

Hoda Anwar

Dr. med.

Die prognostische Rolle von F-18-FDG PET/CT Untersuchungen für die Evaluation der Ipilimumab Therapie bei Patienten mit metastasiertem Melanom

Fach/ Einrichtung: DKFZ

Doktormutter: Prof. Dr. med. Antonia Dimitrakopoulou-Strauss

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Rolle von ^{18}F -FDG-PET/CT bei der Bewertung des Ansprechens von Patienten mit metastasierten Melanomen, die eine Immuntherapie mit Ipilimumab erhalten haben, zu untersuchen und neue Interpretationskriterien für die Bewertung des Therapieansprechens zu evaluieren.

Das **erste Ziel** der Studie war es, die Genauigkeit der Frühuntersuchung (interim PET-CT) im Vergleich zu der späten Untersuchung (late PET-CT) zu evaluieren. Es wurden insgesamt 45 Patienten in diesem Teil der Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine Ausgangsuntersuchung („baseline scan“) vor Beginn der Immuntherapie, ein „interim-scan“ nach den ersten zwei Zyklen und ein „late-scan“ nach Therapieende (4 Zyklen). Das Ergebnis der Frühuntersuchung wurde mit dem Ergebnis der Spätuntersuchung verglichen (beide Untersuchungen wurden nach den EORTC-Kriterien bewertet).

Eine qualitative Analyse in diesem Teil der Studie ergab, dass die frühe (interim) PET Untersuchung das späte PET-Ergebnis bei 38 von den insgesamt 45 Patienten (84%) korrekt vorhersagte. Insgesamt 7 Patienten zeigten eine Diskordanz zwischen dem frühen und dem späten PET-Ergebnis (wie durch die EORTC-Kriterien bewertet). Wir fanden zwei Muster der Diskordanz: das erste war SMD, gefolgt von PMD (n = 4), und das zweite war PMD, gefolgt von PMR (n = 3). Das spätere Muster ist auch als „Pseudoprogressionsphänomen“ bekannt.

Die semiquantitative Analyse in diesem Teil bestand aus der Berechnung der Änderungen nach Ipilimumab-Behandlung in 1) der Gesamtzahl der neuen Läsionen 2) der durchschnittlichen Anzahl der Läsionen und 3) der SUV-Mittelwerte der Metastasen in jeder Ansprechgruppe.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass die Änderung der SUV-Mittelwerte moderat und nicht statistisch signifikant war, wobei der Unterschied der Änderung der Gesamtzahl der neuen Läsionen zwischen den verschiedenen Ansprechgruppen statistisch signifikant war. Eine andere Beobachtung war es, dass 3 von den insgesamt 6 Patienten, die eine endgültige PMR hatten, neue Läsionen in der Frühuntersuchung (interim-scan) entwickelt hatten. Alle diese Befunde haben uns zu dem Schluss geführt, dass die EORTC-Kriterien für die Bewertung des Ansprechens unter Immuntherapie nicht geeignet sind.

Das **zweite Ziel** der Studie war es, neue Ansprechkriterien für PET vorzuschlagen, die bei Patienten unter Immuntherapie eingesetzt werden können. Dieser Teil der Studie umfasste 41 Patienten (4 von den ursprünglich 45 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie bei Beginn der Immuntherapie keine messbaren Läsionen im PET aufwiesen). Für diese Auswertung wurde die Ausgangsuntersuchung mit der späten PET-CT Untersuchung verglichen. Das späte PET-Ergebnis wurde mit dem klinischen Ansprechen korreliert. Das klinische Ansprechen wurde von den behandelnden Dermato-Onkologen nach einer längeren Beobachtungszeit festgestellt, basiert auf den Ergebnissen der PET/CT- und MRT- Untersuchungen sowie des LDH-Werts im Blut. Die mediane Beobachtungszeit der Patienten nach Therapieende betrug 21,4 Monate (Wertebereich: 6,3 - 41,9 Monate). Für statistische Analysezwecke sowie für klinische Implikationen wurden Patienten in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit klinischem Nutzen (Clinical Benefit, CB) „CB-Gruppe“ (einschließlich Patienten mit SD, PR, CR) und solche ohne klinischen Nutzen „keine CB-Gruppe“ (einschließlich Patienten mit PD).

Die absolute Anzahl neuer Läsionen, die Anzahl neuer Läsionen mit einem funktionellen Durchmesser von mehr als 1 cm sowie die Anzahl neuer Läsionen mit einem funktionellen Durchmesser von mehr als 1,5 cm zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Ansprechgruppen (p-Werte = 0,0001, <0,0001 bzw. 0,0001).

Die ROC-Kurvenanalyse für das beste klinische Ansprechen ergab einen cut-off-Wert von 4 neuen Läsionen mit einem beliebigen Durchmesser, 3 neuen Läsionen mit einem funktionellen Durchmesser von >1 cm und 2 neuen Läsionen mit einem funktionellen Durchmesser von >1,5 cm. Die oben genannten Grenzwerte hatten eine Sensitivität von jeweils 84%, 90% und 94% und eine Spezifität von 100%, 90% und 90%. Im Gegensatz dazu war die Veränderung von SUV_{max}

und SUVmean zwischen Ausgangsuntersuchung und Spätuntersuchung statistisch nicht signifikant.

Auf der Grundlage dieser Beobachtungen gelangten wir zu dem Schluss, dass - in Patienten unter Immuntherapie, die mit PET/CT beobachtet werden - die absolute Anzahl der neu aufgetretenen Läsionen eine bessere Vorhersage für das klinische Ansprechen erlaubt als die SUV-Veränderungen. Wir schlagen eine neue Reihe von Kriterien für die Bewertung von PET-Untersuchungen bei Patienten nach Immuntherapie vor: „PET Response Evaluation Criteria for Immunotherapy, PERCIMT“.