

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Bildgebende Biomarker zur Prognoseabschätzung bei
Non-Hodgkin-Lymphomen unter CAR-T-Zell-Therapie**

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi

für das Fach Radiologie

der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Michael Winkelmann

aus Lindau (Bodensee)

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Fachmentorat:	Prof. Dr. med. Jens Ricke Prof. Dr. med. Wolfgang Kunz Prof. Dr. med. Marion Subklewe
Gutachter:	Prof. Dr. med. Michael Forsting Prof. Dr. med. Michael Lell
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag des Fakultätskolloquium:	22.01.2024

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort	4
2. Einleitende Zusammenfassung	5
3. Klinischer und wissenschaftlicher Hintergrund	7
3.1. Die chimäre Antigenrezeptor (CAR) T-Zell-Therapie	7
3.2. Unerwünschte Nebenwirkungen im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie	7
3.3. Response-Klassifikationen bei Lymphomen	8
3.4. prä-Baseline Tumorkinetik und Wachstumsrate (pre-BL TGR)	9
4. Bildgebende Biomarker im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie	11
4.1. Bildgebende Biomarker bei der Baseline-Untersuchung	11
4.1.1. Vergleich unterschiedlicher Messmethoden zur Bestimmung der Tumorlast ..	11
4.1.2. Der Internationale Metabolische Prognostische Index (IMPI)	14
4.1.3. Radiomics	16
4.2. Response-Klassifikation im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie	17
4.2.1. Aussagekraft und Assoziation der System mit dem Überleben	17
4.2.2. Gründe für die Diskordanz zwischen den Response-Klassifikationen	20
4.3. Einfluss der pre-Baseline Tumorkinetik	21
4.3.1. Assoziation der pre-Baseline Tumorkinetik mit dem Überleben	21
4.3.2. Modifizierung der Lugano-Kriterien durch die pre-Baseline Tumorkinetik	23
4.3.3. Einfluss der pre-Baseline Tumorkinetik auf das Auftreten eines CRS und ICANS	26
5. Abkürzungsverzeichnis	28
6. Literaturverzeichnis	29
7. Publikationen, die dieser Habilitationsschrift zugrunde liegen	33
8. Danksagung	34

1. Vorwort

Im Rahmen dieser kumulativen Habilitationsschrift werden die bildgebenden Verfahren, hauptsächlich die Computertomographie (CT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Bildgebung bei Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) im Rahmen der chimären Antigenrezeptor (CAR) T-Zell-Therapie vorgestellt.

Eine einleitende Zusammenfassung des kumulativen Habitationsprojektes in Kapitel 2 erläutert die Bedeutung der wissenschaftlichen Arbeit für das Fachgebiet der Radiologie und deren Übersetzung für den klinischen Kontext der Patientenversorgung.

Kapitel 3 liefert den wissenschaftlichen und klinischen Hintergrund zu NHL und deren Behandlung mittels CAR-T-Zell-Therapie sowie deren wichtigsten Nebenwirkungen, dem *Cytokine Release Syndrome* (CRS) und dem *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome* (ICANS). Zudem werden die aktuellen Möglichkeiten der Bildgebung mittels CT und PET-CT näher beleuchtet und die verschiedenen Klassifikations-Systeme zur Beurteilung eines Therapieansprechens bei Lymphomen vorgestellt.

In Kapitel 4 werden die wissenschaftlichen Projekte der Habilitation vorgestellt, die die bildgebenden Biomarker für die Prognoseabschätzung hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) sowie die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines CRS oder ICANS untersuchen. Diese sollen die klinische Entscheidungsfindung bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mittels CAR-T-Zell-Therapie unterstützen, um so eine verbesserte Abschätzung für Prognose und der Wahrscheinlichkeit eines Auftretens von unerwünschten Nebenwirkungen zu gewährleisten.

Diese Habilitation umfasst insgesamt 8 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor, 14 Originalarbeiten als Koautor, 2 Kasuistiken als Erst- oder Letztautor und 1 Übersichtsartikel/ Review (siehe Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen in Kapitel 7).

2. Einleitende Zusammenfassung

In dieser kumulativen Habilitation stehen die diagnostischen und prognostischen Möglichkeiten der CT und PET-CT Bildgebung bei NHL im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie im Vordergrund. Ziel ist es bildgebende Biomarker zu etablieren, die es ermöglichen einen Therapieerfolg oder das Auftreten bedeutender Nebenwirkungen, wie des *Cytokine Release Syndrome* (CRS) oder des *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome* (ICANS), möglichst früh zu prognostizieren. Hierdurch soll die klinische Entscheidungsfindung für diese seit 2018 in Deutschland zugelassene Therapie unterstützt werden.

In Kapitel 4.1 werden verschiedene morphologische und metabolische Biomarker in der CT und PET-CT Bildgebung zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung vor Transfusion der CAR-T-Zellen untersucht. Im ersten Teil werden die verschiedenen morphologischen (ein-, zwei- und dreidimensionalen) und metabolischen Messmethoden, wie sie auch im Rahmen der Response-Kriterien angewandt werden, miteinander verglichen. Hierbei können die Studien zeigen, dass die verschiedenen morphologischen Messverfahren eine sehr starke positive Korrelation untereinander aufweisen, wohingegen nur eine moderate positive Korrelation zwischen den metabolischen und morphologischen Messmethoden zu sehen ist. Einer der wichtigsten Faktoren der hierbei identifiziert werden kann, ist ob die Patientinnen und Patienten eine Bridging-Therapie erhalten haben und wie sie auf diese angesprochen haben. Im zweiten Teil wird der prognostische Wert des kürzlich vorgeschlagenen *International Metabolic Prognostic Index* (IMPI) im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie untersucht, welcher bei NHL unter Erstlinientherapie etabliert wurde und eine Modifikation des *International Prognostic Index* (IPI) unter Einschluss des metabolischen Tumorumfanges darstellt. Hier zeigt die vorgestellte Studie, dass auch bei einer Therapie mittels CAR-T-Zellen als spätere Therapielinie die Aussagekraft des IMPI für die Abschätzung, insbesondere des PFS der Patientinnen und Patienten der des konventionellen IPI überlegen ist.

In Kapitel 4.2 geht es inhaltlich um die Möglichkeiten ein Therapieansprechen der CAR-T-Zell-Therapie anhand der bildgebenden Verfahren zu beurteilen. In diesem Teilprojekt werden neben den etablierten Klassifikationssystemen wie den Cheson-Kriterien mit Modifikation der International Working Group (IWG) von 2007 und den Lugano-Kriterien

von 2014 neuere Verfahren wie die *Response Evaluation Criteria in Lymphoma* (RECIL) und *Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria* (LYRIC) miteinander verglichen, die im Zuge der Entwicklung von Immuntherapien konzipiert wurden. Ziel ist es das Verfahren zu ermitteln, welches das klinische Outcome der Patientinnen und Patienten am besten widerspiegelt und auch immunvermittelte Effekte, z.B. die eines Pseudoprogresses miterfasst. Hier zeigen die Ergebnisse, dass sowohl Lugano, RECIL und LYRIC gut mit dem Gesamtüberleben korrelieren, insbesondere aber LYRIC und RECIL als neuere Kriterien noch eine stärkere Assoziation aufweisen. Im zweiten Projektteil werden die Gründe dafür herausgearbeitet, warum es zu Abweichungen in der Response-Klassifikation unter den verschiedenen Kriterien kommt. Die Hauptgründe hierfür sind insbesondere die progrediente Stoffwechselsteigerung einer oder mehrerer Läsionen ohne eine gleichzeitige Größenzunahme, aber auch das Auftreten von neuen Läsionen.

In Kapitel 4.3 wird die dynamische Entwicklung der Tumorwachstumsrate (*Tumor Growth Rate*, TGR) vor der Baseline (pre-Baseline, pre-BL) zu den Follow-up Untersuchungen nach der Baseline (post-Baseline, post-BL) untersucht. In einem ersten Teil wurde der Einfluss der TGR auf das PFS und OS ermittelt. Hierbei zeigt sich, dass ein Anstieg der TGR von pre-BL zu post-BL mehr als 100% mit einem deutlich verkürztem OS assoziiert ist. In einer weiteren Publikation werden unter Anwendung dieses Schwellenwertes die Lugano-Kriterien modifiziert. Hierbei werden die nach Lugano als PD klassifizierten Patienten in eine Gruppe mit Anstieg von mehr als 100% in der TGR und eine weitere Gruppen mit einem Anstieg der TGR weniger als 100% unterteilt. Hierbei zeigt sich eine deutlich schlechtere Prognose für Patientinnen und Patienten mit PD und einer zusätzlich ansteigenden TGR. In einem dritten Teil wird der Einfluss der TGR und deren Wandels auf das Auftreten und den Schweregrad eines CRS und ICANS untersucht. Hierbei kann das Auftreten, aber nicht der Schweregrad eines CRS vorausgesagt werden, jedoch nicht besser als unter alleiniger Verwendung der Tumorlast bei Baseline.

3. Klinischer und wissenschaftlicher Hintergrund

3.1. Die chimäre Antigenrezeptor (CAR) T-Zell-Therapie

Die chimäre Antigenrezeptor (CAR) T-Zell-Therapie hat sich als wirksames Mittel zur Behandlung von rezidierten und therapierefraktären (r/r) Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)^{33,38,39,44} und Leukämien^{20,25,26} erwiesen und wurde 2017 von der *Food and Drug Administration* (FDA) in den USA und 2018 von der *European Medicines Agency* (EMA) in Europa zugelassen. Bei dieser neuen Form der Immuntherapie werden vom Patienten stammende T-Zellen mittels Apherese aus dem peripheren Blut entnommen, *ex-vivo* mit einem chimären Antigenrezeptor auf genetischer Ebene ausgestattet und den Patientinnen und Patienten über eine einmalige Re-Transfusion als Therapie verabreicht.²¹ Im Blut angekommen, können die modifizierten CAR-T-Zellen durch die Expression ihres chimären Antigenrezeptors gezielt Tumorzellen erkennen und diese eliminieren.²¹ Für die Therapie von r/r NHL und Leukämien werden modifizierte T-Zellen verwendet, die einen für das CD19-Antigen spezifischen Rezeptor exprimieren. Im Vergleich zu historischen Kontrollen hat die CAR-T-Zell-Therapie das PFS und das OS deutlich verbessert.¹³

Es hat sich gezeigt, dass die Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Therapie von mehreren Faktoren beeinflusst wird, darunter das Alter,⁴ ein fehlendes Ansprechen auf Bridging-Therapie,⁴ der Internationale Prognostische Index (IPI)¹² und die Tumorlast der Lymphome, welche in der Bildgebung bestimmt wird.^{9,18} Jedoch ist die Literatur zu prognostischen Faktoren in der Bildgebung sehr begrenzt und es gibt wenige bildgebende Parameter, die im klinischen Alltag angewendet werden. Zusätzlich gibt es unerwünschte und teils schwerwiegende Nebenwirkungen für deren Auftreten nur wenige Parameter zu deren Prädiktion etabliert sind. Zudem fehlen standardisierte Vergleiche einheitlicher Response-Kriterien zur Evaluation eines Therapieansprechens im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie.³¹

3.2. Unerwünschte Nebenwirkungen im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie

Der CAR-T-Zell-Therapie als gut wirksamer und erfolgsversprechender Therapie stehen jedoch auch unerwünschte Nebenwirkungen gegenüber. Die häufigste beobachtete Nebenwirkung im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie stellt das *Cytokine Release Syndrome* (CRS)⁴⁰ dar, welches durch einen Anstieg proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) gekennzeichnet ist, der zu einer endothelialen Aktivierung und diffusen Kapillarlecks

führt.^{17,24,40} Es wurden mehrere patientenbezogene Risikofaktoren identifiziert. Dazu gehören eine hohe Tumorlast, begleitende und frühere Infektionen, erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) oder Ferritin und Thrombozytopenie.^{16,17,35}

Das *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome* (ICANS) tritt als weitere wichtige Nebenwirkung bei etwa 20-60 % der mit CAR-T behandelten Patientinnen und Patienten auf und zeigt Symptome, die von leichter Verwirrtheit bis hin zu Aphasie, Krampfanfällen, Hirnödemen und möglicherweise dem Tod reichen.^{24,33,34} Zu den patientenassoziierten Risikofaktoren gehören neurologische Vorerkrankungen, Organdysfunktion, höheres Alter und schweres CRS.^{22,37} Hochgradiges ICANS wurde auch mit höheren Spitzenwerten systemischer Zytokine und Entzündungsmediatoren (z. B. CRP, Ferritin und IL-6) in Verbindung gebracht.³⁰ Zudem konnte gezeigt werden, dass ein höherer Anteil an viszeralem Fett mit einem früheren Auftreten und schwereren Verläufen eines CRS assoziiert ist.¹⁰ Darüber hinaus gibt es keine zuverlässigen bildgebenden Parameter um ein CRS vorherzusagen.

3.3. Response-Klassifikationen bei Lymphomen

In aktuellen und laufenden Phase-III-Studien basiert die Evaluation eines Therapieansprechens auf den Lugano-Kriterien aus dem Jahr 2014, die am weitesten verbreitet sind für Beurteilung eines Therapieerfolges von Lymphomen.^{2,7} Frühere Studien stützten sich auf die veröffentlichten Cheson-Kriterien, die 2007 von der IWG modifiziert wurden.⁸ Beide Kriterien beinhalten die Response-Kategorien der *Complete Response* (CR), *Partial Response* (PR), *Stable Disease* (SD) und *Progressive Disease* (PD). Um diese im Verlauf zu beurteilen, werden anhand definierter Kriterien bis zu sechs Target-Läsionen und mehrere Non-Target-Läsionen gewählt, die im Therapieverlauf in zwei Ebenen vermessen werden. Das Produkt von Längs- und Kurzachse der Target-Läsionen wird aufsummiert (*Sum of Product Diameters*, SPD), um so ein Surrogat für die Tumorlast zu haben, welches im Verlauf beurteilt werden kann. Zudem wird im Falle eines PET-CTs die Stoffwechselaktivität ermittelt. In den Lugano-Kriterien erfolgt dies anhand des Deauville-Scores von 2009, welcher fünf Kategorien beinhaltet, die anhand der Stoffwechselaktivität des mediastinalen Blutpools und der Leber festgelegt sind.²⁸ Die Lugano-Kriterien sind sowohl für CT als auch für PET-CT Untersuchungen definiert.

In den letzten Jahren wurden neue bildbasierte Kriterien für das Therapieansprechen von Lymphomen entwickelt, die durch Immuntherapie vermittelte Effekte besser abbilden sollen, um so eine genauere Prognoseabschätzung treffen zu können. Ein erstes dieser Kriterien wurde 2016 unter dem Namen *Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria* (LYRIC) publiziert.⁶ LYRIC basiert grundsätzlich auf den Lugano-Kriterien von 2014 fügt jedoch eine neue Response-Kategorie der *Indeterminate Response* (IR) hinzu. Hier können Patienten unter bestimmten Bedingungen temporär eingeordnet werden, bevor eine endgültige Einordnung im anschließenden Staging erfolgt. In die Kategorie der IR fallen Patientinnen und Patienten, bei denen lediglich eine der gewählten Target-Läsionen einen Progress aufweist, ein Progress innerhalb der ersten 12 Wochen, jedoch ohne klinische Verschlechterung oder lediglich die Stoffwechselaktivität in der FDG-PET zunimmt ohne gleichzeitige Größenzunahme.

2017 wurden die *Response Evaluation Criteria in Lymphoma* (RECIL) vorgestellt.⁵³ In Anlehnung an die RECIST 1.1 Kriterien werden hierbei lediglich die Längsachsendurchmesser zur Bestimmung der Tumorlast vermessen und anders als bei den drei zuvor genannten Kriterien werden nur drei anstatt sechs Target-Läsionen bestimmt. Zudem werden bei RECIL gleichzeitig das morphologische und metabolische Therapieansprechen bewertet. D.h. zum Vorliegen einer CR ist neben eines kompletten metabolischen auch ein komplettes metabolisches Therapieansprechen erforderlich. Darüber hinaus wird noch die neue Response-Kategorie der *Minor Response* (MR) eingeführt, die zwischen der PR und einer SD liegt und hier Patienten bereits ab einer Reduktion der Tumorlast >10% eingeordnet werden können.

Die wissenschaftliche Literatur über strukturierte Vergleiche dieser bildbasierten Kriterien bei konventionellen therapierten Lymphomen ist rar. Lediglich zwei Studien berichten über eine vergleichbare Aussagekraft der RECIL- und Lugano-Kriterien bei zuvor unbehandeltem DLBCL und FL.^{3,23} Bisher gibt es noch keine wissenschaftlichen Arbeiten über den prognostischen Wert der einzelnen Klassifikations- und Response-Systeme für Lymphom-Patienten und -Patientinnen, die mit CART behandelt wurden.

3.4. prä-Baseline Tumorkinetik und Wachstumsrate (pre-BL TGR)

Im Gegensatz zur Bewertung der Tumorlast zu einem einzigen Zeitpunkt ist die Rolle der Tumorstadiumswachstumsrate (TGR) pro Zeitintervall vor der CART nicht erforscht. Die TGR und

deren Veränderung von vor der Baseline (pre-BL) bis nach der Behandlung (post-BL) wurden ursprünglich bei soliden Tumoren untersucht, die mit Chemotherapie behandelt wurden.^{11,15} In diesen Studien war die Veränderung der TGR im Intervall von pre-BL zu post-BL ein besserer Prädiktor für die Wirksamkeit einer Therapie als die Bewertung mittels Response-Kriterien.^{11,15} Im Rahmen der Immuntherapie war die TGR vor der Behandlung ein starker prognostischer Biomarker für die Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren beim metastasierten Melanom.⁴³ Bei der Behandlung von Lymphomen in späteren Therapielinien ist die TGR ein gut verfügbarer Parameter, da die meisten Patientinnen und Patienten bereits über eine zeitnahe Vorbildgebung verfügen. Die Analyse der TGR und deren dynamischer Veränderung im Rahmen der CART als Immuntherapie könnte ein besseres Verständnis der Auswirkungen der Tumorkinetik auf die Wirksamkeit von CART ermöglichen. Zudem bietet die TGR die Möglichkeit zusätzliche Informationen zu den etablierten Response-Kriterien wie z.B. der Lugano-Kriterien zu liefern und diese möglicherweise zu modifizieren.

Eine der laufenden Entwicklungen bei der CART ist die Verlagerung in den ambulanten Bereich. In einigen Studien im amerikanischen Raum wurde über die Ergebnisse der ambulante Behandlung berichtet, bei der 71-80 % der Patienten innerhalb von 30 Tagen wieder ins Krankenhaus eingewiesen wurden, die meisten von ihnen (79-87 %) aufgrund von Fieber.^{1,5} Die Häufigkeit von CRS und ICANS war vergleichbar mit der in den Zulassungsstudien.^{1,5} Es ist nicht bekannt, ob die dynamische TGR im Rahmen von CART eine Vorhersage des Auftretens und des Schweregrads von CRS und ICANS ermöglicht, was für die Prognoseabschätzung für ambulante Behandlung von potentielltem Nutzen ist und die klinische Entscheidungsfindung zur Patientenselektion unterstützen könnte.

4. Bildgebende Biomarker im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie

4.1. Bildgebende Biomarker bei der Baseline-Untersuchung

4.1.1. Vergleich unterschiedlicher Messmethoden zur Bestimmung der Tumorlast

(Winkelmann M et al. Front Oncol 2022⁵⁰)

In der Erstlinienbehandlung von Lymphomen wurde der Einfluss der Baseline-Tumorlast (*Tumor Burden*, TB) auf das Therapieansprechen eingehend untersucht.^{14,27} Im Kontext der CAR-T-Zell-Therapie und späteren Behandlungslinien von NHL-Lymphomen wurde der Einfluss des TB auf die Wirksamkeit dieser Therapie in einzelnen Studien nachgewiesen, z.B. in JULIET³⁸, ZUMA-1³³ und ZUMA-2⁴⁴.

Die Quantifizierung des gesamten TB von Lymphomen erfordert hierbei Methoden, die in der klinischen Praxis oder in den meisten Studien nicht routinemäßig durchgeführt werden. Die Bildgebung mittels ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose (FDG) Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erleichtert die Analyse des TB dank hohem Tumor-zu-Hintergrund-Signalverhältnis bei Lymphomentitäten mit hoher Stoffwechselaktivität. Dies ermöglicht die Messung des gesamten metabolischen Tumolvolumens (MTV). Dieser Ansatz stößt jedoch an Stellen mit hoher physiologischer Stoffwechselaktivität oder Tracerausscheidung, wie z.B. im zentralen Nervensystem oder in den Nieren an seine Grenzen. Alternativ bietet sich eine manuelle Auswertung der Tumorlast als SPD von bis zu sechs Target-Läsionen gemäß den Lugano-Kriterien oder eine aufwendige manuelle 3D-Segmentierung der Lymphommanifestationen an. In diesem Teilprojekt werden die Stärken und Schwächen der einzelnen Methoden miteinander verglichen, Ausreißer im Detail analysiert und das Verfahren identifiziert, welches am stärksten mit PFS und OS assoziiert ist. Eine Gegenüberstellung der verschiedenen Messmethoden nach Kriterium, deren Maßeinheit, Anzahl der segmentierten Läsionen, Art der Messtechnik und die jeweils verwendete Software ist in Tabelle 1 dargestellt.

Diese Tabelle wurde aus Urheberrechtsgründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Table 1):

Winkelmann M, Bücklein VL, Blumenberg V, Rejeski K, Ruzicka M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, von Bergwelt-Baildon M, Subklewe M, Kunz WG.

Lymphoma tumor burden before chimeric antigen receptor T-Cell treatment: RECIL vs. Lugano vs. metabolic tumor assessment.

Front Oncol. 2022 Sep 8;12:974029. doi: 10.3389/fonc.2022.974029. PMID: 36158658; PMCID: PMC9492918.

Tabelle 1: Vergleich der Messmethoden zur Quantifizierung der Tumorlast (TB). *Adaptiert von Winkelmann M et al. Front Oncol 2022.*⁵⁰ Dargestellt sind die verschiedenen Messverfahren für Lymphome basierend auf den *Response Evaluation Criteria for Lymphoma* (RECIL), den Lugano-Kriterien und metabolischem Tumolvolumen (MTV). Neben Anzahl der möglichen Target-Läsionen (TL) ist die Messtechnik erläutert und die jeweils verwendete Software angegeben.

Die unterschiedlichen Quantifizierungsmethoden zur Beurteilung der Baseline TB zeigen eine starke positive Korrelation untereinander (Abbildung 1). Neben der Korrelationsanalyse für die gesamte Baseline TB, wurde die Korrelation zwischen den Messverfahren für nodale und extranodale Lymphomanteile durchgeführt. Verglichen wurde das TB nach RECIL (TB_{RECIL}), Lugano (TB_{Lugano}) und das MTV (TB_{MTV}). Der Referenzwert für die Korrelationsanalyse wurde auf das TB_{MTV} festgelegt. Die Korrelation von Gesamt- TB_{RECIL} mit Gesamt- TB_{MTV} zeigt einen stark positiven Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,744$ (95%-CI: 0,546-0,863; $p<0,001$), und der Gesamt- TB_{Lugano} mit Gesamt- TB_{MTV} einen Koeffizienten von $r=0,741$ (95%-CI: 0,542-0,862; $p<0,001$). Die Korrelation von TB_{RECIL} oder TB_{Lugano} mit TB_{MTV} ist für die extranodalen Lymphommanifestationen am geringsten. Unter den Verfahren zeigen TB_{RECIL} und TB_{Lugano} die stärkste positive Korrelation für die gesamte TB ($r=0,983$, 95%-CI: 0,967-0,992; $p<0,001$), nodale TB ($r=0,938$, 95%-CI: 0,880-0,968; $p<0,001$) und extranodale TB ($r=0,896$, 95%-CI: 0,803-0,947; $p<0,001$).

Diese Abbildung wurde aus Urheberrechtsgründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Figure 2):

Winkelmann M, Bücklein VL, Blumenberg V, Rejeski K, Ruzicka M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, von Bergwelt-Baildon M, Subklewe M, Kunz WG.

Lymphoma tumor burden before chimeric antigen receptor T-Cell treatment: RECIL vs. Lugano vs. metabolic tumor assessment.

Front Oncol. 2022 Sep 8;12:974029. doi: 10.3389/fonc.2022.974029. PMID: 36158658; PMCID: PMC9492918.

Abbildung 1: Korrelation der Tumorlast (TB) zwischen den verschiedenen Messmethoden. *Adaptiert von Winkelmann M et al. Front Oncol 2022.*⁵⁰ Dargestellt sind die Korrelationsanalysen zwischen TB_{MTV} und TB_{RECIL} (A) und TB_{Lugano} (B). Für jede Korrelation ist eine Subanalyse für den gesamten TB (Whole Tumor), nodalen und extranodalen Lymphomanteil durchgeführt worden. Die beiden Ausreißer mit der größten Diskordanz zwischen TB_{MTV} und TB_{RECIL} bzw. TB_{Lugano} sind mit den Farben rot und blau hervorgehoben.

Zwei exemplarische Ausreißer von der insgesamt sehr guten Korrelation der Messmethoden sind farblich in Abbildung 1 hervorgehoben. Der erste Fall (roter Punkt) zeigt ein sehr hohes MTV bei zugleich niedrigem TB_{Lugano} und TB_{RECIL} . Der zweite Fall (blauer Punkt) zeigt im Gegensatz dazu einen vergleichsweise hohen TB_{Lugano} und TB_{RECIL} wohingegen das MTV nahezu null war. Um die Gründe für Diskordanz genauer zu analysieren, werden die PET-CT Bilder dieser Beispiele verglichen und in Abbildung 2 visualisiert unter Beibehaltung der Farbkodierung. Der rot markierte Fall (Abbildung 2A) zeigt hierbei eine ausgedehnte extranodale Lymphommanifestation der Leber, welche nur durch das MTV als gesamtheitlichem Ansatz adäquat erfasst ist. Der blau markierte Fall (Abbildung 2B) zeigt hingegen bereits ein sehr gutes Ansprechen auf die Bridging-Therapie vor Re-Transfusion der CAR-T-Zellen und hat dadurch ein geringes MTV bei noch morphologisch deutlich messbarem TB nach Lugano und RECIL.

Diese Abbildung wurde aus Urheberrechtsgründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Figure 3):

Winkelmann M, Bücklein VL, Blumenberg V, Rejeski K, Ruzicka M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, von Bergwelt-Baildon M, Subklewe M, Kunz WG.

Lymphoma tumor burden before chimeric antigen receptor T-Cell treatment: RECIL vs. Lugano vs. metabolic tumor assessment.

Front Oncol. 2022 Sep 8;12:974029. doi: 10.3389/fonc.2022.974029. PMID: 36158658; PMCID: PMC9492918.

Abbildung 2: Fallbeispiele für die Diskordanz zwischen den Messverfahren. *Adaptiert von Winkelmann M et al. Front Oncol 2022.*⁵⁰ Dargestellt sind CT- und PET-Bilder der beiden Ausreißer mit der stärksten Abweichung in der Korrelationsanalyse zwischen den morphologisch-basierten Methoden zur Bestimmung der Tumorlast nach Lugano und RECIL und dem metabolischen Ansatz des MTV. Der rot markierte Fall (**A**) zeigt hierbei eine ausgedehnte extranodale Lymphommanifestation der Leber, welche nur durch das MTV als gesamtheitlichen Ansatz adäquat erfasst ist. Der blaue markierte Fall (**B**) zeigt hingegen bereits ein sehr gutes Ansprechen auf die Bridging-Therapie vor Re-Transfusion der CAR-T-Zellen und hat dadurch ein geringes MTV bei noch morphologisch messbarer TB nach Lugano und RECIL.

4.1.2. Der Internationale Metabolische Prognostische Index (IMPI)

(Winkelmann M et al. EJNMMI 2022⁴⁶)

Die Prognose von malignen NHL unter konventioneller Therapie wird anhand des 1993 eingeführten *International Prognostic Index* (IPI) geschätzt, der Alter, den Leistungsstatus gemäß der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), Ann-Arbor-Stadium, Serum-Laktatdehydrogenase (LDH) und extranodale Beteiligung berücksichtigt.¹⁹ Der IPI-Score hat sich bei der CAR-T-Zell-Therapie ebenfalls als prognostisch für das PFS^{19,20} erwiesen, jedoch wurde kein Zusammenhang mit dem OS beobachtet.¹² Die Zulassungsstudien JULIET und ZUMA-1 zeigten einen Trend zu höheren Gesamtansprechraten (ORR) bei niedrigeren IPI-Scores^{33,39}, ebenso wie die jüngste ZUMA-12 Studie.³² Das metabolische Tumolvolumen (MTV) der Lymphome in der ¹⁸F-FDG PET-CT ist bei mehreren Lymphom-Subtypen prognostisch.²⁹ Der kürzlich eingeführte *International Metabolic Prognostic Index* (IMPI) wurde nach Überprüfung des prognostischen Potenzials der IPI-Komponenten sowie des MTV entwickelt und führte zu einer vereinfachten Modifikation, welche das Alter, das Ann-

Arbor-Stadium und das MTV umfasst und den IPI bei der Schätzung der Überlebenszeit in der Erstlinienbehandlung von NHL übertrifft.^{29,42}

Diese Abbildung wurde aus Urheberrechtsgründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Figure 3):

Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Bücklein VL, Ruzicka M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, von Bergwelt-Baildon M, Subklewe M, Kunz WG.

Prognostic value of the International Metabolic Prognostic Index for lymphoma patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023 Apr;50(5):1406-1413. doi: 10.1007/s00259-022-06075-2. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36513818.

Abbildung 3: PFS- und OS-Analyse des *International Prognostic Index (IPI)* und des *International Metabolic Prognostic Index (IMPI)*. Adaptiert von Winkelmann M et al. *EJNMMI* 2022.⁴⁶ Dargestellt sind jeweils Kaplan-Meier Überlebenskurven für Progressions-freies Überleben (PFS, linke Seite) und Gesamtüberleben (OS, rechte Seite). Die Gruppeneinteilung erfolgt in **A** nach dem IPI in 4 Risikogruppen, in **B** nach IMPI in 4 Risikogruppen derselben Größe und in **C** nach IMPI in 3 gleichgroße Gruppen. Unterhalb der Graphen ist die Anzahl der Patienten jeder Gruppe zu den jeweiligen Zeitpunkten annotiert.

In diesem Teilprojekt soll die Aussagekraft des IMPI im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie evaluiert werden und mit der des IPI verglichen werden. Hierzu erfolgt eine Analyse von 39 Patientinnen und Patienten mit Baseline ¹⁸F-FDG PET-CT. Die erste Unterteilung der Kohorte erfolgt anhand des IPI in 4 Risikogruppen. In dieser Analyse zeigt sich der IPI weder für PFS (p=0,133) noch für OS (p=0,827) prognostisch (Abbildung 3A). Für einen ersten Vergleich zwischen IPI und IMPI wurde letzterer ebenfalls in 4 Risikogruppen unterteilt, die jeweils die gleiche Gruppengröße wie die der entsprechenden IPI-Gruppen aufweisen. Für diese Subgruppe zeigt sich ein Trend für die Prognose des PFS, welcher jedoch nicht statistisch signifikant war (Abbildung 3B; p= 0,095). Eine Neuaufteilung der Patientinnen und Patienten in 3 gleichgroße Gruppen mit jeweils 13 Patienten nach ihrem IMPI zeigte eine signifikante Stratifizierung des PFS (Abbildung 3C; p=0,030), wohingegen kein Unterschied hinsichtlich des OS gezeigt werden konnte (p=0,535). Zukünftige Projekte sollen sich mit dem prognostischen Wert der dynamischen Änderung des IMPI über die Follow-up Untersuchungen beschäftigen und die Möglichkeit einer besseren

Vorhersagekraft des IMPI durch Verknüpfung mit klinischen Scores, wie etwa dem CAR-HEMATOTOX³⁶, evaluieren.

4.1.3. Radiomics

(Winkelmann M et al. EJNMMI 2020⁵²)

In einem weiteren spannenden Fallbericht zeigten sich bei einem NHL-Patienten mit kompletter metabolischer Remission 3 Monate nach CAR-T-Zell-Therapie neu aufgetretene hypermetabole Lymphknoten zervikal (Abbildung 4A).

Diese Abbildung wurde aus Urheberrechtsgründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Winkelmann M, Rejeski K, Unterrainer M, Schmidt C, Ruzicka M, Ricke J, Rudelius M, Subklewe M, Kunz WG.

Transformation of diffuse large B cell lymphoma into dendritic sarcoma under CAR T cell therapy detected on 18F-FDG PET/CT.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 May;48(5):1692-1693. doi: 10.1007/s00259-020-05000-9. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32814980; PMCID: PMC8113144.

Abbildung 4: Fallbericht über Radiomics und Dedifferenzierung eines DLBCL in ein dendritisches Sarkom unter CAR-T-Zell-Therapie. *Adaptiert von Winkelmann M et al, EJNMMI 2020.⁵²* **A** Gezeigt werden CT-, Fusions- und PET-Bilder eines Patienten mit nodalen Lymphommanifestationen supra- und infratentoriell bei Baseline und im Follow-up nach 3 Monaten (blaue Pfeile). Die neue aufgetretenen, morphologisch suspekten zervikalen Lymphknoten mit Stoffwechselsteigerung (rote Pfeile) wurden einer weiteren radiomischen Analyse zugeführt, in der signifikante Unterschiede zu den bei Baseline vorhandenen Lymphommanifestationen hinsichtlich Entropy und Uniformity gezeigt werden konnten (**B**). Eine weitere histologische Aufarbeitung ergab die Dedifferenzierung in ein dendritisches Sarkom (**C**).

Da es sich hierbei um eine zuvor nicht befallene Region handelte und die Morphologie im CT von der ursprünglichen Lymphommanifestation abwich, wurde eine ergänzende explorative radiomische Analyse durchgeführt (Abbildung 4B). Hier konnte gezeigt werden, dass die radiomischen Merkmale ebenfalls signifikant von denen der Baseline-

Lymphommanifestation abwichen, vor allem die Parameter Entropy und Uniformity. Eine weitere histologische Abklärung stellte heraus, dass es sich bei diesen neuen Läsionen nicht um ein erneutes Lymphomrezidiv handelte, sondern um eine Dedifferenzierung in ein dendritisches Sarkom (Abbildung 4C). Weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv sollen nun zeigen, ob es valide radiomische prognostische Faktoren gibt, die das klinische Outcome bereits bei Baseline voraussagen können.

4.2. Response-Klassifikation im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie

4.2.1. Aussagekraft und Assoziation der System mit dem Überleben

(Winkelmann M et al. HemaSphere 2022⁵¹)

In den aktuell laufenden Phase-III-Studien basiert die Evaluation des Therapieansprechens auf den Lugano-Kriterien von 2014, welche für Lymphome unter konventionellen Therapien etabliert sind.^{2,7} Frühere Studien stützten sich auf die Cheson-Kriterien aus dem Jahr 2007.⁸ In den letzten Jahren wurden neue Bildgebungskriterien für Lymphome veröffentlicht, wobei die *Response Evaluation Criteria for Lymphoma* (RECIL)⁵³ und die *Lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria* (LYRIC)⁶ die beiden wichtigsten Vertreter darstellen. Zur Auswertung der morphologischen und metabolischen Parameter der einzelnen Kriterien wird die ¹⁸F-FDG PET-CT als bildgebende Methode der Wahl verwendet.²⁹ Die wissenschaftliche Literatur über strukturierte Vergleiche dieser Kriterien ist spärlich und nur zwei Studien weisen auf eine Übereinstimmung der RECIL und Lugano-Kriterien bei zuvor unbehandelten großzelligen B-Zell-Lymphomen (LBCL) und folliculären Lymphomen (FL) unter konventioneller Lymphom-Behandlung hin.^{3,23}

Für NHL-Patienten, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten, gibt es bisher keine Literatur, die die unterschiedlichen Response-Kriterien für Lymphome untereinander vergleichen und dasjenige identifiziert, welches am stärksten mit dem Gesamtüberleben assoziiert ist. In einer ersten Studie werden die Rate des Gesamtansprechens (*Overall Response Rate, ORR*) nach Lugano, Cheson, RECIL und LYRIC miteinander verglichen (Tabelle 2). Hierbei zeigt sich in allen Kriterien eine ähnliche ORR.⁵¹ Bei einem Blick auf die einzelnen Response-Kategorien zeigen sich jedoch erhebliche Unterschiede (Tabelle 2). Im 2. Follow-up nach 90 Tagen haben von 41 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unter Anwendung der Lugano-Kriterien 23 eine Complete Response (CR), 5 eine Partial Response (PR) und 13 eine

Progressive Disease (PD). Gemäß der Cheson-Kriterien ist es schwieriger eine CR zu erhalten. So zeigen bei diesen 19 eine CR, 7 eine PR, 4 eine Stable Disease (SD) und 11 eine PD. Nach RECIL haben 21 eine CR, 7 eine PR, 2 eine Minor Response (MR), die eine neu definierte Kategorie innerhalb von RECIL darstellt, 4 eine SD und 7 eine PD. Unter Anwendung der LYRIC können 6 der nach Lugano 13 als PD eingestuft Patientinnen und Patienten in die Kategorie der Indeterminate Response (IR) eingeordnet werden. Diese stellt eine von LYRIC neu definierte Kategorie dar, in welche Fälle unter gewissen Voraussetzungen temporär eingeordnet werden können und die definitive Entscheidung über einen Progress erst im darauffolgenden Staging entschieden wird.

Ein weiterer interessanter Befund zeigte sich auch bei dem Vergleich des medianen PFS. So zeigte LYRIC mit 200 Tagen das längste mediane PFS (Tabelle 2) und zugleich die stärkste Assoziation mit dem OS ($r=0.758$; $p<0.001$).

Für die verschiedenen Response-Kriterien ist anschließend eine Überlebensanalyse durchgeführt worden, in der die Stratifizierung des OS der NHL im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie evaluiert wird. Die Kaplan-Meier Überlebenskurven für alle in Tabelle 2 aufgeführten Kriterien sind in Abbildung 5 dargestellt.

Diese Tabelle wurde aus Urheberrechtsgründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Table 1):

Winkelmann M, Rejeski K, Blumenberg V, Bücklein VL, Ruzicka M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, von Bergwelt-Baildon M, Subklewe M, Kunz WG.

Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy: Imaging Response Criteria and Relation to Progression-free and Overall Survival.

Hemasphere. 2022 Sep 27;6(10):e781. doi: 10.1097/HS9.0000000000000781. PMID: 36187874; PMCID: PMC9519142.

Tabelle 2: Diskordanz der verschiedenen Response-Kriterien für Lymphome im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie. Adaptiert von Winkelmann M et al. *HemaSphere* 2022.⁵¹ Dargestellt in der ersten Spalte sind die verschiedenen Response-Kriterien für Lymphome: Lugano, Cheson, die *Response Evaluation Criteria for Lymphoma* (RECIL) und die *Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria* (LYRIC). Zudem werden die Rate des Gesamtansprechens (ORR), das mediane Progressions-freie Überleben (PFS) sowie die Response-Kategorien *Complete Response* (CR), *Partial Response* (PR), *Stable Disease* (SD) und *Progressive Disease* (PD) gezeigt. Für RECIL wird zudem die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer *Minor Response* (MR) und für die LYRIC die Anzahl mit einer *Indeterminate Response* (IR) gezeigt.

Für alle Kriterien zeigen sich signifikante Unterschiede in der Stratifizierung des OS ($p < 0.001$). Patientinnen und Patienten, die nach Lugano eine CR haben, zeigen ein deutlich längeres OS als bei einer PD (Abbildung 5A). Nach Lugano als PR klassifizierte Fälle zeigen einen Verlauf der Überlebenskurve zwischen denen der CR und PD. Ein ähnliches Ergebnis konnte für die Aufteilung der Kategorien nach den Cheson-Kriterien beobachtet werden (Abbildung 5B). Zusätzlich verläuft die Überlebenskurve der Response SD nach Cheson zwischen denen einer PR und PD. Ein sehr interessanter Befund zeigt sich bei der Überlebensanalyse der Response-Kategorien nach LYRIC (Abbildung 5C), insbesondere für die hier neu eingeführte Kategorie der IR, in welche ein Teil der Patientinnen und Patienten, die nach Lugano eine PD haben, unter gewissen Umständen eingeordnet werden können. Fälle mit einer IR haben ein längeres OS als bei einer PD. Die Unterteilung nach RECIL (Abbildung 5D) zeigt vergleichbare Ergebnisse mit den Lugano- und Cheson-Kriterien. Als interessanter Befund zeigen hier beide Patienten mit einer MR ein sehr gutes Outcome hinsichtlich des OS.

Diese Abbildung wurde aus Urheberrechtsgründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Figure 1):

Winkelmann M, Rejeski K, Blumenberg V, Bücklein VL, Ruzicka M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, von Bergwelt-Baildon M, Subklewe M, Kunz WG.

Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy: Imaging Response Criteria and Relation to Progression-free and Overall Survival.

Hemasphere. 2022 Sep 27;6(10):e781. doi: 10.1097/HS9.0000000000000781. PMID: 36187874; PMCID: PMC9519142.

Abbildung 5: Analyse des Gesamtüberlebens (OS) für die verschiedenen Lymphom Response-Kriterien im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie. Adaptiert von Winkelmann M et al. *HemaSphere* 2022.⁵¹ Gezeigt werden die Kaplan-Meier Überlebenskurven für die verschiedenen Response-Kriterien für Lymphome: Lugano, Cheson, die *Response Evaluation Criteria for Lymphoma* (RECIL) und die *Lymphoma response to Immunomodulatory Therapy Criteria* (LYRIC). Das prozentuale Überleben wird auf der y-Achse und die Tage des OS auf der x-Achse dargestellt. Farblich markiert sind die Response-Kategorien *Complete Response* (CR; grün), *Partial Response* (PR; gelb), *Stable Disease* (SD; grau) und *Progressive Disease* (PD, rot). Für RECIL ist zusätzlich die Kategorie *Minor Response* (MR; orange) und für die LYRIC die Kategorie *Indeterminate Response* (IR, blau) angegeben.

4.2.2. Gründe für die Diskordanz zwischen den Response-Klassifikationen

(Winkelmann M et al. Cancer Imaging 2023⁴⁵)

Nachdem eine Diskordanz der unterschiedlichen Lymphom Response-Kriterien insbesondere bei der Rate der progressiven Fälle beobachtet werden kann (Tabelle 2), werden nachfolgend die Gründe für das Vorliegen einer PD genauer analysiert und für jedes Response-Kriterium im Detail aufgeschlüsselt (Tabelle 3).

Diese Tabelle wurde aus Urheberrechtsgründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Table 3):

Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Bücklein VL, Ingenerf M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, von Bergwelt-Baildon M, Subklewe M, Kunz WG.

Staging of lymphoma under chimeric antigen receptor T-cell therapy: reasons for discordance among imaging response criteria.

Cancer Imaging. 2023 May 15;23(1):44. doi: 10.1186/s40644-023-00566-7. PMID: 37189191; PMCID: PMC10184388.

Tabelle 3. Gründe für die Diskordanz einer PD der verschiedenen Response-Kriterien für Lymphome im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie. Adaptiert von Winkelmann M et al. Cancer Imaging 2023.⁴⁵ Gezeigt werden die Gründe für die Klassifikation zu einer *Progressive Disease* (PD) je nach Kriterium. Aufgeschlüsselt wird ein Progress nach Target-Läsion (TL), Non-Target-Läsion (NTL), Auftreten einer neuen Läsion (NL) und das Vorhandensein eines progredienten Metabolismus der Lymphommanifestationen (*Progressive Metabolic Disease*, PMD).

Für jedes Kriterium wird evaluiert, ob es einen Progress der Target-Läsionen (TL) gibt und falls ja, ob dieser nur eine Läsion (Uni), bis zu 50% der Läsionen (Oligo) oder mehr als 50% der Läsionen betrifft (Multi). Zudem wird analysiert, ob es einen Non-Target-Läsionen (NTL) Progress, neue Läsionen (NL) oder einen progressiven Metabolismus der Lymphommanifestationen (*Progressive Metabolic Disease*; PMD) gibt. Im Falle neu aufgetretener Läsionen wird der Ort des Neuauftretens dokumentiert. Die größten Unterschiede zwischen den Kriterien kann für die Anzahl der progressiven TL, das Vorhandensein einer PMD und das Vorliegen entweder nur eines Grundes für einen

Progress (unifaktoriell) vs. dem gleichzeitigen Vorliegen mehrerer Gründe für einen Progress (multifaktoriell) festgestellt werden (Tabelle 3).

4.3. Einfluss der pre-Baseline Tumorkinetik

4.3.1. Assoziation der pre-Baseline Tumorkinetik mit dem Überleben

(Winkelmann M et al. Cytotherapy 2023⁴⁹)

Die Tumorstadiumswachstumsrate (*Tumor Growth Rate*, TGR) vor nachfolgenden Behandlungslinien stellt oft eine vernachlässigte Information dar.¹⁵ Die prognostische Bedeutung der TGR, d.h. der Tumorkinetik in der Zeit vor einem Therapiewechsel, ist bei soliden Tumoren nur wenig und insbesondere bei hämatologischen Malignomen nicht ausreichend untersucht.^{11,15} Die TGR wurde erstmals bei soliden Tumoren untersucht, die mit konventioneller Chemotherapie behandelt wurden beschrieben, wobei Veränderungen der TGR vor und nach der Behandlung die Aktivität von Antitumor-Medikamenten besser erfassen konnten als konventionelle Kriterien für das Ansprechen.^{11,15} In der Immunonkologie ist die TGR vor der Behandlung ein starker prognostischer Biomarker für die Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren beim metastasierten Melanom.⁴³ Die TGR ist bisher nicht im Zusammenhang mit der Behandlung von Lymphomen in späteren Therapielinien und im Speziellen nicht im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie untersucht worden.

Da es sich bei der CAR-T-Zell-Therapie derzeit um eine Drittlinientherapie handelt, besitzen die meisten Patientinnen und Patienten eine Voruntersuchung, aus der die TGR vor Baseline (pre-BL) bestimmt werden kann. Diese stellt somit einen vielversprechenden Parameter dar, der wichtige Informationen über die Charakterisierung der Pathophysiologie und Wirksamkeit CAR-T-Zell-Therapie liefern könnte. Es wurde berichtet, dass das Ansprechen oder Versagen auf eine Überbrückungstherapie wertvolle prognostische Informationen vor einer CAR-T-Zell-Infusion enthält.⁴ Die TGR ermöglicht im Vergleich zu den starren Ansprechkategorien der Lugano-Klassifikation eine detailliertere und quantitativere Bewertung der Kinetik der Tumormasse. Ziel dieses Teilprojekts ist es daher, den prognostischen Wert der pre-BL TGR und deren frühe Veränderung zum 30-Tages Follow-up (post-BL) im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie zu untersuchen. Zu diesem Zweck werden die Auswirkungen der TGR bei Lymphomen auf die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR), die Tiefe des Ansprechens (*Depth of Response*, DoR), das

progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS) und das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) analysiert.

In einer ersten Veröffentlichung wurden 62 Patientinnen und Patienten mit einer pre-BL Bildgebung ausgewertet. Hiervon hatten 58 ein FU1 nach 30 Tagen und 48 ein FU 2 nach 3 Monaten. Der Grund für das Fehlen der Follow-up Untersuchungen ist das zwischenzeitliche Versterben der Patientinnen und Patienten. In einer ersten Auswertung wird die Auswirkung der pre-BL TGR auf das PFS und OS untersucht (Abb. 6A+B). Hierbei ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Diese Abbildung wurde aus Urheberrechtsgründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Figure 3):

Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Quell C, Bücklein VL, Ingenerf M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, von Bergwelt-Baildon M, Subklewe M, Kunz WG.

Prognostic value of pre-infusion tumor growth rate for patients with lymphoma receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy.

Cytotherapy. 2023 Sep;25(9):986-992. doi: 10.1016/j.jcyt.2023.03.007. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37055322.

Abbildung 6: Stratifizierung des Überlebens nach der pre-BL Tumor Growth Rate (TGR). Adaptiert von Winkelmann M et al. *Cytotherapy* 2023.⁴⁹ Analyse des progressionsfreien (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) für die TGR-Kategorien. **A** zeigt Kaplan-Meier-Kurven für PFS ($p=0,837$) und **B** für OS ($p=0,521$) für Patientinnen und Patienten mit positiver pre-BL TGR ($TGR^{\text{pre-BL POS}}$) in rot und Patientinnen und Patienten mit negativer pre-BL TGR ($TGR^{\text{pre-BL NEG}}$) in schwarz. **C** zeigt Überlebenskurven für PFS ($p=0,131$) und **D** für OS ($p=0,067$) für die Patientenkohorte mit ansteigender TGR ($TGR^{\text{pre-BL-to-FU1 INCREASE}}$; rot) und für die Kohorte mit abnehmender TGR ($TGR^{\text{pre-BL-to-FU1 DECREASE}}$; schwarz) von prä-BL bis zur ersten Follow-up Bildgebung (FU1) bei 30 Tagen.

Anschließend erfolgt die Analyse der dynamischen Änderung der TGR von preBL zum FU1 nach 30 Tagen ($TGR^{\text{preBL-to-FU1}}$) und deren Auswirkung zur Stratifizierung von PFS und OS (Abb. 6C+D). In dieser Analyse ist ein geringer, jedoch nicht signifikanter Unterschied zu sehen mit verkürzter Überlebensprognose von Patientinnen und Patienten mit einer ansteigenden TGR.

Eine detailliertere Betrachtung der Tumorkinetik mit Fokus auf das Ausmaß dieses Anstiegs in der TGR post-BL ist in Abb. 7 dargestellt. Hier kann man sowohl bei Änderung der TGR nach BL zum FU1 und FU2 von mehr als 100% signifikante Unterschiede hinsichtlich des PFS und OS sehen (Abb. 7) mit schlechter Prognose der Patientinnen und Patienten mit stark ansteigender TGR.

Diese Abbildung wurde aus Urheberrechtsgründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Figure 4):

Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Quell C, Bücklein VL, Ingenerf M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, von Bergwelt-Baildon M, Subklewe M, Kunz WG.

Prognostic value of pre-infusion tumor growth rate for patients with lymphoma receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy.

Cytotherapy. 2023 Sep;25(9):986-992. doi: 10.1016/j.jcyt.2023.03.007. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37055322.

Abbildung 7: Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) nach Veränderung der TGR zur der FU1- und FU2-Bildgebung. Adaptiert von Winkelmann M et al. *Cytotherapy* 2023.⁴⁹ **A** zeigt Kaplan-Meier-Kurven für PFS ($p=0,002$) und **B** für OS ($p<0,001$) für Patientinnen und Patienten mit einem Anstieg der TGR $\geq 100\%$ ($TGR^{\text{pre-BL-to-FU1} \geq 100\%}$) in rot und Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme oder einem Anstieg der TGR von weniger als 100% ($TGR^{\text{vor-BL-zu-FU1} < 100\%}$) in schwarz von der Bildgebung pre-BL zum FU1 (30 Tage). **C** zeigt die Überlebenskurven für PFS ($p=0,043$) und **D** für OS ($p<0,001$) für die Patientenkohorte mit einem Anstieg der TGR $\geq 100\%$ ($TGR^{\text{pre-BL-to-FU2} \geq 100\%}$) in rot und die Kohorte mit einem Rückgang oder einem Anstieg der TGR von weniger als 100% ($TGR^{\text{pre-BL-to-FU2} < 100\%}$) in schwarz von der Bildgebung pre-BL zum FU2 (90 Tage).

4.3.2. Modifizierung der Lugano-Kriterien durch die pre-Baseline Tumorkinetik

(Winkelmann M et al. JITC 2023⁴⁷)

Aufbauend auf der im vorangegangenen Kapitel vorgestellten Publikation soll ein weiteres Projekt sich mit der Möglichkeit der Modifizierung der Lugano-Kriterien durch die TGR beschäftigen. Hierfür wird bei 59 Patientinnen und Patienten der Einfluss der pre-BL TGR auf DoR, PFS und OS untersucht. Das Staging nach Lugano zeigt im 30-Tages FU eine gute Stratifizierung für das OS (Abbildung 8A). Insgesamt kann die meiste Dynamik in der Änderung der TGR bei Patientinnen und Patienten mit einer PD nach Lugano festgestellt

werden, weshalb die weiteren Subanalysen sich auf diese Gruppe fokussieren. Eine Unterteilung der progredienten Patientinnen und Patienten nach pre-BL TGR zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,467$) im OS, wobei die Patienten mit einer positiven pre-BL TGR ein etwas längeres medianes OS zeigten (160 Tage vs. 92 Tage; Abbildung 8B).

Diese Abbildung wurde aus Urheberrechtsgründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Figure 5):

Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Quell C, Bücklein V, Ingenerf M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, von Bergwelt-Baildon M, Subklewe M, Kunz WG.

Modification of Lugano criteria by pre-infusion tumor kinetics improves early survival prediction for patients with lymphoma under chimeric antigen receptor T-cell therapy.

J Immunother Cancer. 2023 Oct;11(10):e006659. doi: 10.1136/jitc-2022-006659. PMID: 37880181; PMCID: PMC10603350.

Abbildung 8: Modifikation der Lugano-Kriterien im 30-Tages Follow-up nach Änderung der Tumor Growth Rate (TGR). Adaptiert von Winkelmann M et al. JTC 2023.⁴⁷ **A** zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurven für die mit CAR-T-Zell therapierten Patientinnen und Patienten aufgeteilt nach den Response-Kategorien gemäß der Lugano-Kriterien im 30-Tages Follow-up. **B** zeigt eine Modifikation der nach Lugano progressiven Patientinnen und Patienten (PD) nach positiver ($TGR^{pre-BL POS}$) und negativer ($TGR^{pre-BL NEG}$) TGR. **C** und **D** zeigen ebenfalls eine Modifikation der Lugano PD Fälle nach Änderung der TGR von pre-BL zur post-BL. Hierfür wurden die Cut-off Werte 100% (**C**) und 150% (**D**) gewählt.

Auch bei der Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen der pre-BL TGR und der DoR zeigt sich keine signifikante Assoziation. In einer nächsten Analyse wird die dynamische Entwicklung der TGR pre-BL zur TGR post-BL untersucht. Zur Errechnung der post-BL TGR wird der Zeitraum von Baseline zum ersten Follow-up nach 30 Tagen verwendet. Hierbei zeigen sich sehr interessante Ergebnisse, insbesondere für Fälle mit einer frühen Änderung in der Tumorkinetik. So zeigen Fälle, deren TGR sich von pre-BL zur post-BL um $\geq 100\%$ vergrößerte ein deutlich kürzeres OS (31 Tage vs. 343 Tage) und eine schlechtere DoR (+556,8 mm² [+94%] vs. -2,857,2 mm² [-84%]). Analog zu den Lugano-Kriterien nach 90 Tagen (Abbildung 5A) zeigt sich auch eine gute Stratifizierung des OS nach 30 Tagen. Hierbei zeige sich ebenfalls eine gute Aufteilung der Fälle je nach Response-Kategorie (Abbildung

8A; $p < 0,001$), wobei in diesem frühen Interim-Staging mehr Fälle eine SD haben. In einem weiteren Schritt wird untersucht, ob die Änderung der TGR pre-BL zur post-BL TGR die Lugano-Kriterien nach 30 Tagen weiter modifizieren kann, um die Risikostratifizierung zu verbessern. Hierbei kann insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einer PD eine verbesserte Prognoseabschätzung für das OS festgestellt werden. Wenn man diese in eine Gruppe mit Änderung der TGR von pre-BL zur post-BL $\geq 100\%$ ($TGR_{pre-to-post-BL} \geq 100\%$) und eine zweite Gruppe mit Änderung TGR $< 100\%$ ($TGR_{pre-to-post-BL} < 100\%$) einteilt, zeigt sich ein deutlicher Unterschied im OS (Abbildung 8C). Ein besonders interessanter Aspekt ist, dass die PD $TGR_{pre-to-post-BL} < 100\%$ Fälle keinen Unterschied aufweisen zu Fällen, die nach 30 Tagen als SD klassifiziert wurden.

Diese Abbildung wurde aus Urheberrechtsgründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Figure 3):

Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Quell C, Bücklein V, Ingenerf M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, von Bergwelt-Baildon M, Subklewe M, Kunz WG.

Modification of Lugano criteria by pre-infusion tumor kinetics improves early survival prediction for patients with lymphoma under chimeric antigen receptor T-cell therapy.

J Immunother Cancer. 2023 Oct;11(10):e006659. doi: 10.1136/jitc-2022-006659. PMID: 37880181; PMCID: PMC10603350.

Abbildung 9: Dynamische Änderung der TGR vor Baseline (pre-BL) zu nach Baseline (post-BL). *Adaptiert von Winkelmann M et al. JITC 2023.⁴⁷* **A** zeigt die Änderung der *Tumor Growth Rate* (TGR) als mm^2/d von pre-BL zur post-BL. Letztere wurde von BL zum 30-Tages Follow-up bestimmt. Der erste Fall zeigte später eine *Complete Response* (CR) im 90-Tages Follow-up und die beiden weiteren Fälle eine *Progressive Disease* (PD1 und PD2). Die letzte Spalte zeigt die prozentuale Änderung der TGR pre-BL zu post-BL. **B** zeigt die CT-Bilder der dominanten Target-Läsionen für die gleichen drei Fälle im zeitlichen Verlauf von pre-Baseline, Baseline und 30-Tages Follow-up.

Ein exemplarischer Verlauf der Unterschiede zwischen der TGR pre-BL und deren früher Änderung zur post-BL veranschaulicht, ist anhand von drei Fallbeispielen in Abbildung 9 dargestellt. Von den illustrierten Fällen hat einer eine *Complete Response* (CR) und zwei eine *Progressive Disease* im 30-Tages Follow-up (PD1 und PD2). Die Fälle CR und PD2 zeigen beide eine stark positive pre-BL TGR, die nahezu identisch war. Jedoch zeigt sich bei dem

Fall CR bereits eine frühe Abnahme der TGR zum 30-Tages Follow-up, wohingegen Fall PD2 eine deutliche Zunahme der TGR post-BL oberhalb der oben definierten Grenze von 100% zeigt. Ein weiterer interessanter Verlauf weist der Patient PD1 auf, welcher zunächst eine negative pre-BL TGR hat, aber anschließend zum 30-Tages Staging ebenfalls eine deutliche Zunahme der TGR $\geq 100\%$ zeigt, welche letztlich in einer PD im 90-Tages Follow-up resultiert.

4.3.3. Einfluss der pre-Baseline Tumorkinetik auf das Auftreten eines CRS und ICANS

(Winkelmann M et al. Ann Hematol 2023⁴⁸)

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie stellt das *Cytokine Release Syndrome* (CRS)⁴⁰ dar, welches durch einen Anstieg proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) gekennzeichnet ist, der zu einer endothelialen Aktivierung und diffusen Kapillarlecks führt.^{17,24,40} Es wurden mehrere patientenbezogene Risikofaktoren ermittelt, die die Entwicklung eines CRS begünstigen. Dazu gehören eine hohe Tumorlast, begleitende und frühere Infektionen, erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) oder Ferritin und Thrombozytopenie.^{16,17,35}

Das *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome* (ICANS) als weitere wichtige Nebenwirkung bei etwa 20-60 % der mit CAR-T behandelten Patientinnen und Patienten auf und zeigt Symptome, die von leichter Verwirrtheit bis hin zu Aphasie, Krampfanfällen, Hirnödemen und möglicherweise dem Tod reichen.^{24,33,34} Zu den patientenassoziierten und dynamischen Risikofaktoren, die für ICANS prädisponieren, gehören frühere neurologische Erkrankungen und strukturelle Beeinträchtigungen, Organdysfunktion, höheres Alter und schweres CRS.^{22,37} Hochgradige ICANS wurde auch mit höheren Spitzenwerten von systemischen Zytokinen und Entzündungsmediatoren (z. B. CRP, Ferritin und IL-6)³⁰ und einer niedrigeren medianen absoluten Monozytenzahl in Verbindung gebracht.⁴¹

Kürzlich konnte in einer umfassenden Analyse die Auswirkung von immunometabolisch relevantem Gewebe auf CRS und ICANS bei mit fortgeschrittenen B-Zell-Malignomen gezeigt werden, bevor diese mit einer CAR-T-Zell-Therapie behandelt wurden. Diese Daten zeigten, dass eine Zunahme des viszeralen Fettgewebes mit dem Schweregrad der CRS und dem frühen Auftreten der CRS verbunden ist. Andererseits hatte die Skelettmuskelmasse keinen Einfluss auf das Auftreten von CRS oder ICANS.¹⁰

In diesem Teilprojekt sollen weitere radiologische Parameter untersucht werden, die möglichst schon vor der Baseline eine Prädiktion über das Auftreten eines CRS oder ICANS ermöglichen. Vielversprechende Parameter hierbei stellen die pre-BL TGR sowie radiomische Parameter dar. In der entsprechenden Studie werden 62 Patienten eingeschlossen. Die absolute pre-BL TGR [abs] und prozentuale pre-BL TGR [%] zeigen eine sehr schwache positive Korrelation mit dem Grad des CRS ($r[\text{abs}]=0,14$ und $r[\text{;}]=0,13$) und keine Korrelation mit ICANS ($r[\text{abs}]=-0,06$ und $r[\text{;}]=-0,07$). Es besteht eine schwache positive Korrelation zwischen Grad des CRS und dem Grad der ICANS ($r=0,35$; $p=0,005$), während es keine signifikante Korrelation zwischen CRS oder ICANS und einem der anderen untersuchten Parameter bestand.

Die TGR vor der CART-Infusion steht in einem schwachen Zusammenhang mit dem Auftreten von CRS, jedoch nicht mit dessen Schweregrad, während es keine signifikanten Unterschiede bei der Vorhersage eines ICANS gibt. Im Vergleich zur alleinigen Verwendung der Tumorlast vor der CART Infusion ergibt sich kein zusätzlicher Informationsgewinn. Die ambulante Planung und das Toxizitätsmanagement sollten daher nicht durch die pre-BL TGR beeinflusst werden.

5. Abkürzungsverzeichnis

BL	Baseline
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CART	chimäre Antigenrezeptor T-Zell-Therapie
CR	<i>Complete Response</i>
CRS	<i>Cytokine Release Syndrome</i>
DoR	<i>Depth of Response</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FDG	Fluordesoxyglucose
FL	follikuläres Lymphom
FU	Follow-up
ICANS	<i>Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome</i>
IR	<i>Indeterminate Response</i>
IMPI	<i>International Metabolic Prognostic Index</i>
IPI	<i>International Prognostic Index</i>
LBCL	<i>Large B-cell Lymphoma</i> , großzelliges B-Zell-Lymphom
LYRIC	<i>Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria</i>
MCL	Mantelzelllymphom
MR	<i>Minor Response</i>
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NL	<i>New Lesion</i>
NTL	<i>Non-Target Lesion</i> , Non-Target-Läsion
OS	<i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben
PD	<i>Progressive Disease</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	<i>Progression-free Survival</i> , progressionsfreies Überleben
PMD	<i>Progressive Metabolic Disease</i>
PR	<i>Partial Response</i>
RECIL	<i>Response Evaluation Criteria in Lymphoma</i>
SD	<i>Stable Disease</i>
TB	<i>Tumor Burden</i> , Tumorlast
TGR	<i>Tumor Growth Rate</i> , Tumorzunahmsrate
TL	<i>Target Lesion</i> , Target-Läsion

6. Literaturverzeichnis

1. Bansal R, Paludo J, Hathcock MA, Spychalla MT, Khurana A, Hampel PJ, Durani U, Alkhateeb HB, Dingli D, Hayman SR, et al. Outpatient Practice Pattern for Recently Approved CAR-T in Patients with Lymphoma and Multiple Myeloma. *Blood*. 2022;140:2399-2401. doi: 10.1182/blood-2022-167187
2. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32:3048-3058. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5229
3. Berzaczy D, Haug A, Staber PB, Raderer M, Kiesewetter B, Jaeger U, Kornauth C, Simonitsch-Klupp I, Mayerhoefer ME. RECIL versus Lugano for Treatment Response Assessment in FDG-Avid Non-Hodgkin Lymphomas: A Head-to-Head Comparison in 54 Patients. *Cancers (Basel)*. 2019;12. doi: 10.3390/cancers12010009
4. Bethge WA, Martus P, Schmitt M, Holtick U, Subklewe M, von Tresckow B, Ayuk F, Wagner-Drouet EM, Wulf GG, Marks R, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood*. 2022. doi: 10.1182/blood.2021015209
5. Borogovac A, Keruakous A, Bycko M, Holter Chakrabarty J, Ibrahim S, Khawandanah M, Selby GB, Yuen C, Schmidt S, Autry MT, et al. Safety and feasibility of outpatient chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: experience from a tertiary care center. *Bone marrow transplantation*. 2022;57:1025-1027. doi: 10.1038/s41409-022-01664-z
6. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, Hoos A, Barrington SF, Armand P. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016;128:2489-2496. doi: 10.1182/blood-2016-05-718528
7. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA, Alliance AL, Lymphoma G, Eastern Cooperative Oncology G, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32:3059-3068. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800
8. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579-586. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403
9. Dean EA, Mhaskar RS, Lu H, Mousa MS, Krivenko GS, Lazaryan A, Bachmeier CA, Chavez JC, Nishihori T, Davila ML, et al. High metabolic tumor volume is associated with decreased efficacy of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4:3268-3276. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001900
10. Dos Santos DMC, Rejeski K, Winkelmann M, Liu L, Trinkner P, Gunther S, Bucklein VL, Blumenberg V, Schmidt C, Kunz WG, et al. Increased visceral fat distribution and body composition impact cytokine release syndrome onset and severity after CD19 CAR-T in advanced B-cell malignancies. *Haematologica*. 2022. doi: 10.3324/haematol.2021.280189
11. Ferte C, Fernandez M, Hollebecque A, Koscielny S, Levy A, Massard C, Balheda R, Bot B, Gomez-Roca C, Dromain C, et al. Tumor growth rate is an early indicator of antitumor drug activity in phase I clinical trials. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20:246-252. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2098
12. Garcia-Recio M, Wudhikarn K, Pennisi M, Alonso-Trillo R, Flynn J, Shouval R, Afuye AO, Silverberg ML, Batlevi CW, Dahi P, et al. The International Prognostic Index Is Associated with Outcomes in Diffuse Large B Cell Lymphoma after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Transplant Cell Ther*. 2021;27:233-240. doi: 10.1016/j.jtct.2020.10.022

13. Ghione P, Palomba ML, Patel AR, Bobillo S, Deighton K, Jacobson CA, Nahas M, Hatswell AJ, Jung AS, Kanters S, et al. Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood*. 2022;140:851-860. doi: 10.1182/blood.2021014375
14. Gobbi PG. Tumor burden in Hodgkin's lymphoma: much more than the best prognostic factor. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;90:17-23. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.11.002
15. Gomez-Roca C, Koscielny S, Ribrag V, Dromain C, Marzouk I, Bidault F, Bahleda R, Ferte C, Massard C, Soria JC. Tumour growth rates and RECIST criteria in early drug development. *European journal of cancer*. 2011;47:2512-2516. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.012
16. Greenbaum U, Strati P, Saliba RM, Torres J, Rondon G, Nieto Y, Hosing C, Srour SA, Westin J, Fayad LE, et al. CRP and ferritin in addition to the EASIX score predict CAR-T-related toxicity. *Blood Adv*. 2021;5:2799-2806. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004575
17. Hay KA, Hanafi LA, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, Lopez JA, Chen J, Chung D, Harju-Baker S, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood*. 2017;130:2295-2306. doi: 10.1182/blood-2017-06-793141
18. Iacoboni G, Simo M, Villacampa G, Catala E, Carpio C, Diaz-Lagares C, Vidal-Jordana A, Bobillo S, Marin-Niebla A, Perez A, et al. Prognostic impact of total metabolic tumor volume in large B-cell lymphoma patients receiving CAR T-cell therapy. *Ann Hematol*. 2021. doi: 10.1007/s00277-021-04560-6
19. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors P. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329:987-994. doi: 10.1056/NEJM199309303291402
20. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018;359:1361-1365. doi: 10.1126/science.aar6711
21. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*. 2018;379:64-73. doi: 10.1056/NEJMra1706169
22. Karschnia P, Jordan JT, Forst DA, Arrillaga-Romany IC, Batchelor TT, Baehring JM, Clement NF, Gonzalez Castro LN, Herlopian A, Maus MV, et al. Clinical presentation, management, and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T cells. *Blood*. 2019;133:2212-2221. doi: 10.1182/blood-2018-12-893396
23. Kostakoglu L, Martelli M, Sehn LH, Trněný M, Vitolo U, Knapp A, Mattiello F, Nielsen TG, Sahin D, Sellam G, et al. Complete Response Status According to RECIL 2017 Criteria Shows High Concordance with Lugano 2014 Criteria and Is Highly Prognostic for Outcome in Previously Untreated Patients with CD20-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2019;134:489-489. doi: 10.1182/blood-2019-123626
24. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, Maus MV, Park JH, Mead E, Pavletic S, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:625-638. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758
25. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, Chew A, Gonzalez VE, Zheng Z, Lacey SF, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1507-1517. doi: 10.1056/NEJMoa1407222
26. Maude SL, Shpall EJ, Grupp SA. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for ALL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014:559-564. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.559
27. Meignan M, Cottreau AS, Specht L, Mikhaeel NG. Total tumor burden in lymphoma - an evolving strong prognostic parameter. *Br J Radiol*. 2021;94:20210448. doi: 10.1259/bjr.20210448
28. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:1257-1260. doi: 10.1080/10428190903040048

29. Mikhaeel NG, Heymans MW, Eertink JJ, de Vet HCW, Boellaard R, Duhrsen U, Ceriani L, Schmitz C, Wieggers SE, Huttmann A, et al. Proposed New Dynamic Prognostic Index for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: International Metabolic Prognostic Index. *J Clin Oncol*. 2022;JCO2102063. doi: 10.1200/JCO.21.02063
30. Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nature reviews Immunology*. 2022;22:85-96. doi: 10.1038/s41577-021-00547-6
31. Mulholland N, Chandra J, Sanderson R, Kuhn A. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy and Imaging Applications for Large B-Cell Lymphoma. *Radiology*. 2023;307:e221362. doi: 10.1148/radiol.221362
32. Neelapu SS, Dickinson M, Munoz J, Ulrickson ML, Thieblemont C, Oluwole OO, Herrera AF, Ujjani CS, Lin Y, Riedell PA, et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. *Nat Med*. 2022. doi: 10.1038/s41591-022-01731-4
33. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:2531-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1707447
34. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, Laetsch T, Locke F, Rouce R, Pulsipher MA, Phillips CL, Keating A, Frigault MJ, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4:5414-5424. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003092
35. Pennisi M, Sanchez-Escamilla M, Flynn JR, Shouval R, Alarcon Tomas A, Silverberg ML, Batlevi C, Brentjens RJ, Dahi PB, Devlin SM, et al. Modified EASIX predicts severe cytokine release syndrome and neurotoxicity after chimeric antigen receptor T cells. *Blood Adv*. 2021;5:3397-3406. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003885
36. Rejeski K, Perez A, Sesques P, Hoster E, Berger C, Jentzsch L, Mouggiakakos D, Frolich L, Ackermann J, Bucklein V, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;138:2499-2513. doi: 10.1182/blood.2020010543
37. Santomasso BD, Park JH, Salloum D, Riviere I, Flynn J, Mead E, Halton E, Wang X, Senechal B, Purdon T, et al. Clinical and Biological Correlates of Neurotoxicity Associated with CAR T-cell Therapy in Patients with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov*. 2018;8:958-971. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1319
38. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jager U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380:45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980
39. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak O, Brogdon JL, Pruteanu-Malinici I, Bhoj V, Landsburg D, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2017;377:2545-2554. doi: 10.1056/NEJMoa1708566
40. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, Kochanek M, Böll B, von Bergwelt-Baildon MS. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6:56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9
41. Strati P, Nastoupil LJ, Westin J, Fayad LE, Ahmed S, Fowler NH, Hagemester FB, Lee HJ, Iyer SP, Nair R, et al. Clinical and radiologic correlates of neurotoxicity after axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4:3943-3951. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002228
42. Vercellino L. High total metabolic tumor volume at baseline predicts survival independent of response to therapy. *Blood*. 2020.
43. Wagner NB, Lenders MM, Kuhl K, Reinhardt L, Andre F, Dudda M, Ring N, Ebel C, Stager R, Zellweger C, et al. Pretreatment metastatic growth rate determines clinical outcome of advanced melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies: a multicenter cohort study. *J Immunother Cancer*. 2021;9. doi: 10.1136/jitc-2021-002350

44. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman JM, Holmes H, Jaglowski S, Flinn IW, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382:1331-1342. doi: 10.1056/NEJMoa1914347
45. Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Bucklein VL, Ingenerf M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, et al. Staging of lymphoma under chimeric antigen receptor T-cell therapy: reasons for discordance among imaging response criteria. *Cancer Imaging.* 2023;23:44. doi: 10.1186/s40644-023-00566-7
46. Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Bucklein VL, Ruzicka M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, et al. Prognostic value of the International Metabolic Prognostic Index for lymphoma patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2022. doi: 10.1007/s00259-022-06075-2
47. Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Quell C, Bucklein V, Ingenerf M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, et al. Modification of Lugano criteria by pre-infusion tumor kinetics improves early survival prediction for patients with lymphoma under chimeric antigen receptor T-cell therapy. *J Immunother Cancer.* 2023;11. doi: 10.1136/jitc-2022-006659
48. Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Quell C, Bucklein VL, Ingenerf M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, et al. Predictive value of pre-infusion tumor growth rate for the occurrence and severity of CRS and ICANS in lymphoma under CAR T-cell therapy. *Ann Hematol.* 2023. doi: 10.1007/s00277-023-05507-9
49. Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Quell C, Bucklein VL, Ingenerf M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, et al. Prognostic value of pre-infusion tumor growth rate for patients with lymphoma receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Cytotherapy.* 2023;25:986-992. doi: 10.1016/j.jcyt.2023.03.007
50. Winkelmann M, Bücklein VL, Blumenberg V, Rejeski K, Ruzicka M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, et al. Lymphoma tumor burden before chimeric antigen receptor T-Cell treatment: RECIL vs. Lugano vs. metabolic tumor assessment. *Front Oncol.* 2022;12:974029. doi: 10.3389/fonc.2022.974029
51. Winkelmann M, Rejeski K, Blumenberg V, Bucklein VL, Ruzicka M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, et al. Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy: Imaging Response Criteria and Relation to Progression-free and Overall Survival. *Hemasphere.* 2022;6:e781. doi: 10.1097/HS9.0000000000000781
52. Winkelmann M, Rejeski K, Unterrainer M, Schmidt C, Ruzicka M, Ricke J, Rudelius M, Subklewe M, Kunz WG. Transformation of diffuse large B cell lymphoma into dendritic sarcoma under CAR T cell therapy detected on (18)F-FDG PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2020. doi: 10.1007/s00259-020-05000-9
53. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, Seymour JF, Kelly K, Gribben J, Pfreundschuh M, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol.* 2017;28:1436-1447. doi: 10.1093/annonc/mdx097

7. Publikationen, die dieser Habilitationsschrift zugrunde liegen

Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Bucklein VL, Ingenerf M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, et al. Staging of lymphoma under chimeric antigen receptor T-cell therapy: reasons for discordance among imaging response criteria. *Cancer Imaging*. 2023;23:44. doi: 10.1186/s40644-023-00566-7

Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Bucklein VL, Ruzicka M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, et al. Prognostic value of the International Metabolic Prognostic Index for lymphoma patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2022. doi: 10.1007/s00259-022-06075-2

Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Quell C, Bucklein V, Ingenerf M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, et al. Modification of Lugano criteria by pre-infusion tumor kinetics improves early survival prediction for patients with lymphoma under chimeric antigen receptor T-cell therapy. *J Immunother Cancer*. 2023;11. doi: 10.1136/jitc-2022-006659

Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Quell C, Bucklein VL, Ingenerf M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, et al. Predictive value of pre-infusion tumor growth rate for the occurrence and severity of CRS and ICANS in lymphoma under CAR T-cell therapy. *Ann Hematol*. 2023. doi: 10.1007/s00277-023-05507-9

Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Quell C, Bucklein VL, Ingenerf M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, et al. Prognostic value of pre-infusion tumor growth rate for patients with lymphoma receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Cytotherapy*. 2023;25:986-992. doi: 10.1016/j.jcyt.2023.03.007

Winkelmann M, Bücklein VL, Blumenberg V, Rejeski K, Ruzicka M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, et al. Lymphoma tumor burden before chimeric antigen receptor T-Cell treatment: RECIL vs. Lugano vs. metabolic tumor assessment. *Front Oncol*. 2022;12:974029. doi: 10.3389/fonc.2022.974029

Winkelmann M, Rejeski K, Blumenberg V, Bucklein VL, Ruzicka M, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, et al. Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy: Imaging Response Criteria and Relation to Progression-free and Overall Survival. *Hemasphere*. 2022;6:e781. doi: 10.1097/HS9.0000000000000781

Winkelmann M, Rejeski K, Unterrainer M, Schmidt C, Ruzicka M, Ricke J, Rudelius M, Subklewe M, Kunz WG. Transformation of diffuse large B cell lymphoma into dendritic sarcoma under CAR T cell therapy detected on (18)F-FDG PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2020. doi: 10.1007/s00259-020-05000-9

Dos Santos DMC, Rejeski K, **Winkelmann M**, Liu L, Trinkner P, Gunther S, Bucklein VL, Blumenberg V, Schmidt C, Kunz WG, et al. Increased visceral fat distribution and body composition impact cytokine release syndrome onset and severity after CD19 CAR-T in advanced B-cell malignancies. *Haematologica*. 2022. doi: 10.3324/haematol.2021.280189

8. Danksagung

Zu Anfang möchte ich mich herzlich bei meinem Chef, Herrn Prof. Dr. med. Jens Ricke, bedanken. Sie haben meinen wissenschaftlichen und beruflichen Werdegang jederzeit unterstützt und außergewöhnliche Rahmenbedingungen zur Verfügung gestellt, die mir die Habilitation ermöglicht haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Kunz, der meine wissenschaftliche und klinisch-radiologische Entwicklung ausschlaggebend gefördert und geprägt hat. Durch diese außerordentlich effektive und fruchtbare Zusammenarbeit konnten wir zahlreiche Projekte schnell und erfolgreich realisieren. Er hat mein wissenschaftliches Arbeiten stets mit Blick auf die klinische Relevanz und Anwendung unserer Fragestellungen grundlegend beeinflusst. Diese Kooperation hat maßgeblich zum Gelingen des Habilitationsprojektes beigetragen.

Für die hervorragende Kollaboration bei den Projekten möchte ich vielen Kolleginnen und Kollegen aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie, der Medizinischen Klinik und Poliklinik III und der Nuklearmedizin am LMU Klinikum danken. Ohne die gute Vernetzung und den regen Austausch zwischen den einzelnen Abteilungen am LMU Klinikum hätten viele der Projekte nicht in die Tat umgesetzt werden können.

Mein besonderer Dank geht hierbei an Frau Prof. Dr. med. Marion Subklewe, die meine Habilitation als Fachmentorin unterstützt hat und an ihre Arbeitsgruppe für die effiziente Zusammenarbeit bei unseren gemeinsamen Forschungsprojekten. Besonders danken möchte ich hierbei Frau Dr. med. Viktoria Blumenberg und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Kai Rejeski, die mich tatkräftig mit klinischen Daten und Feedback unterstützt haben. Frau Christina Quell danke ich für ihre Unterstützung bei der Auswertung der Projekte zur pre-Baseline Tumorkinetik.

Schließlich gilt der größte Dank meiner Familie. Meinen Eltern möchte ich aus tiefstem Herzen danken. Ohne ihre kontinuierliche Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung in der Schulzeit und des Studiums wäre mein Weg in der Medizin und diese Habilitation nicht möglich gewesen. Meinen Geschwistern danke ich für ihre Unterstützung und Verständnis auch wenn die Zeit manchmal knapp war. Ganz besonders danke ich meiner Freundin Florence für ihre großartige Unterstützung, Geduld und ihr außerordentliches Verständnis.