

David Hochmuth
Dr. med.

Immuntherapiemonitoring basierend auf PET-CT Untersuchungen mit ¹⁸F-Fluorodeoxyglukose bei Patienten mit Melanom Stadium IV

Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktormutter: Prof. Dr. med. Antonia Dimitrakopoulou-Strauss

Das maligne Melanom ist aufgrund der häufig ausgeprägten Metastasierung für über 80% der Todesfälle verantwortlich, welche durch Hautkrebs hervorgerufen werden. Nachdem jahrzehntelang keine effiziente Therapie zur Verfügung stand, wurde die Behandlung durch die Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren revolutioniert. Insbesondere die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab ermöglichen erhebliche Fortschritte in Bezug auf das Therapieansprechen und die Überlebensraten und stellen die Erstlinientherapie beim metastasierten malignen Melanom dar. Das mit der Behandlung assoziierte Ansprechmuster sowie das Nebenwirkungsspektrum verdeutlichen jedoch, dass bei einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ein engmaschiges Therapiemonitoring unverzichtbar ist. Die ¹⁸F-FDG-PET-CT präsentiert sich sehr sensitiv hinsichtlich der Detektion von Tumorgewebe und ist als geeignete Modalität für das Therapiemonitoring anerkannt. Immuntherapieassoziierte Ansprechmuster und therapieassoziierte Phänomene sorgen für eine erschwerte Interpretation der Befunde und komplexe Beurteilung des Therapieansprechens basierend auf konventionellen Ansprechkriterien.

Die vorliegende Studie verfolgte daher das Ziel, den Stellenwert der ¹⁸F-FDG-PET-CT bezüglich des Therapiemonitorings genauer zu evaluieren und insbesondere herauszufinden, zu welchem Zeitpunkt der Therapie eine erste Nachuntersuchung sinnvoll ist und einen prädiktiven Wert in Bezug auf das Überleben hat. Hierzu wurden die PET-CT-Untersuchungen von 23 Patienten mit malignem Melanom im Stadium IV und nicht resezierbaren Metastasen, welche zwischen 2015 und 2019 im Rahmen einer prospektiven Studie am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) untersucht wurden, retrospektiv ausgewertet. Die Patienten erhielten eine Behandlung mit PD-1-Antikörpern entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit einem CTLA-4-Antikörper. Das Therapiemonitoring beinhaltete eine Ausgangsuntersuchung (Baseline-PET-CT), welche maximal eine Woche vor Beginn der Therapie erfolgte, sowie eine Verlaufsuntersuchung nach zwei Therapiezyklen (Interim-PET-CT) (n=22 Patienten) und nach vier Therapiezyklen (Late-PET-CT) (n= 15 Patienten), um das Ansprechen auf die Behandlung beurteilen zu können. Die PET-CT-Untersuchungen erfolgten nicht nur in Form statischer Ganzkörperaufnahmen, sondern als Besonderheit dieser Studie

auch als dynamische Aufnahmen des Thorax und des oberen Abdomens. Es wurden insgesamt 60 PET-CT Untersuchungen ausgewertet.

Die Auswertung der dynamischen Aufnahmen, deren Anwendung bisher auf klinische Studien begrenzt ist, ermöglichte die Darstellung einer über die Zeit zunehmenden Anreicherung innerhalb der suspekten Läsionen sowie einer raschen Abnahme der Gefäßaktivität aufgrund hoher Ausschwemmung. Die erhobenen quantitativen Parameter K_1 , k_3 , V_B und Influx erlaubten mithilfe eines Drei-Kompartimentmodells eine detaillierte Beschreibung der Pharmakokinetik von ^{18}F -FDG. Während k_3 (Phosphorylierungsrate) in der no-MB-Gruppe (no Metabolic Benefit) über alle drei Untersuchungen auf einem ähnlichen Niveau blieb, zeigte sich in der MB-Gruppe (Metabolic Benefit) eine kontinuierliche Abnahme von k_3 im Verlauf der Behandlung. Auf Basis eines Nicht-Kompartimentmodells wurde für jede Läsion die FD (Fraktale Dimension) jeder Zeitaktivitätskurve von jeder VOI (Volume of Interest) berechnet. Die FD stellt ein Maß für die Heterogenität der ^{18}F -FDG-Verteilung in einer Läsion dar. Zu einer Zunahme der FD im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung kam es bei Patienten der no-MB-Gruppe sowohl in der Interim-PET-CT als auch in der Late-PET-CT. Innerhalb der MB-Gruppe hingegen nahm die FD im Therapieverlauf kontinuierlich ab. Die Änderungen von k_3 und FD waren allerdings nicht statistisch signifikant.

Die Evaluation des Therapieansprechens nach zwei und nach vier Behandlungszyklen basierte auf den konventionellen Ansprechkriterien der EORTC sowie den neueren PERCIMT. Das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung wurde entweder als MB, einschließlich einer CMR (Complete Metabolic Response), PMR (Partial Metabolic Response) und SMD (Stable Metabolic Disease), oder als no-MB im Falle einer PMD (Progressive Metabolic Disease) eingestuft. In der vorliegenden Studie besonders auffallend war die schwierige Differenzierbarkeit zwischen SMD und PMD, welche jedoch ausschlaggebend ist für das weitere therapeutische Vorgehen. Das tatsächliche klinische Ansprechen ergab sich aus dem individuellen PFS (Progression-Free Survival) der Patienten, welches vom Beginn der Behandlung bis zum Fortschreiten der Krankheit oder zum Tod aus beliebiger Ursache gemessen wurde.

Die Survivalanalyse demonstrierte, dass sowohl die Late-PET-CT nach vier Therapiezyklen als auch die Interim-PET-CT nach zwei Therapiezyklen in der Lage war, einen prädiktiven Wert hinsichtlich des PFS zu liefern. Anhand beider Verlaufsuntersuchungen zeigten Patienten mit prognostiziertem MB ein signifikant längeres PFS als Patienten, deren Ansprechen einer PMD entsprach. Dieser signifikante Überlebensvorteil ergab sich sowohl bei Anwendung der PERCIMT als auch bei Anwendung der EORTC-Kriterien. Die EORTC-Kriterien zeigten einen

geringeren p-Wert und eine höhere Hazard-Ratio. Die Wertigkeit beider Kriterien muss jedoch in größeren Patientenkollektiven evaluiert werden.

Die erzielten Ergebnisse verdeutlichen, dass eine Verlaufsuntersuchung mit ^{18}F -FDG-PET-CT bereits zu einem frühen Zeitpunkt in der Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren einen prädiktiven Wert liefert und in der Lage ist, zu erkennen, ob Patienten von der Therapie profitieren. Das Therapiemonitoring im Rahmen einer Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren wird zukünftig durch den Einsatz spezifischerer Radiopharmaka, Long-Axial-Field-of-View PET-CT-Geräten und die Implementierung künstlicher Intelligenz zur multiparametrischen Auswertung kinetischer PET-Daten essenziell verbessert. Diese Optimierungen erweitern das Verständnis bezüglich der Pathophysiologie maligner sowie inflammatorischer Prozesse und werden neben der Vorhersage des Behandlungserfolgs auch Therapieentscheidungen erleichtern.