. (2016). Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung*, 194(1), 91-95. doi:10.1007/s00408-015-9826-3.
197. Vanderhoek, M., Perlman, S. B., & Jeraj, R. (2013). Impact of Different Standardized Uptake Value Measures on PET-Based Quantification of Treatment Response. *J Nucl Med*, 54(8), 1188-94. doi:10.2967/jnumed.112.113332.
198. Verdegaal, E. M., de Miranda, N. F., Visser, M., Harryvan, T., van Buuren, M. M., Andersen, R. S., . . . van der Burg, S. H. (2016). Neoantigen landscape dynamics during human melanoma-T cell interactions. *Nature*, 536(7614), 91-95. doi:10.1038/nature18945.
199. Vidal-Sicart, S., Pons, F., Fuertes, S., Vilalta, A., Rull, R., Puig, S., . . . Castel, T. (2004). Is the identification of in-transit sentinel lymph nodes in malignant melanoma patients really necessary? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31(7), 945-49. doi:10.1007/s00259-004-1485-1.
200. von Eeuw, E., Chodon, T., Attar, N., Jalil, J., Koya, R. C., Comin-Anduix, B., & Ribas, A. (2009). CTLA4 blockade increases Th17 cells in patients with metastatic melanoma. *J Transl Med*, 7, 35. doi:10.1186/1479-5876-7-35.
201. Wahl, R. L., Jacene, H., Kasamon, Y., & Lodge, M. A. (2009). From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*, 50(suppl 1), s122-s50. doi:10.2967/jnumed.108.057307.
202. Warburg, O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science*, 123(3191), 309-14. doi:10.1126/science.123.3191.309.

203. Warburg, O., Wind, F., & Negelein, E. (1927). The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol*, 8(6), 519-30. doi:10.1085/jgp.8.6.519.
204. Watanabe, T., Firat, E., Scholber, J., Gaedicke, S., Heinrich, C., Luo, R., . . . Niedermann, G. (2020). Deep abscopal response to radiotherapy and anti-PD-1 in an oligometastatic melanoma patient with unfavorable pretreatment immune signature. *Cancer Immunol Immunother*, 69(9), 1823-32. doi:10.1007/s00262-020-02587-8.
205. Weber, J. S. (2009). Ipilimumab: controversies in its development, utility and autoimmune adverse events. *Cancer Immunol Immunother*, 58(5), 823-30. doi:10.1007/s00262-008-0653-8.
206. Weber, J. S., Hodi, F. S., Wolchok, J. D., Topalian, S. L., Schadendorf, D., Larkin, J., . . . Robert, C. (2017a). Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*, 35(7), 785-92. doi:10.1200/jco.2015.66.1389.
207. Weber, J. S., Mandala, M., Del Vecchio, M., Gogas, H. J., Arance, A. M., Cowey, C. L., . . . Ascierto, P. A. (2017b). Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*, 377(19), 1824-35. doi:10.1056/NEJMoa1709030.
208. Weber, J. S., O'Day, S., Urba, W., Powderly, J., Nichol, G., Yellin, M., . . . Hersh, E. (2008). Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 26(36), 5950-56. doi:10.1200/jco.2008.16.1927.
209. Wilgenhof, S., Morlion, V., Seghers, A. C., Du Four, S., Vanderlinden, E., Hanon, S., . . . Neyns, B. (2012). Sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma sequentially treated with anti-CTLA-4 monoclonal antibody and selective BRAF inhibitor. *Anticancer Res*, 32(4), 1355-59.
210. Wolchok, J. D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Rutkowski, P., Lao, C. D., . . . Hodi, F. S. (2022). Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*, 40(2), 127-37. doi:10.1200/jco.21.02229.
211. Wolchok, J. D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Rutkowski, P., Grob, J.-J., Cowey, C. L., . . . Larkin, J. (2017). Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 377(14), 1345-56. doi:10.1056/NEJMoa1709684.
212. Wolchok, J. D., Hoos, A., O'Day, S., Weber, J. S., Hamid, O., Lebbé, 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), 7412-20. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-09-1624.
213. Wolchok, J. D., Kluger, H., Callahan, M. K., Postow, M. A., Rizvi, N. A., Lesokhin, A. M., . . . Sznol, M. (2013). Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 369(2), 122-33. doi:10.1056/NEJMoa1302369.
214. Woosley, R. L., Kim, Y. S., & Huang, K. C. (1970). Renal tubular transport of 2-deoxy-D-glucose in dogs and rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 173(1), 13-20.
215. Xing, Y., Bronstein, Y., Ross, M. I., Askew, R. L., Lee, J. E., Gershenwald, J. E., . . . Cormier, J. N. (2011). Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 103(2), 129-42. doi:10.1093/jnci/djq455.

216. Yamaguchi, T., Fushida, S., Kinoshita, J., Saito, H., Shimada, M., Terai, S., . . . Inaki, N. (2021). A case of primary malignant melanoma of the esophagogastric junction with abscopal effect after nivolumab administration. *Surg Case Rep*, 7(1), 253. doi:10.1186/s40792-021-01336-y.
217. Yang, L., Yu, H., Dong, S., Zhong, Y., & Hu, S. (2017). Recognizing and managing on toxicities in cancer immunotherapy. *Tumour Biol*, 39(3), 1010428317694542. doi:10.1177/1010428317694542.
218. Ying, H., Yang, L., Qiao, G., Li, Z., Zhang, L., Yin, F., . . . Zhang, J. (2010). Cutting edge: CTLA-4--B7 interaction suppresses Th17 cell differentiation. *J Immunol*, 185(3), 1375-78. doi:10.4049/jimmunol.0903369.
219. Zitvogel, L., Tesniere, A., & Kroemer, G. (2006). Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol*, 6(10), 715-27. doi:10.1038/nri1936.
220. Zou, W. (2006). Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 6(4), 295-307. doi:10.1038/nri1806.