

Larissa Katharina Eller  
Dr. med.

## **Prognostischer Effekt von Fettgewebekompartimenten auf die Effektivität der Checkpoint-Inhibitoren in der Behandlung des metastasierten malignen Melanoms**

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor

Hatten bis vor einigen Jahren Patienten mit metastasiertem malignem Melanom noch eine sehr schlechte Prognose, konnte die Einführung von Checkpoint-Inhibitoren als neuer Therapieansatz revolutionäre Erfolge in der Therapie des metastasierten malignen Melanoms vorweisen. Dennoch gibt es unter dieser Therapie starke interindividuelle Unterschiede; von Patienten mit hohen Remissionsraten bis hin zu solchen, die überhaupt nicht auf die Checkpoint-Inhibitor-Therapie ansprechen. Um die Ursachen hierfür näher zu beleuchten und eventuelle Prognosefaktoren für ein Therapieansprechen zu ermitteln, wurden in der hier vorliegenden, retrospektiven, klinischen Studie 82 Patienten mit malignem Melanom Stadium IV unter Checkpoint-Inhibitor-Therapie (Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab) eingeschlossen und deren CT-Datensätze hinsichtlich ihrer Verteilung von Fett- und Muskelkompartimenten (Gesamtfett (TFA), viszerales Fett (VFA), subkutanes Fett (SFA), Verhältnis von VFA/SFA (visceral fat ratio, VFR) und Skelett-Muskel-Index (SMI)), jeweils einheitlich auf Wirbelkörperebene L3/4, ausgewertet. Die CT-Aufnahme wurde hierbei jeweils vor Therapiebeginn durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Messungen wurden anschließend statistisch ausgewertet und in Relation zum progressionsfreien Überleben bzw. Gesamtüberleben gesetzt.

Hierunter stellte sich besonders das subkutane Fett (SFA) als prognostisch günstiger Parameter sowohl hinsichtlich des progressionsfreien als auch des Gesamtüberlebens bei Patienten mit malignem Melanom Stadium IV unter Checkpoint-Inhibitor-Therapie dar. Dieser Effekt bestand unabhängig vom Geschlecht. Damit einhergehend zeigte eine hohe VFR eine ungünstige Prognose ebenso sowohl in Bezug auf das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben. Der Umstand, dass ein männliches Geschlecht in Bezug auf das Gesamtüberleben mit einer schlechteren Prognose einherging, lässt sich in diesem Zusammenhang dadurch erklären, dass Männer naturgemäß oftmals einen höheren Anteil an VFA im Vergleich zu SFA aufweisen. Andere ermittelte Parameter wie BMI, TFA, VFA, SMI oder FIMA hatten keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie bzw. Gesamtüberleben.

Eine Ursache für diese Ergebnisse, die die Checkpoint-Inhibitor-Therapie zunächst außen vor lässt, könnte im vermehrten Vorkommen der Aromatase im subkutanem Fettgewebe liegen. Ein Ansatz wäre hier, dass durch erhöhte Östrogenspiegel bei Patienten mit einem hohen Anteil an subkutanem Fettgewebe der antiproliferative Östrogenrezeptor beta (ERb) vermehrt stimuliert wird und so die Tumorprogression behindert.

Im Kontext der Checkpoint-Inhibitor-Therapie könnte ein weiterer, G-Protein-gekoppelter Östrogenrezeptor (GPER) eine Rolle spielen.

Dieser wirkt nach seiner Aktivierung ebenfalls hemmend auf die Proliferation der Melanozyten. Zusätzlich wird durch seine Aktivität jedoch auch der Transkriptionsfaktor c-Myc gehemmt,

der normalerweise u.a. die Immunevasion der Tumorzellen über die Expression von PD-L1 fördert. Dies könnte - bei erhöhten Östrogenspiegeln durch eine vermehrte Masse an subkutanem Fett - einen Erklärungsansatz im Zusammenhang mit der Checkpoint-Inhibitor-Therapie, die in den Mechanismus der Immunevasion eingreift, darstellen.

Unabhängig von der Aromataseaktivität im Fettgewebe ist auch ein Zusammenhang mit sogenannten Foxp3(+) CD4(+) regulatorischen T-Zellen (Tregs) denkbar. Diese vor allem im viszeralen Fettkompartiment vorkommenden T-Zellen spielen eine wichtige Rolle in der Modulation der Immunantwort.

Mit der hier vorliegenden Arbeit wurden mit dem subkutanen Fettgewebe bzw. der visceral fat ratio mögliche Prognosefaktoren für Patienten mit malignem Melanom Stadium IV unter Checkpoint-Inhibitor-Therapie gegeben sowie denkbare Erklärungsansätze hierfür beschrieben. Abschließend sind dennoch weitere Studien nötig, um diese Zusammenhänge zu validieren und Ursachen hierfür näher zu evaluieren.