

Deep Learning basierte Körperkompositionsanalyse zur Outcome-Prädiktion bei Patienten mit malignem Melanom unter Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Nikola Sophie Opheys

aus Velbert

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Julian A. Luetkens
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Götz Schade

Tag der Mündlichen Prüfung: 22. Juni 2023

Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Direktorin: Prof. Dr. med Ulrike Attenberger

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	6
1.1	Einleitung	6
1.2	Material und Methoden	9
1.3	Ergebnisse	13
1.4	Diskussion	16
1.5	Zusammenfassung	19
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	20
2.	Veröffentlichung	26
	Abstract	27
	Introduction	27
	Materials and Methods	28
	Results	30
	Discussion	32
	References	34
3.	Danksagung	36
4.	Lebenslauf	36

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALB	Albumin
ALC	Absolute Lymphozytenzahl, Englisch: Absolute lymphocyte count
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl, Englisch: Absolute neutrophil count
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
CR	Komplette Remission, Englisch: Complete remission
CT	Computertomographie
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte associated protein 4
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDA	Food and Drug Administration
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
IQA	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
NLR	Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Verhältnis
PD-1	Programmed cell death protein 1

PD	Progressive Erkrankung, Englisch: Progressive disease
PR	Partielle Remission, Englisch: Partial remission
SAI	Index des subkutanen Fettgewebes, Englisch: Subcutaneous adipose tissue index
SAT	Subkutanes Fettgewebe, Englisch: Subcutaneous adipose tissue
SD	Stabile Erkrankung, Englisch: Stable disease
SMI	Skelettmuskelindex, Englisch: Skeletal muscle index
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen, Englisch: Tumor, lymph nodes, metastases
VAI	Index des viszeralen Fettgewebes, Englisch: Visceral adipose tissue index
VAT	Viszerales Fettgewebe, Englisch: Visceral adipose tissue

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Das maligne Melanom gehört zu den häufigsten globalen Krebserkrankungen. Im Jahr 2020 wurden weltweit 324.635 Neuerkrankungen erfasst (Ferlay et al., 2021; Wright et al., 2020). Die Ätiologie des malignen Melanoms ist multifaktoriell. Der entscheidendste exogene Risikofaktor ist jedoch die ultraviolette (UV)-Strahlung (Falzone et al., 2016; Gilchrest et al., 1999; Pennello et al., 2000). Die jährliche Inzidenz des malignen Melanoms nimmt schneller zu als jede andere Krebserkrankung, wobei sie jedoch stark zwischen den einzelnen Ländern weltweit variiert. Man geht davon aus, dass die unterschiedlichen Inzidenzverläufe vom Hautphänotyp sowie der Sonnenexposition abhängen (Rastrelli et al., 2014; Whiteman et al., 2016).

Maligne Melanome sind bösartige Neubildungen, ausgehend von Melanozyten, die hauptsächlich an der Haut aber auch an Schleimhäuten auftreten können. Verglichen mit anderen dermatologischen Tumoren hat das maligne Melanom eine hohe Metastasierungsrate (Abbas et al., 2014) und hat damit die höchste Mortalitätsrate aller Hauttumoren weltweit (Gupta et al., 2016).

Für die Abschätzung des Schweregrades und möglicher Therapieoptionen ist eine korrekte Klassifikation des malignen Melanoms essenziell. Hierfür wird die TNM (Tumor, Nodus, Metastasen)- Klassifikation nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) verwendet. „T“ beschreibt die Tumorgöße und die Ausdehnung des Primärtumors vom Ursprungsort ausgehend. Wie viele Lymphknoten von einer Tumorabsiedlung befallen sind, wird durch das „N“ ausgedrückt. „M“ steht für das Vorhandensein von Metastasen in einem anderen Organ oder in einem nicht-regionären Lymphknoten. Diese Klassifikation wird in vier Stadien unterteilt. Während die Stadien I und II ein lokalisiertes Melanom ohne Anzeichen von Metastasen beschreiben, weist das Stadium III auf regionale Metastasen und das Stadium IV auf Fernmetastasen hin (Keung und Gershenwald, 2018). Neben dem Kriterium der Tumordicke, stellt auch die Ulzeration und die Mitoserate ein wichtiges prognostisches Merkmal dar (Azzola et al., 2003; Keung und Gershenwald, 2018). Ulzerierende Melanome bergen dabei ein

erhöhtes Risiko für Metastasen verglichen mit Melanomen äquivalenter Dicke ohne Ulzerationen (Keung und Gershenwald, 2018).

Während das Tumorleiden in frühen Stadien häufig chirurgisch kurativ therapiert werden kann, ist in fortgeschrittenen Krankheitsstadien in vielen Fällen eine zusätzliche systemische Therapie notwendig. In diesem Zusammenhang haben sich in den letzten Jahren neben Chemotherapie und Bestrahlung beispielsweise sogenannte immunbasierte Verfahren als vielversprechende Therapieansätze hervorgetan (Diem et al., 2016; Lipson und Drake, 2011).

Aufgrund eines besseren Verständnisses der Interaktion zwischen Tumor und Immunsystem sowie der Mechanismen der T-Zell-Regulation konnten Medikamente entwickelt werden, die die Prognose der Patienten deutlich verbessern können. Die Zulassung von Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms durch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2011 war ein großer Fortschritt in der Krebsbehandlung (Lipson und Drake, 2011; Robert, 2020; Wolchok et al., 2010). In einer randomisierten Phase-III-Studie, an der Patienten mit bereits behandelter metastasierter Erkrankung teilnahmen, erhielten die Patienten entweder Ipilimumab allein, Ipilimumab in Kombination mit einem gp100-Impfstoff oder reinen gp100-Impfstoff. In dieser Kohorte verbesserte Ipilimumab mit oder ohne Peptidimpfstoff die Gesamtüberlebenszeit. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 10,1 beziehungsweise 10,0 Monate in der Ipilimumab- beziehungsweise Ipilimumab-plus-Impfstoff-Gruppe, während die mediane Gesamtüberlebenszeit in der reinen Impfstoffgruppe nur 6,4 Monate ergab (Lipson und Drake, 2011). Bei dem Therapeutikum Ipilimumab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der sich gegen das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Protein CTLA-4 richtet. Die Blockade von CTLA-4 führt zu einer verstärkten Aktivierung und Proliferation von zytotoxischen T-Lymphozyten, die in das Tumorgewebe eindringen und dieses auch zerstören können. Weitere Immun-Checkpoint-Inhibitoren, wie Nivolumab und Pembrolizumab, wurden kurze Zeit später für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms eingeführt und greifen in den Signalweg des programmierten Zelltods 1 (PD1) ein (Luke und Ott, 2015; Robert et al., 2015a; Wolchok et al., 2017). Diese drei Immun-Checkpoint-Inhibitoren werden derzeit als Teil der Standardtherapie für das metastasierte maligne Melanom angesehen (Karlsson und Saleh, 2017). Die Präparate

weisen beim metastasierten malignen Melanom Ansprechraten bis zu 40% auf, welche jedoch stark variieren können (Robert et al., 2014; Robert et al., 2015a,b; Weber et al., 2015). Da unter der Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren auch schwere Checkpoint-induzierte, autoimmune Nebenwirkungen auftreten können, hat sich die Identifizierung prädiktiver Faktoren für ein Ansprechen dieser Therapie zu einem Bereich entwickelt, in dem aktiv geforscht wird (Rao et al., 2017).

Analysen der Körperkonstitution, vor allem der Verteilung der Masse von Muskulatur und Fettgewebe, werden im Zusammenhang mit verschiedenen malignen und kardiometabolischen Erkrankungen eine besondere Bedeutung für die Outcomeprädiktion beigemessen. So konnten bei verschiedenen Erkrankungen vor allem die Masse und Qualität von viszeralem Fettgewebe und Skelettmuskulatur als unabhängige Risikofaktoren für das Gesamtüberleben und die Schwere des Krankheitsverlaufs identifiziert werden (Daly et al., 2017; Faron et al., 2019a, 2019b; Faron et al., 2020; Martin et al., 2013; Sabel et al., 2011).

Vor Einleitung einer Systemtherapie, wird bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in der Regel eine Computertomographie (CT) im Rahmen des Primärstaging durchgeführt. CT-Untersuchungen erlauben dabei, neben dem primär diagnostischen Zweck, auch die opportunistische, dichte-basierte Quantifizierung von Körperkompartimenten. Bei Patientenkohorten mit onkologischen und kardiovaskulären Erkrankungen hat sich gezeigt, dass dieser opportunistischer Bildgebungsansatz prognostische Aussagen über das Gesamtüberleben und die Ansprechraten ermöglicht (Luetkens et al., 2020; Martin et al., 2013). Darüber hinaus ist es mit Hilfe von Deep Learning möglich, Parameter der Körperzusammensetzung aus CT-Untersuchungen automatisiert zu ermitteln, was die klinische Anwendbarkeit solcher Analysen erheblich erleichtern und beschleunigen könnte (Nowak et al., 2020).

Im Rahmen dieser Studie sollte die Durchführbarkeit und das klinische Potenzial einer Deep Learning basierten, automatisierten Analyse der Körperzusammensetzung aus Staging-CT-Untersuchungen zur Outcomeanalyse bei Patienten mit metastasiertem malignen Melanom, die eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie erhielten, ermittelt werden.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Patientenkollektiv

Die Daten von 114 konsekutiven Patienten, die zwischen Januar 2013 und August 2019 am Universitätsklinikum Bonn eine Immun-Checkpoint-Therapie zur Behandlung des metastasierten Melanoms erhalten hatten, wurden retrospektiv für die vorliegende Studie ausgewertet. Das Patientenkollektiv rekrutierte sich aus der Datenbank der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie sowie der radiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Bonn. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn genehmigte diese retrospektive Studie mit Verzicht auf eine schriftliche Einverständniserklärung.

Es wurden nur Patienten mit vollständigen thorakoabdominalen Staging-CT-Scans, die nicht älter als 12 Monate vor Beginn der erstmaligen Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren waren, in unsere Studie eingeschlossen. Von 114 in Frage kommenden Patienten wurden sieben Patienten aufgrund unvollständiger anthropometrischer Parameter, wie Körpergröße und Körpergewicht, zum Zeitpunkt der Staging-CT ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten, die zuvor eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren erhalten hatten, von der Analyse ausgeschlossen. Somit ergab sich letztlich ein Studienkollektiv von 107 Patienten. Die Krankenakten der untersuchten Patienten wurden überprüft, um die klinischen und labortechnischen Ausgangsvariablen zu ermitteln. Die Patienteninformationen wurden retrospektiv aus einer elektronischen Patientenakte (ORBIS, Version 08043701.01010.DACHL, Dedalus HealthCare GmbH) und dem digitalen Bildbefundungs-Programm (IMPAX, Version EE R20 XIX, Agfa HealthCare) erhoben. Die Krankenakte enthielt, neben den Operationsberichten, histologische und elektrophysiologische Befunde sowie den Aufnahmebefund, den Entlassungsbrief und Berichte über den weiteren ambulanten Verlauf. Anhand dieser Informationen wurde eine Microsoft-Excel-Tabelle erstellt (Tabelle 1).

Tab. 1: Zusammenstellung der erhobenen Daten unserer Patientenkohorte.

Hauptparameter	Einzelparameter
Anthropometrische Grunddaten	<ul style="list-style-type: none"> • Körpergröße (m) • Körpergewicht (kg) • BMI (kg/m²) • Alter (a) • Skelettmuskelindex (cm²/m²) • Index des viszeralen Fettgewebes (cm²/m²) • Index des subkutanen Fettgewebes (cm²/m²)
Laborwerte	<ul style="list-style-type: none"> • ANC • ALC • Kreatinin • GFR • ALT • AST • Hb • LDH • ALB
Marker für Einschränkungen der körperlichen Aktivität	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG • Karnofsky-Index
Stadieneinteilung	<ul style="list-style-type: none"> • AJCC
CT-Parameter	<ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt der CT-Staginguntersuchung • Körperkomposition (VAT, SAT, Fettfreier Muskelanteil, Fetthaltiger Muskelanteil, Totale Muskelmasse)
Outcome-Parameter	<ul style="list-style-type: none"> • 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate • 1-, 2- und 3-Jahres-Todesrate • Gesamtüberleben
Therapiedaten	<ul style="list-style-type: none"> • Therapiezeitpunkt • Therapieansprechen: <ul style="list-style-type: none"> ○ SD ○ PD ○ CR ○ PR

Abkürzungen: ANC=Absolute neutrophil count; ALC=Absolute lymphocyte count; GFR=Glomeruläre Filtrationsrate; ALT=Alanin-Aminotransferase; Hb=Hämoglobin; LDH=Lactatdehydrogenase; ALB=Albumin; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; AJCC=American Joint Committee on Cancer; CT=Computertomographie; VAT=Visceral adipose tissue; SAT=Subcutaneous adipose tissue; SD=Stable disease; PD=Progressive disease; CR=Complete remission; PR=Partial remission.

1.2.2 Bildanalyse

Um die Körperzusammensetzung zu analysieren, wurden CT-Querschnitte auf Höhe des Bandscheibenfachs zwischen dem dritten und vierten Lendenwirbel (L3/4) genommen. Dieser Ansatz wurde gewählt, weil in der Studie von Faron et al. (2019b) gezeigt wurde, dass eine starke Korrelation zwischen den Bindegewebsflächen auf der genannten Höhe und den Volumina der einzelnen Körperkompartimente besteht. Anstelle der volumetrischen Messungen wurden für jeden Patienten daher 2D-Einzelschichtbilder manuell auf L3/L4 Höhe aus dem Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (IMPAX, Version EE R20 XIX, Agfa HealthCare) auf eine Arbeitsstation exportiert. Hierbei ist der Vorteil, dass lediglich ein einzelnes Bild für die Evaluation benötigt wird und kein kompletter 3D-Datensatz analysiert werden muss (Faron et al., 2019b; Irlbeck et al., 2010). Die 2D-Einzelschichtbilder wurden schließlich mit Hilfe eines institutseigenem Deep Learning Algorithmus vollautomatisch segmentiert. Der verwendete Deep Learning Algorithmus wurde mithilfe des Open Source Convolutional Neural Networks (CNN) „Deep Medic“ erstellt und eignet sich für die automatisierte Analyse der Körperzusammensetzung (Nowak et al., 2020).

Der Radiologe PD Dr. med. Anton Faron, der über drei Jahre Erfahrung in der Analyse der Körperzusammensetzung verfügte, prüfte die segmentierten Bilder visuell und nahm bei Bedarf manuelle Anpassungen vor. Dabei hatte der Radiologe keine Kenntnisse von den Patientendaten. Exemplarische Bilder sind in Abbildung 1 der Originalpublikation dargestellt. Folgende Parameter konnten aus den segmentierten CT Daten erhoben werden: Der SMI, VAI sowie der SAI. Mit der nachstehenden Formel

$$\text{Bindegewebskompartimentindex} = \frac{\text{Bindegewebskompartimentfläche (cm}^2\text{)}}{(\text{Körpergröße des Patienten (m)})^2}$$

wurden die Flächen der Skelettmuskulatur, des subkutanen Fettgewebes sowie des viszeralen Fettgewebes an die Körpergröße der Patienten angepasst. Hierfür wurden entsprechende Indizes wie der SMI, VAI und SAI für das Bindegewebskompartiment berechnet, um die Unterschiede der Körperzusammensetzung der Patienten zu berücksichtigen.

1.2.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit SPSS Statistics 25 (IBM) und Prism 8 (GraphPad Software) durchgeführt. Ein Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die ausgewerteten Daten wurden in einer Excel-Tabelle dokumentiert. Um den Datenschutz zu wahren, wurden die Patientendaten durch Nummernzuteilung anonymisiert.

Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden mit dem ungepaarten t-Test und dem Mann-Whitney-U-Test in Abhängigkeit von der Normalverteilung ermittelt. Zum Vergleich kategorischer Daten zwischen den Gruppen wurde der χ^2 -Test verwendet.

Tab. 2: Die klinischen Merkmale der Studienpopulation mit hohem und niedrigem Skelettmuskelindex (SMI) wurden verglichen. Kategorische Daten wurden als Gesamtzahl und Häufigkeiten ausgedrückt, während kontinuierliche Daten als Median mit Interquartilsabständen (IQA) angegeben wurden. Um Vergleiche zwischen den Gruppen durchzuführen, wurde sowohl der Mann-Whitney-U-Test als auch der χ^2 -Test verwendet (Modifiziert nach Faron et al., 2021).

Variabel	Geringer SMI (N=53)	Hoher SMI (N=54)	p-Wert
Alter (a)	71 (57-79)	59 (47-69)	0,001
Body Mass Index (kg/m ²)	25 (23-28)	28 (25-31)	0,002
Karnofsky Index	100 (90-100)	100 (100-100)	0,070
Laktatdehydrogenase (U/l)	214 (186-301)	197 (174-245)	0,020
Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Verhältnis	2,8 (1,9-4,3)	2,6 (2,0-3,9)	0,971
PD-1 Monotherapie	37 (70%)	33 (61 %)	0,418
CTLA-4 Monotherapie	10 (19%)	7 (13%)	0,439
PD1 + CTLA-4 Kombinationstherapie	6 (11%)	14 (26%)	0,081

Abkürzungen: N=Anzahl der Patienten, PD-1=Programmed Cell death protein 1; CTLA4= Cytotoxic T-Lymphocyte associated protein 4; SMI= Skeletal muscle index.

In unserer Studie wurde eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt, um das Überleben von Patienten mit hohen und niedrigen Werten der jeweiligen Bindegewebskompartiment-Indizes (SMI, SAI, VAI) für einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu drei Jahren zu vergleichen. Hierfür wurde die Kaplan-Meier-Methode mit Log-Rank-Testungen angewendet. Patienten mit Werten

oberhalb des geschlechtsspezifischen Medians wurden als Patienten mit hohem SMI, VAI oder SAI definiert, während Patienten unterhalb des jeweiligen Medians als Patienten mit niedrigem SMI, VAI oder SAI bezeichnet wurden. Mit einem multivariablen Cox-Regressionsmodell wurde eine Risikofaktoranalyse durchgeführt und Variablen mit einem Einfluss auf die 3-Jahres-Mortalität ermittelt. Es wurde hierfür nach schrittweiser Vorwärtsselektion von Faktoren, welche in der univariablen Analyse signifikant mit der 3-Jahres-Mortalität assoziiert waren, ein multivariablen logistisches Regressionsmodell erstellt.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Allgemeine Patientenmerkmale

Von 107 Patienten, die mit in die Kohorten-Studie einbezogen wurden, waren 70 Patienten bei einem Durchschnittsalter von 62 ± 15 Jahren männlich. In dieser Studienpopulation erhielten die meisten Patienten eine PD-1-Monotherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab (70/107, 65%). Die übrigen Patienten wurden entweder mit einer Kombinationstherapie aus PD-1 und CTLA-4 (Nivolumab plus Ipilimumab, 20/107, 19 %) oder einer CTLA-4-Monotherapie (Ipilimumab, 17/107, 16 %) behandelt. Unter den insgesamt 107 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden gemäß der AJCC-Klassifikation 30 (28%) als Stadium III und 77 (72%) als Stadium IV eingestuft. Unser Patientenkollektiv wies einen mittleren Body-Mass-Index (BMI) von 27 ± 5 kg/m², eine mittlere Körpergröße von $1,74 \pm 0,09$ m und ein mittleres Körpergewicht von 82 ± 18 kg auf. In Bezug auf das Durchschnittsalter und den BMI ($p > 0,05$) unterschieden sich die männlichen und weiblichen Patientengruppen unwesentlich. Die männlichen Patienten waren nicht nur bedeutend größer (1,79 m; Interquartilsabstand (IQA) 1,72-1,83 gegenüber 1,64 m; IQA 1,62-1,68, $p < 0,001$) und schwerer (85 kg; IQA 75-97 gegenüber 68 kg; IQA 59-82; $p < 0,001$), sondern wiesen bei der Analyse der Körperzusammensetzung im Median auch einen signifikant höheren SMI ($51,9$ cm²/m²; IQA 46,7-56,9 gegenüber $41,0$ cm²/m²; IQA 36,8-44,5, $p < 0,001$), VAI ($69,3$ cm²/m²; IQA 47,2-91,6 gegenüber $30,7$ cm²/m²; IQA 13,4-57,0, $p < 0,001$) und SAI ($77,4$ cm²/m²; IQA 54,9-99,1 gegenüber $38,1$ cm²/m²; IQA 19,0-64,2, $p < 0,001$) als die weiblichen Patienten auf. Die Tabelle 3 veranschaulicht die anthropometrischen Daten der Studienpopulation.

Tab. 3: Die anthropometrischen Ausgangsmerkmale des Patientenkollektivs wurden als Median mit einem Interquartilsbereich angegeben. Der Vergleich der Werte zwischen männlichen und weiblichen Patienten erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test (Modifiziert nach Faron et al., 2021).

Variabel	Männer (N=70)	Frauen (N=37)
Alter (a)	67 (55-76)	59 (49-76)
Körpergröße (m)	1,79 (1,72-1,83)	1,64 (1,62-1,68)
Körpergewicht (kg)	85 (75-97)	68 (59-82)
Body Mass Index (kg/m ²)	27 (24-30)	25 (23-31)
Skelettmuskelindex (cm ² /m ²)	51,9 (46,7-56,9)	41,0 (36,8-44,5)
Index des viszeralen Fettgewebes (cm ² /m ²)	69,3 (47,2-91,6)	30,7 (13,4-57,0)
Index des subkutanen Fettgewebes (cm ² /m ²)	77,4 (54,9-99,1)	38,1 (19,0-64,2)

1.3.2 Einfluss der Körperzusammensetzung auf das Outcome

Während einer Nachbeobachtungszeit von drei Jahren starben insgesamt 30 Patienten, darunter 13 Frauen und 17 Männer. Während diese Patienten sich in Bezug auf den mittleren VAI ($53,0 \pm 31,7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ gegenüber $61,9 \pm 36,8 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $p=0,248$) und SAI ($60,8 \pm 33,1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ gegenüber $70,0 \pm 38,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $p=0,251$) unerheblich von den Überlebenden unterschieden, wiesen die verstorbenen Patienten einen tendenziell geringeren mittleren SMI auf ($46,1 \pm 7,7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ gegenüber $49,6 \pm 9,1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $p=0,066$). Die Kohorte wurde nach dem mittleren SMI, VAI und SAI auf der Grundlage geschlechtsspezifischer Trennung unterteilt. Dies ist in Tabelle 1 der Originalpublikation nochmals dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven stellen die 3-Jahres-Mortalität der Patienten mit niedrigem und hohem SMI, VAI und SAI dar. In der Abbildung 1 werden die Wahrscheinlichkeiten in Prozent (%) des allgemeinen Überlebens (y-Achse) in Abhängigkeit der Zeit in Tagen (x-Achse) dargestellt. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigt eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate bei Patienten mit niedrigem SMI über einen Zeitraum von einem, zwei und drei Jahren im Vergleich zu Patienten mit höherem SMI (1 Jahr: 25 % gegenüber 9 %, $p=0,035$, 2 Jahre: 32 % gegenüber 13 %, $p=0,017$, 3 Jahre: 38 % gegenüber 19 %, $p=0,016$, Abbildung 1). Gegenüber Patienten mit hohem SMI, hatten diese Patienten mit einem Medianalter von 71 Jahren ein tendenziell höheres Alter (IQA 57-79 gegenüber 59 Jahre; IQA 47-69, $p=0,001$), einen höheren BMI mit einem Median von $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ (IQA 23-28 gegenüber 28

kg/m²; IQA 25-31, p=0,002) und wiesen zu Beginn der Behandlung erhöhte Werte der Laktatdehydrogenase (LDH, 214 U/L; IQA 186-301 gegenüber 197 U/L; IQA 174-245, p=0,020) auf (Tabelle 2). Es wurden keine nennenswerten Unterschiede in der 3-Jahres-Mortalität zwischen den Kompartimenten mit niedrigem und hohem VAI (26% gegenüber 30%, p=0,48) oder niedrigem und hohem SAI (26% gegenüber 30%, p=0,731) festgestellt. Die Ergebnisse der multivariablen Risikofaktoranalyse zeigten, dass ein niedriger SMI (Hazard Ratio (HR), 2,245; 95% Konfidenzintervall (KI), 1,005-5,017; p=0,049), Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Verhältnis (HR, 1,170; 95% KI, 1,076-1,273; p<0,001) und Karnofsky-Index (HR, 0,965; 95% KI, 0,945-0,985; p=0,001) als bedeutende Vorhersagevariablen der 3-Jahres-Mortalität bestehen blieben, wie in Tabelle 3 der Originalpublikation dargestellt.

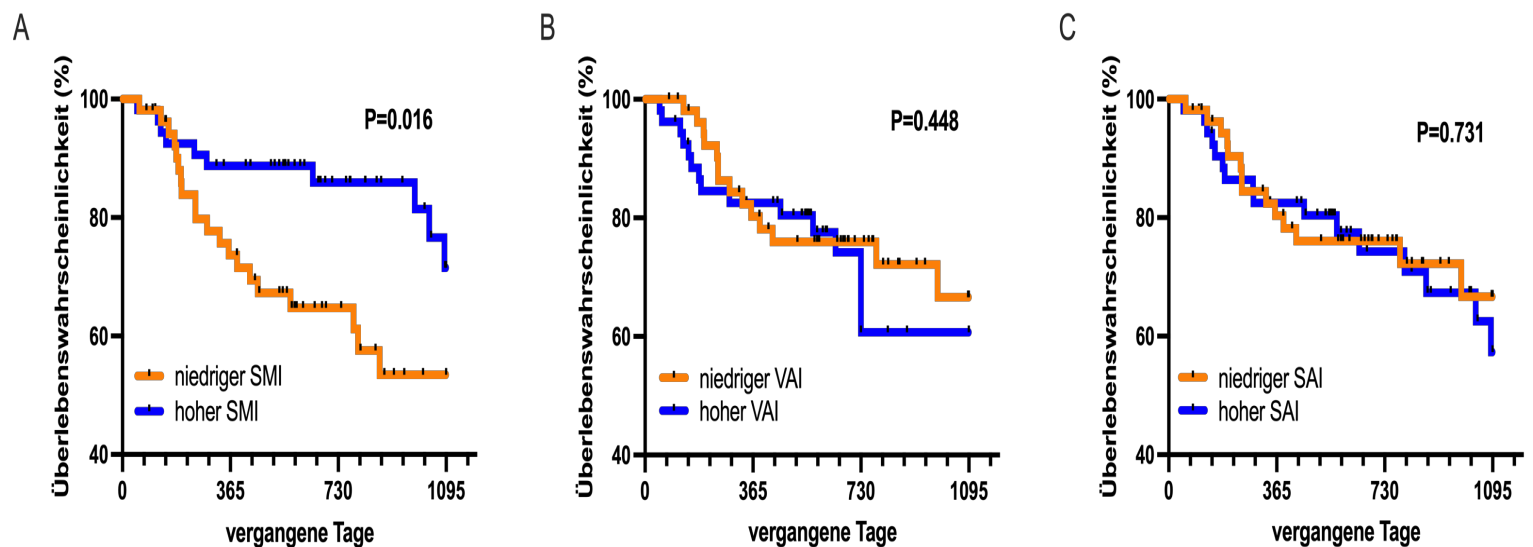


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der 3-Jahres-Mortalität von Patienten mit hohem im Vergleich zu niedrigem (A) Skelettmuskelindex (SMI), (B) viszeralem Fettgewebsindex (VAI) und (C) subkutanem Fettgewebsindex (SAI) (Modifiziert nach Faron et al., 2021).

1.4 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 107 konsekutive Patienten unter Immun-Checkpoint-Therapie zur Behandlung des metastasierten Melanoms eingeschlossen. Bei den Patienten erfolgte eine Analyse der Körperzusammensetzung anhand der initialen Staging-CTs, um zusätzliche prognostische Informationen für eine

Risikostratifizierung unter Immun-Checkpoint-Therapie zu generieren. Durch den Einsatz einer automatisierten Deep Learning Methode (Nowak et al., 2020) konnte festgestellt werden, dass Patienten mit verminderter Skelettmuskulmasse eine erhöhte Sterblichkeitsrate aufwiesen. Die Flächenwerte der Fettgewebekompartimente hatten jedoch keinen Einfluss auf die Sterblichkeit. Die Plausibilität der Ergebnisse der vorliegenden Studie kann durch untersuchte Prognosefaktoren, die bereits Einzug in der Literatur gefunden haben, dargestellt werden. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Körperzusammensetzung bei verschiedenen Krebsarten einen Einfluss auf das Outcome hat (Daly et al., 2017; Faron et al., 2019a und b; Faron et al., 2020; Martin et al., 2013). Daly et al. untersuchten Patienten, die aufgrund eines metastasierten Melanoms mit Ipilimumab behandelt wurden. Dabei wurde festgestellt, dass eine Sarkopenie mit einer geringeren Überlebensrate zusammenhängt, und dass eine erhöhte Fettinfiltration der Skelettmuskulatur, die auf eine geringere Muskelqualität hindeutet, mit einem höheren Mortalitätsrisiko verbunden ist (Daly et al., 2017). Die Sarkopenie könnte also durch fettige Muskelinfiltration verdeckt werden und in einem klinischen Umfeld möglicherweise unerkant bleiben. Allerdings kann dieses Problem durch die Schnittbildgebung überwunden werden, da sie eine quantitative Bewertung der Gewebekompartimente ermöglicht (Faron et al., 2019b). Die relevanten Informationen hierzu können aus routinemäßigen klinischen CT-Daten, auch vollständig automatisiert mittels Deep Learning Methoden (Nowak et al., 2020; Nowak et al., 2021), extrahiert werden.

Die Skelettmuskulatur erfüllt vielfältige Funktionen für die Gesundheit des menschlichen Körpers. So produziert die Skelettmuskulatur beispielsweise Nährstoffe, die eine Hauptenergiequelle für Lymphozyten und Monozyten darstellt (Rogeri et al., 2020). Darüber hinaus können durch die Skelettmuskulatur produzierte Myokine eine regulatorische Wirkung auf das Immunsystem haben (Severinsen und Pedersen 2020), das die Bedeutung der Skelettmuskelintegrität im Zusammenhang mit der Antikörpertherapie mit Checkpoint-Inhibitoren unterstreicht. In unserer Kohorte wiesen sowohl männliche als auch weibliche Patienten mit einem geringeren Anteil an Skelettmuskulatur eine erhöhte Sterblichkeitsrate auf. Obwohl die Patienten älter waren, zeigten sie keine Unterschiede in der allgemeinen funktionellen Leistungsfähigkeit. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Bewertung der Skelettmuskulmasse bei

Melanompatienten, die sich einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie unterziehen, zusätzliche prognostische Erkenntnisse liefern könnte, die über die klinischen Routinefaktoren hinausgehen. Diese Beobachtung ist in der klinischen Praxis von erheblicher Bedeutung, da Informationen über die Körperzusammensetzung, die leicht aus dem Staging-CT gewonnen werden können, entscheidend sein können. Anstelle von volumetrischen Messungen wurden hierbei für jeden Patienten 2D-Einzelschichtbilder manuell auf L3/L4 Höhe aus dem Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (IMPAX, Version EE R20 XIX, Agfa HealthCare) auf eine spezielle Arbeitsstation exportiert (Nowak et al., 2020). Dies ist vorteilhaft, da lediglich ein einzelnes Bild für die Evaluation benötigt wird (Faron et al., 2019b; Irlbeck et al., 2010). Betrachtet man die BMI-Werte zwischen Patienten mit hoher und niedriger Skelettmuskelmasse in unserer Kohorte, hatten Patienten mit erhöhter Skelettmuskelmasse einen medianen BMI-Wert von 28 kg/m^2 und wiesen im Vergleich zu Patienten aus der Gruppe mit niedrigem SMI (medianer BMI von 25 kg/m^2) höhere Überlebensraten auf. Dieser Befund steht im Einklang mit einem als Adipositas-Paradox bezeichneten Phänomen. In einer früheren Studie wurde dieses Phänomen bei Melanompatienten, die mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren behandelt wurden, beobachtet (Naik et al., 2019). Während man bei einem BMI zwischen 30 und $34,9 \text{ kg/m}^2$ von einem Adipositas Grad I spricht, stuft man BMI-Werte zwischen 35 und 40 kg/m^2 als Adipositas Grad II ein. Die schwerste Form der Adipositas beginnt schließlich ab einem BMI-Wert von 40 kg/m^2 . Naik et al. stellte fest, dass Patienten der Klasse I mit Übergewicht oder Adipositas gegenüber Patienten mit normalen BMI-Werten sowie zu Patienten mit Fettleibigkeit der Klassen II und III einen Überlebensvorteil hatten. Dieser Vorteil wurde insbesondere bei männlichen Patienten mit erhöhten Serumkreatininwerten beobachtet, welche als Laborparameter für die Skelettmuskelmasse dienen. Daher wurde die Hypothese aufgestellt, dass der beobachtete Überlebensvorteil auf eine höhere Muskelmasse dieser Patienten zurückzuführen ist (Naik et al., 2019). Die Ergebnisse unserer Studie bestätigten und erweiterten die früheren Erkenntnisse, dass der beobachtete Überlebensvorteil auf eine höhere Skelettmuskelmasse zurückzuführen ist. Zusätzlich zeigte sich bei den Patienten mit höherer Skelettmuskelmasse auch ein höherer BMI. Patienten mit niedrigerem SMI in unserer Kohorte wiesen außerdem erhöhte LDH-Ausgangswerte auf. Darüber hinaus wurde ein signifikanter

Zusammenhang zwischen dem Quotient aus Neutrophilen und Lymphozyten und dem Gesamtüberleben festgestellt. Die beobachteten Zusammenhänge zwischen SMI, LDH-Ausgangswerten und dem Quotient aus Neutrophilen und Lymphozyten könnten Erkenntnisse aus früheren Studien bestätigen, die auf eine Bedeutung dieser Laborparameter für die Prognose von Melanompatienten mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren hindeuteten (Diem et al., 2016; Valpione et al., 2015; Weide et al., 2016).

Eine weitere interessante Beobachtung unserer Studie ist, dass jüngere Patienten mit hohen SMI-Werten häufiger eine kombinierte Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie erhielten. Diese Beobachtung könnte erklären, warum kürzlich die Kombinationstherapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren vorzugsweise bei jüngeren Patienten empfohlen wurde, während bei älteren Patienten eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Monotherapie bevorzugt werden sollte (Kattinger et al., 2021). Dieses Thema könnte in künftigen Studien weiter untersucht werden.

Über den Zusammenhang eines erniedrigten SMI und einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie bei Patienten mit metastasiertem Melanom ist wenig bekannt. In einigen Studien wurde gezeigt, dass die automatisierte Analyse der Körperzusammensetzungen anhand der Staging-CT relevante prognostische Informationen für verschiedene Krebsarten liefert (Faron et al., 2019b; Nowak et al., 2020; Nowak et al., 2021). Daten über die Körperzusammensetzung sind dabei leicht aus Staging-CTs zu entnehmen und können möglicherweise dazu beitragen, die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Melanom, die mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren therapiert werden und unter einer Sarkopenie leiden, besser zu steuern und möglicherweise eine gezielte Physiotherapie einzuleiten. Die manuelle Analyse der Körperzusammensetzung ist hingegen wesentlich zeitaufwändiger und daher in der klinischen Routine nicht durchführbar.

Es liegen Limitationen in unserer Studie vor. Die wichtigsten Limitationen stellen der retrospektive Charakter sowie die kleine Patientenkohorte dar. Die Ergebnisse unserer Studie sind, wie in anderen „single-center“ Studien auch, möglicherweise nicht direkt auf andere Patientenkohorten übertragbar, weshalb Schlussfolgerungen kritisch zu betrachten sind. Die Ergebnisse unserer explorativen Analyse stimmen jedoch mit der bisherigen Literatur überein und deuten auf eine prognostische Relevanz der Körperkomposition bei Patienten mit malignem Melanom hin. Prospektive Studien sind

nun erforderlich, um die Ergebnisse dieser Studie in einer größeren Kohorte von Patienten mit metastasiertem Melanom zu validieren.

1.5 Zusammenfassung

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor der Haut beziehungsweise der Schleimhäute, der im metastasierten Stadium mit einer sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie behandelt werden kann. Da frühere Studien darauf hindeuten, dass die Körperzusammensetzung bei Melanompatienten einen Einfluss auf die Prognose hat, hatte die Analyse der Körperkonstitution für unsere Studie eine besondere Bedeutung.

Das Ziel unserer retrospektiven Studie war, den prognostischen Wert einer Computertomographie-basierten Analyse der Körperzusammensetzung bei Patienten, die eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie erhielten, mithilfe eines Deep-Learning-Ansatzes zu bestimmen.

Die Computertomographie wird bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in der Regel zu Zwecken des Stagings durchgeführt, bevor eine systemische Therapie eingeleitet wird. Somit erlauben Computertomographie-Untersuchungen neben den diagnostischen Möglichkeiten, auch die dichte-basierte Quantifizierung von Körperkompartimenten. Mithilfe einer automatisierten Deep-Learning-basierten Methode für die Körperzusammensetzung wurden Parameter zur Schätzung der Skelettmuskelmasse (Skelettmuskelindex) und der Fettgewebekompartimente (Index des viszeralen Fettgewebes; Index des subkutanen Fettgewebes) aus den Computertomographie-Untersuchungen abgeleitet.

In unserer Studie wiesen Melanompatienten mit einer geringeren Skelettmuskelmasse eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit im Verlauf auf. Es wurden hingegen keine signifikanten Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf die Fettgewebekompartimente festgestellt.

Da eine geringere Skelettmuskelmasse als Prädiktor für eine höhere Sterblichkeit identifiziert wurde, deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die bei routinemäßigen Computertomographie-Untersuchungen berechnete automatisierte Körperkompositionsanalyse potenziell wertvolle prognostische Informationen für die

Lebenserwartung und Therapiestrategie bei metastasierten Melanompatienten liefern kann.

1.6 Literaturverzeichnis

Abbas O, Miller DD, Bhawan J. Cutaneous malignant melanoma: update on diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Dermatopathol.* 2014; 36: 363-379

Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong S, Scolyer RA, Watson GF, Colman MH, Zhang, Y. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer.* 2003; 97: 1488–1498

Daly LE, Power DG, O'Reilly Á, Donnellan P, Cushen SJ, O'Sullivan K, Twomey M, Woodlock DP, Redmond HP, Ryan AM. The impact of body composition parameters on ipilimumab toxicity and survival in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer.* 2017;116: 310–317

Diem S, Kasenda B, Spain L, Martin-Liberal J, Marconini R, Gore M, Larkin J. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Br J Cancer.* 2016 ;114: 256–261

Falzone L, Marconi A, Loreto C, Franco S, Spandidos DA, Libra M. Occupational exposure to carcinogens: Benzene, pesticides and fibers (Review). *Mol Med Rep.* 2016; 14: 4467-4474

Faron A, Opheys NS, Nowak S, Sprinkart AM, Isaak A, Theis, M, Mesropyan N, Endler C, Sirokay J, Pieper CC, Kuetting D, Attenberger U, Landsberg J, Luetkens JA. Deep Learning-Based Body Composition Analysis Predicts Outcome in Melanoma Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Diagnostics.* 2021; 11: 2314

Faron A, Sprinkart AM, Pieper CC, Fimmers R, Block W, Meyer C, Thomas D, Luetkens JA. Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma: Outcome Prediction with MRI Derived Fat-Free Muscle Area. *Eur J Radiol.* 2020; 125: 108889

Faron A, Pieper CC, Schmeel FC, Sprinkart AM, Kuetting DLR, Fimmers R, Trebicka J, Schild HH, Meyer C, Thomas D, Luetkens JA. Fat-free muscle area measured by

magnetic resonance imaging predicts overall survival of patients undergoing radioembolization of colorectal cancer liver metastases. *Eur. Radiol.* 2019a; 29: 4709-4717

Faron A, Luetkens JA, Schmeel FC, Kuetting DLR, Thomas D, Sprinkart AM. Quantification of fat and skeletal muscle tissue at abdominal computed tomography: associations between single-slice measurements and total compartment volumes. *Abdom Radiol.* 2019b; 44: 1907-1916

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet, M, Mery, L, Piñeros, M, Znaor, A, Soerjomataram, I, Bray, F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer: Lyon, France. 2021. Available online <https://gco.iarc.fr/today>

Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1341-1348

Gupta AK, Bharadwaj M, Mehrotra R. Skin cancer concerns in people of color: risk factors and prevention. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17: 5257-5264

Irlbeck T, Massaro JM, Bamberg F, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Fox CS. Association between single-slice measurements of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with volumetric measurements: the Framinghamheart study. *Int. J. Obes. (Lond)* 2010; 34: 781–787

Karlsson AK, Saleh SN. Checkpoint inhibitors for malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017; 10: 325–339

Kattinger R, Ramelyte E, Dornbier J, Dummer R. Is single versus combination therapy problematic in the treatment of cutaneous melanoma? *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2021; 14: 9-23

Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018; 18: 775-784

Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: An Anti-CTLA-4 Antibody for Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2011; 17: 6958–6962

Luetkens JA, Faron A, Geissler H, Al-Kassou B, Shamekhi J, Stundl A, Sprinkart AM, Meyer C, Fimmers R, Treede H, Grube E, Nickenig G, Sinning JM, Thomas D. Opportunistic computed tomography imaging for the assessment of fatty muscle fraction predicts outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*. 2020;141: 234–236

Luke JJ, Ott PA. PD-1 pathway inhibitors: the next generation of immunotherapy for advanced melanoma. *Oncotarget*. 2015; 28: 3479–3492

Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, Murphy R, Ghosh S, Sawyer MB, Baracos VE. Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 1539–1547

Naik G, Waikar S, Johnson A, Buchbinder E, Haq R, Hodi F, Schoenfeld J, Ott P. Complex inter-relationship of body mass index, gender and serum creatinine on survival: exploring the obesity paradox in melanoma patients treated with checkpoint inhibition. *J Immunother Cancer*. 2019; 7: 89

Nowak S, Faron A, Luetkens JA, Geißler H, Praktijnjo M, Block W, Thomas D, Sprinkart AM. Fully automated segmentation of connective tissue compartments for body composition analysis: a Deep Learning Approach. *Invest Radiol*. 2020; 55: 357–366

Nowak S, Theis M, Wichtmann BD, Faron A, Froelich MF, Tollens F, Geißler HL, Block W, Luetkens JA, Attenberger UI, Sprinkart AM. End-to-end automated body composition analyses with integrated quality control for opportunistic assessment of sarcopenia in CT. *Eur Radiol*. 2021; DOI: 10.1007/s00330-021-08313-x. PMID: 34595539

Pennello G, Devesa S, Gail M. Association of surface ultraviolet B radiation levels with melanoma and nonmelanoma skin cancer in united States blacks. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000; 9: 291-297

Rao S V, Moran AE, Graff JN. Predictors of response and resistance to checkpoint inhibitors in solid tumors. *Ann Transl Med.* 2017; 5: 468

Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *International Institute of Anticancer Research.* 2014; 28: 1005-1011

Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, Weber JS, Joshua AM, Hwu WJ, Gangadhar TC, Patnaik A, Dronca R, Zarour H, Joseph RW, Boasberg P, Chmielowski B, Mateus C, Postow MA, Gergich K, Ellassaiss-Schaap J, Li XN, Iannone R, Ebbinghaus SW, Kang SP, Daud A. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet.* 2014;384: 1109-1117

Robert C, Schachter J, Long G V, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Al. E. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015a; 372: 2521–2532

Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015b; 372: 320-330

Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun.* 2020; 11: 3801

Rogeri P, Gasparini S, Martins G, Costa L, Araujo C, Lugaresi R, Al E. Crosstalk Between Skeletal Muscle and Immune System: Which Roles Do IL-6 and Glutamine Play? *Front. Physiol.* 2020; 11: 582258

Sabel MS, Lee J, Cai S, Englesbe MJ, Holcombe S, Wang S. Sarcopenia as a prognostic factor among patients with stage III melanoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18: 3579–3585

Severinsen MCK., Pedersen, BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Role of Myokines. *Endocr. Rev.* 2020; 41: 594–609

Valpione S, Martinoli C, Fava P, Mocellin S, Campana L, Quaglino P, Ferrucci P, Pigozzo J, Astrua C, Testori A, Chiarion-Sileni V. Personalised medicine: Development and external validation of a prognostic model for metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Eur J Cancer.* 2015; 51: 2086–2094

Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH Jr, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 375-384

Weide B, Martens A, Hassel JC, Berking C, Postow MA, Bisschop K, Simeone E, Mangana J, Schilling B, Di Giacomo AM, Brenner N, Kähler K, Heinzerling K, Gutzmer R, Bender A, Gebhardt C, Romano E, Meier F, Martus P, Maio M, Blank C, Schadendorf D, Dummer R, Ascierto PA, Hospers G, Garbe C, Wolchok JD. Baseline biomarkers for outcome of melanoma patients treated with pembrolizumab. *Clinical cancer research.* 2016; 22: 5487-5496

Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J Invest Dermatol.* 2016; 136: 1161-1171

Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, Al. E. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 155–164







Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, Al. E. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1345–1356

Wright CY, Jean du Preez D, Millar DA, Norval M. The epidemiology of skin cancer and public health strategies for its prevention in Southern Africa. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17: 1017

2. Veröffentlichung

Article

Deep Learning-Based Body Composition Analysis Predicts Outcome in Melanoma Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors

Anton Faron ^{1,2,†}, Nikola S. Opheys ^{1,2,†}, Sebastian Nowak ^{1,2} , Alois M. Sprinkart ^{1,2} , Alexander Isaak ^{1,2}, Maike Theis ^{1,2}, Narine Mesropyan ^{1,2} , Christoph Endler ^{1,2} , Judith Sirokay ³, Claus C. Pieper ¹ , Daniel Kuetting ^{1,2}, Ulrike Attenberger ¹, Jennifer Landsberg ³ and Julian A. Luetkens ^{1,2,*} 

¹ Department of Diagnostics and Interventional Radiology, Venusberg Campus 1, University Hospital Bonn, 53127 Bonn, Germany; Anton.Faron@gmx.de (A.F.); nikolaopheys@hotmail.de (N.S.O.); sebastian.nowak@ukbonn.de (S.N.); sprinkart@uni-bonn.de (A.M.S.); alexander.isaak@ukbonn.de (A.I.); maike.theis@ukbonn.de (M.T.); narine.mesropyan@ukbonn.de (N.M.); christoph.endler@ukbonn.de (C.E.); claus_christian.pieper@ukbonn.de (C.C.P.); daniel.kuetting@ukbonn.de (D.K.); ulrike.attenberger@ukbonn.de (U.A.)

² Quantitative Imaging Lab Bonn (QLaB), Venusberg Campus 1, University Hospital Bonn, 53127 Bonn, Germany

³ Center of Integrated Oncology (CIO) Bonn, Department of Dermatology and Allergy, Venusberg Campus 1, University Hospital Bonn, 53127 Bonn, Germany; judith.sirokay@ukbonn.de (J.S.); jennifer.landsberg@ukbonn.de (J.L.)

* Correspondence: julian.luetkens@ukbonn.de

† These authors contributed equally.



Citation: Faron, A.; Opheys, N.S.; Nowak, S.; Sprinkart, A.M.; Isaak, A.; Theis, M.; Mesropyan, N.; Endler, C.; Sirokay, J.; Pieper, C.C.; et al. Deep Learning-Based Body Composition Analysis Predicts Outcome in Melanoma Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Diagnostics* **2021**, *11*, 2314. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122314>

Academic Editor: Thomas Geyer

Received: 22 September 2021

Accepted: 5 December 2021

Published: 9 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Previous studies suggest an impact of body composition on outcome in melanoma patients. We aimed to determine the prognostic value of CT-based body composition assessment in patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy for treatment of metastatic disease using a deep learning approach. One hundred seven patients with staging CT examinations prior to initiation of checkpoint inhibition between January 2013 and August 2019 were retrospectively evaluated. Using an automated deep learning-based body composition analysis pipeline, parameters for estimation of skeletal muscle mass (skeletal muscle index, SMI) and adipose tissue compartments (visceral adipose tissue index, VAI; subcutaneous adipose tissue index, SAI) were derived from staging CT. The cohort was binarized according to gender-specific median cut-off values. Patients below the median were defined as having low SMI, VAI, or SAI, respectively. The impact on outcome was assessed using the Kaplan–Meier method with log-rank tests. A multivariable logistic regression model was built to test the impact of body composition parameters on 3-year mortality. Patients with low SMI displayed significantly increased 1-year (25% versus 9%, $p = 0.035$), 2-year (32% versus 13%, $p = 0.017$), and 3-year mortality (38% versus 19%, $p = 0.016$). No significant differences with regard to adipose tissue compartments were observed (3-year mortality: VAI, $p = 0.448$; SAI, $p = 0.731$). On multivariable analysis, low SMI (hazard ratio (HR), 2.245; 95% confidence interval (CI), 1.005–5.017; $p = 0.049$), neutrophil-to-lymphocyte ratio (HR, 1.170; 95% CI, 1.076–1.273; $p < 0.001$), and Karnofsky index (HR, 0.965; 95% CI, 0.945–0.985; $p = 0.001$) remained as significant predictors of 3-year mortality. Lowered skeletal muscle index as an indicator of sarcopenia was associated with worse outcome in patients with metastatic melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy.

Keywords: oncologic imaging; CT; imaging biomarkers; sarcopenia; artificial intelligence

1. Introduction

The approval of ipilimumab as the first immune checkpoint inhibitor for treatment of advanced melanoma by the United States Food and Drug Administration in 2011 introduced a new era in cancer treatment [1–3]. Ipilimumab is a monoclonal antibody targeting

the cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA-4) receptor, leading to T-cell activation. Two other immune checkpoint inhibitors (nivolumab and pembrolizumab) were introduced shortly thereafter for treatment of advanced melanoma, targeting the programmed cell death 1 (PD1) signaling pathway [4–6]. These three immune checkpoint inhibitors were proven to be highly effective for treatment of advanced melanoma, and therefore, currently are considered as part of the standard of care [7]. However, response rates were observed to vary and since severe treatment-related toxicities may occur, identification of predictive factors has evolved as a field of active investigation [8].

Previous studies showed that aspects of body constitution may have an impact on outcome in various malignancies, including melanoma patients [9–13]. In a recent report, a survival benefit was demonstrated for overweight patients receiving immune checkpoint inhibitors for treatment of metastatic melanoma, and it was hypothesized that this observation may be related to a higher amount of skeletal muscle mass [14]. As with many other malignant diseases, computed tomography (CT) is typically performed for staging purposes prior to treatment initiation in patients with advanced melanoma. Thereby, beyond the primary diagnostic purpose, body constitution may be evaluated from these CT scans. In other patient cohorts with oncologic and cardiovascular diseases, this so-called “opportunistic imaging” approach was shown to reveal a promising prognostic about survival duration and clinical outcome [9,15]. Recently, it was demonstrated that deep learning algorithms may be used to obtain body composition parameters from CT examinations in an automated fashion [16]. Such an approach may be of great clinical interest, as automatization may facilitate clinical applicability.

With this study, we aimed to determine the feasibility and clinical potential of automated body composition analysis from staging CT examinations using a deep learning pipeline to predict outcome in melanoma patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

The local ethics committee approved this retrospective study with a waiver of need for written informed consent. Patients who started immune checkpoint inhibitor therapy for treatment of metastatic melanoma between January 2013 and August 2019 at our tertiary academic center were retrospectively evaluated. Among these, patients with available and complete thoracoabdominal staging CT scans immediately prior to initiation of first-time treatment with immune checkpoint inhibitors were identified. Medical records of the included patients were reviewed to retrieve baseline clinical and laboratory variables. Disease stage was classified according to the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system. Patients with prior exposure to immune checkpoint inhibitor therapy were excluded from the analysis.

2.2. Image Analysis

Transverse cross-sections at the level of the intervertebral disc space between the third and fourth lumbar vertebra (L3/4) were used for body composition analysis, as connective tissue areas (skeletal muscle area, subcutaneous fat area, visceral fat area) at this landmark were previously shown to correlate well with compartment volumes [17]. Single-slice images at the L3/4 level were exported for each patient from the local picture archiving and communication system (IMPAX EE, Dedalus HealthCare) to a dedicated workstation. A deep learning model for automated body composition analysis was used for tissue segmentation [16]. Segmented images were visually inspected by a radiologist with 3 years of experience in body composition analysis and adjusted manually, if necessary. The radiologist was blinded to patient data and unaware of patient outcomes. Exemplary images are provided in Figure 1.

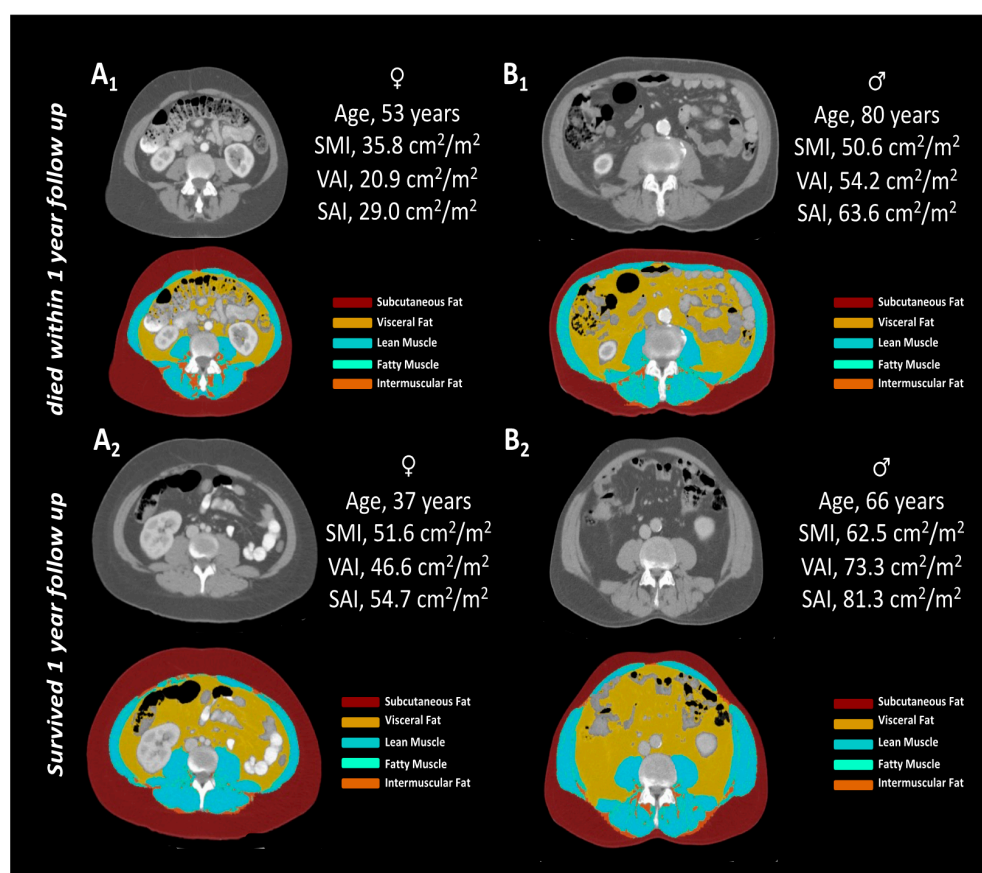


Figure 1. Exemplary patients from the study population. Female (A1,A2) and male (B1,B2) patients who passed away (A1,B1) or were alive (A2,B2) 1 year after initial staging CT for treatment initiation of immune checkpoint inhibitor therapy alongside obtained body composition metrics (SMI, VAI, SAI). Abbreviations: SMI, skeletal muscle index; VAI, visceral adipose tissue index; SAI, subcutaneous adipose tissue index.

2.3. Statistical Analysis

To account for differences in patient constitution, derived connective tissue compartment areas of skeletal muscles, subcutaneous fat, and visceral fat were normalized for patient height using the formula:

$$\text{connective tissue compartment index} = \frac{\text{connective tissue compartment area (cm}^2\text{)}}{(\text{patient body height (m)})^2}$$

and the respective connective tissue compartment indices (skeletal muscle index, SMI; visceral adipose tissue index, VAI; subcutaneous adipose tissue index, SAI) were calculated. Patients were binarized according to median SMI, SAI, and VAI using gender-specific cut-offs. Patients with values below the gender-specific median were defined to have low SMI, low SAI, and low VAI, respectively. The Shapiro–Wilk test was used to check continuous data for normal distribution. If normally distributed, continuous data are provided as means with standard deviation and otherwise expressed as medians with 25th and 75th interquartile range (IQR). Differences between groups were assessed using unpaired t-test and Mann–Whitney U test for parametric and nonparametric testing, respectively. Categorical data are expressed as total numbers and frequencies. The χ^2 test was used to compare categorical data between the groups. Kaplan–Meier curves with log-rank tests were calculated to compare survival of patients with high and low values of the respective connective tissue compartment indices (SMI, SAI, VAI) for a follow-up of up to 3 years. A multivariate logistic regression model with stepwise forward selection including

factors that were significantly associated with 3-year mortality on univariate analysis was built, and results were displayed as hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI). Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 25 (IBM, Armonk, NY, USA) and Prism 8 (GraphPad software, La Jolla, CA, USA). A level of $p < 0.05$ was considered to indicate a significant difference.

3. Results

3.1. General Patient Characteristics

Of 114 eligible patients, seven were excluded due to incomplete baseline anthropometric characteristics (body height, body weight) at time of staging CT. Accordingly, a total of 107 patients (70 male; mean age, 62 ± 15 years) were included. A total of 30 patients (28%) were classified as stage III according to AJCC, while the remainder were classified as stage IV ($N = 77$, 72%). The majority of patients were treated with PD-1 monotherapy (nivolumab or pembrolizumab, 70/107, 65%), while the remainder received either a combination therapy of PD-1 and CTLA-4 (nivolumab plus ipilimumab, 20/107, 19%) or CTLA-4 monotherapy (ipilimumab, 17/107, 16%). Included patients had a mean body mass index (BMI) of 27 ± 5 kg/m² with a mean body height of 1.74 ± 0.09 m and a mean body weight of 82 ± 18 kg. Male and female patients did not differ significantly with regard to median age and BMI ($p > 0.05$; Table 1). However, male patients were significantly taller (1.79 m; interquartile range (IQR), 1.72–1.83 versus 1.64 m; IQR 1.62–1.68; $p < 0.001$) and had a significantly higher median body weight (85 kg; IQR 75–97 versus 68 kg; IQR 59–82; $p < 0.001$) compared to female patients. On body composition analysis, male patients displayed significantly increased median SMI (51.9 cm²/m²; IQR 46.7–56.9 versus 41.0 cm²/m²; IQR 36.8–44.5; $p < 0.001$), VAI (69.3 cm²/m²; IQR 47.2–91.6 versus 30.7 cm²/m²; IQR 13.4–57.0; $p < 0.001$), and SAI (77.4 cm²/m²; IQR 54.9–99.1 versus 38.1 cm²/m²; IQR 19.0–64.2; $p < 0.001$) compared to female patients.

Table 1. Baseline anthropometric characteristics of the study population. Values are provided as median with interquartile range. Mann–Whitney U test was used to compare values between male and female patients.

Variable	Male (N = 70)	Female (N = 37)	p Value
Age (y)	67 (55–76)	59 (49–76)	0.325
Body Height (m)	1.79 (1.72–1.83)	1.64 (1.62–1.68)	<0.001
Body Weight (kg)	85 (75–97)	68 (59–82)	<0.001
Body Mass Index (kg/m ²)	27 (24–30)	25 (23–31)	0.304
Skeletal Muscle Index (cm ² /m ²)	51.9 (46.7–56.9)	41.0 (36.8–44.5)	<0.001
Visceral Adipose Tissue Index (cm ² /m ²)	69.3 (47.2–91.6)	30.7 (13.4–57.0)	<0.001
Subcutaneous Adipose Tissue Index (cm ² /m ²)	77.4 (54.9–99.1)	38.1 (19.0–64.2)	<0.001

3.2. Impact of Body Composition on Outcome

A total of 30 patients (17 male) died within a follow-up period of 3 years. Those patients did not differ significantly with regard to mean VAI (53.0 ± 31.7 cm²/m² versus 61.9 ± 36.8 cm²/m², $p = 0.248$) and SAI (60.8 ± 33.1 cm²/m² versus 70.0 ± 38.4 cm²/m², $p = 0.251$) compared to survivors. However, these patients tended to display a decreased mean SMI (46.1 ± 7.7 cm²/m² versus 49.6 ± 9.1 cm²/m², $p = 0.066$) compared to survivors. As distinct differences in body composition patterns between male and female patients were observed, the cohort was binarized according to median SMI, VAI, and SAI based on gender-specific cut-offs (Table 1). Patients with values above the gender-specific median were defined to have high SMI, VAI, or SAI, while patients with values below the respective median were termed to have low SMI, VAI, or SAI. On Kaplan–Meier analysis,

patients with low SMI displayed significantly increased 1-year (25% versus 9%, $p = 0.035$), 2-year (32% versus 13%, $p = 0.017$), and 3-year mortality (38% versus 19%, $p = 0.016$, Figure 2). Patients with low SMI were older (71 years; IQR 57–79 versus 59 years; IQR 47–69; $p = 0.001$), had higher BMI (25 kg/m²; IQR 23–28 versus 28 kg/m²; IQR 25–31; $p = 0.002$), and showed increased levels of lactic acid dehydrogenase (LDH, 214 U/L; IQR 186–301 versus 197 U/L; IQR 174–245; $p = 0.020$) at time of treatment initiation compared to patients with high SMI (Table 2). No significant differences in 3-year mortality regarding adipose tissue compartments were observed (low versus high VAI, 26% versus 30%, $p = 0.48$; low versus high SAI, 26% versus 30%, $p = 0.731$). On multivariable risk factor analysis, low SMI (hazard ratio (HR), 2.245; 95% confidence interval (CI), 1.005–5.017; $p = 0.049$), neutrophil-to-lymphocyte ratio (HR, 1.170; 95% CI, 1.076–1.273; $p < 0.001$), and Karnofsky index (HR, 0.965; 95% CI, 0.945–0.985; $p = 0.001$) remained as significant predictors of 3-year mortality (Table 3).

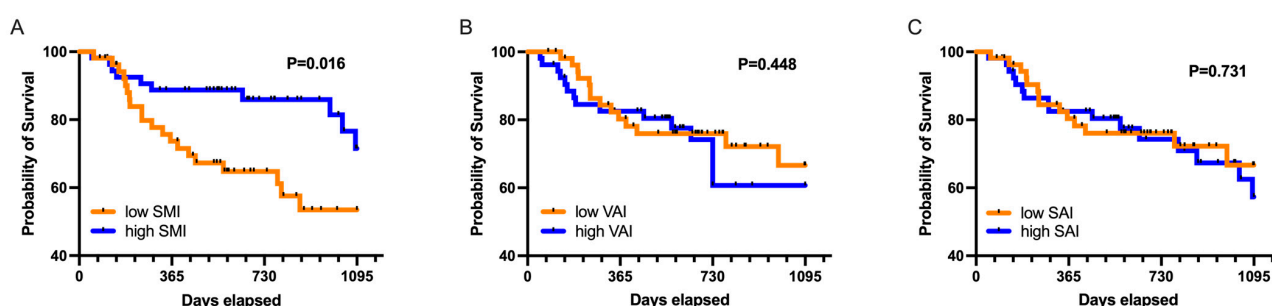


Figure 2. Kaplan–Meier curves illustrating 3-year mortality of patients with high compared to low (A) skeletal muscle index (SMI), (B) visceral adipose tissue index (VAI), and (C) subcutaneous adipose tissue index (SAI).

Table 2. Clinical characteristics of patients with high and low skeletal muscle index (SMI). Abbreviations: PD-1, programmed cell death 1 inhibitor (nivolumab or pembrolizumab), CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 inhibitor (ipilimumab), AJCC, American Joint Committee on Cancer. Continuous data are provided as median with interquartile ranges, while categorical data are expressed as total numbers and frequencies. Mann–Whitney U test and χ^2 test were used for group comparison, as applicable.

Variable	Low SMI (N = 53)	High SMI (N = 54)	p Value
Age (years)	71 (57–79)	59 (47–69)	0.001
Body Mass Index (kg/m ²)	25 (23–28)	28 (25–31)	0.002
Karnofsky Index	100 (90–100)	100 (100–100)	0.070
Lactic Acid Dehydrogenase (U/l)	214 (186–301)	197 (174–245)	0.020
Neutrophile-to-Lymphocyte Ratio	2.8 (1.9–4.3)	2.6 (2.0–3.9)	0.971
PD-1 Monotherapy	37 (70%)	33 (61%)	0.418
CTLA-4 Monotherapy	10 (19%)	7 (13%)	0.439
PD-1 + CTLA Combination Therapy	6 (11%)	14 (26%)	0.081
AJCC stage IV	38 (72%)	39 (72%)	0.952

Table 3. Predictors of 3-year mortality in melanoma patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. Predictors were determined using Cox regression analysis. Variables that were significantly associated with 3-year mortality on univariate analysis were entered to the multivariable model using stepwise forward selection. Hazard ratios are provided with 95% confidence interval. Abbreviations: NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; SMI, skeletal muscle index; BMI, body mass index; LDH, lactic acid dehydrogenase.

Variable	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	<i>p</i> Value	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	<i>p</i> Value
Sex	0.561 (0.272–1.157)	0.118	-	-
Age	1.010 (0.985–1.035)	0.428	-	-
BMI	0.977 (0.900–1.060)	0.570	-	-
Low SMI	2.464 (1.151–5.278)	0.020	2.245 (1.005–5.017)	0.049
Karnofsky Index	0.963 (0.944–0.982)	<0.001	0.965 (0.945–0.985)	0.001
NLR	1.158 (1.066–1.259)	0.001	1.170 (1.076–1.273)	<0.001
LDH	1.000 (1.000–1.000)	0.675	-	-

4. Discussion

In this study, the feasibility and clinical potential of automated body composition assessment from staging CT was evaluated in melanoma patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. For this purpose, a recently published automated deep learning pipeline was applied [16]. Patients with lowered skeletal muscle index displayed increased mortality rates up to 3 years after treatment initiation, while amounts of adipose tissue compartments were not observed to affect mortality.

Several studies illustrated an impact of body composition on outcome in various malignancies [9–11,13]. For instance, in another report including patients treated with ipilimumab for metastatic melanoma, sarcopenia was related to lowered survival, and increased skeletal muscle fat infiltration—indicating lowered muscle quality—was found to be associated with a higher likelihood of immune-related adverse events [13]. The outstanding role of cross-sectional imaging to determine body composition was stressed in these studies, as sarcopenia may be masked by obesity and thus may remain unrecognized in a clinical setting. Cross-sectional imaging has the potential to overcome this issue, as it allows for quantitative evaluation of tissue compartments irrespective of outward body constitution [17].

It is well known that the skeletal muscle system fulfills multifarious functions for the integrity of the human body, which go far beyond simple locomotion. For instance, the skeletal muscle system produces glutamine, which is a main energy resource for rapidly dividing cells, such as leukocytes [18]. Moreover, skeletal muscle tissue also secretes myokines, which, among several other processes, also seem to modulate the immune system [19]. Therefore, the integrity of the skeletal muscle system may be considered particularly relevant regarding therapies affecting the immune systems, such as immune checkpoint inhibitor therapy.

In our cohort, both male and female patients with lower gender-specific amounts of skeletal muscles had higher mortality rates, up to 3 years after initiation of immune checkpoint inhibitor therapy. These patients were older but did not differ with regard to overall functional performance, as indicated by Karnofsky index. Unlike these routinely available clinical factors, low SMI was related to higher mortality rates on multivariate risk factor analysis in our cohort. This observation may indicate that in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors, assessment of skeletal muscle mass may reveal additional prognostic information that is not captured by routinely available clinical factors. From a clinical perspective, this observation may be considered particularly interesting, as information on body composition is readily available from staging CT, which again is

routinely performed prior to treatment initiation in these patients. Moreover, automated extraction using deep learning algorithms, as the one used in our study [16], may further facilitate its clinical use.

Interestingly, we observed a significant difference in BMI values between patients with high and low skeletal muscle mass in our cohort. In fact, patients with increased skeletal muscle amount (high SMI group) had a median BMI value of 28 kg/m² and demonstrated increased survival rates compared to patients from the low SMI group with a median BMI of 25 kg/m². This finding is in line with a phenomenon termed “obesity paradox”, which was recently observed in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors [14]. In this previous report, a survival advantage was observed for overweight and class I obese patients compared to patients with normal BMI values, as well as those with class II and III obesity. The survival advantage was described to be mainly driven by male patients with higher serum creatinine levels. As the serum creatinine level is considered as a laboratory indicator of skeletal muscle mass, it was hypothesized that the observed survival advantage was caused by a higher muscle mass of these patients [14]. Our findings confirmed and extended these previous insights, as we observed a survival advantage for males and females with higher amounts of skeletal muscle mass, which again also had higher BMI values compared to patients with lowered skeletal muscle mass, respectively.

Regarding laboratory markers, patients with lower SMI showed increased baseline LDH values in our cohort. Moreover, we observed neutrophil-to-lymphocyte ratio to be significantly associated with survival. Although this was not the primary focus of our study, these observations may substantiate insights from previous literature, indicating a prognostic potential of distinct baseline laboratory markers, such as LDH or neutrophile count, in melanoma patients receiving immune checkpoint inhibitor treatment [20–22]. Another interesting observation of our study was that although patients with low and high SMI values did not differ regarding disease severity as indicated by AJCC stages, we observed that patients with high SMI values more frequently received combination immune checkpoint inhibitor therapy. Since patients with high SMI values were also younger in our cohort, possibly this observation may be explained by the fact that in advanced melanoma, it was recently recommended to use combination immune checkpoint inhibitor therapy preferably in younger patients, while immune checkpoint inhibitor monotherapy should be applied in elderly subjects [23]. This issue may be further addressed in future studies.

We acknowledge several limitations of our study. First, as with other retrospective single-center studies, results may not be directly transferable to other patient cohorts and, therefore, conclusions must be drawn with caution. However, as indicated above, results of our exploratory analysis were in line with previous literature, suggesting a high prognostic relevance of easy obtainable measurements, which are readily available from routinely performed clinical CT examinations and, therefore, may be easily integrated into routine clinical work-up. We are aware of the comparatively small number of patients within this study, which is primary related to the single-center setting. Taken together, our results warrant larger and particularly prospective studies, which may help to further validate its results. In this regard, an automated deep learning approach, such as the one used in our study, may be considered particularly attractive, as it allows for time-efficient and objective extraction of the prognostic information and also may ease comparability in a multi-center setting. Moreover, these studies may also address a potential impact of immune-related adverse events, which were not available for analysis in our study.

To conclude, this study investigated the prognostic value of body composition assessment in melanoma patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. Patients with lowered skeletal muscle mass displayed increased mortality rates, up to 3 years after treatment initiation. As lowered skeletal muscle mass was identified as an independent predictor of mortality, our results indicated that body composition assessment may reveal additional prognostic information for risk stratification in these patients and that with the help of deep learning, it is feasible to extract the relevant information from

routine clinical CT examinations in an automated fashion, which may further improve clinical applicability.

Author Contributions: Conceptualization, A.F. and J.A.L.; methodology, A.F., J.A.L., A.M.S. and S.N.; formal analysis, A.F., N.S.O., S.N., A.M.S. and M.T.; resources, N.S.O., J.S. and J.L.; writing—original draft preparation, A.F., N.S.O., S.N., A.M.S. and J.A.L.; writing—review and editing, S.N., A.M.S., A.I., N.M., C.E., C.C.P., D.K., U.A. and J.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the BONFOR research program (2020-2A-04).

Institutional Review Board Statement: Ethical review and approval were waived for this study, due to the retrospective, single-center character.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on reasonable request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy restrictions.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Lipson, E.J.; Drake, C.G. Ipilimumab: An Anti-CTLA-4 Antibody for Metastatic Melanoma. *Clin. Cancer Res.* **2011**, *17*, 6958–6962. [[CrossRef](#)]
- Robert, C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3801. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wolchok, J.D.; Neyns, B.; Linette, G.; Negrier, S.; Lutzky, J.; Thomas, L.; Waterfield, W.; Schadendorf, D.; Smylie, M.; Guthrie, T.; et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: A randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* **2010**, *11*, 155–164. [[CrossRef](#)]
- Wolchok, J.D.; Chiarion-Sileni, V.; Gonzalez, R.; Rutkowski, P.; Grob, J.-J.; Cowey, C.L.; Lao, C.D.; Wagstaff, J.; Schadendorf, D.; Ferrucci, P.F.; et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 1345–1356. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Robert, C.; Schachter, J.; Long, G.V.; Arance, A.; Grob, J.-J.; Mortier, L.; Daud, A.; Carlino, M.S.; McNeil, C.; Lotem, M.; et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 2521–2532. [[CrossRef](#)]
- Luke, J.J.; Ott, P.A. PD-1 pathway inhibitors: The next generation of immunotherapy for advanced melanoma. *Oncotarget* **2015**, *6*, 3479–3492. [[CrossRef](#)]
- Karlsson, A.K.; Saleh, S.N. Checkpoint inhibitors for malignant melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2017**, *10*, 325–339. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Rao, S.V.; Moran, A.E.; Graff, J.N. Predictors of response and resistance to checkpoint inhibitors in solid tumors. *Ann Transl. Med.* **2017**, *5*, 468. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Martin, L.; Birdsell, L.; MacDonald, N.; Reiman, T.; Clandinin, M.T.; McCargar, L.J.; Murphy, R.; Ghosh, S.; Sawyer, M.B.; Baracos, V.E. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *J. Clin. Oncol.* **2013**, *31*, 1539–1547. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Faron, A.; Sprinkart, A.M.; Pieper, C.C.; Kuetting, D.L.; Fimmers, R.; Block, W.; Meyer, C.; Thomas, D.; Attenberger, U.; Luetkens, J.A. Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma: Outcome prediction with MRI derived fat-free muscle area. *Eur. J. Radiol.* **2020**, *125*, 108889. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Faron, A.; Pieper, C.C.; Schmeel, F.; Sprinkart, A.M.; Kuetting, D.L.R.; Fimmers, R.; Trebicka, J.; Schild, H.H.; Meyer, C.; Thomas, D.; et al. Fat-free muscle area measured by magnetic resonance imaging predicts overall survival of patients undergoing radioembolization of colorectal cancer liver metastases. *Eur. Radiol.* **2019**, *29*, 4709–4717. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Sabel, M.S.; Lee, J.; Cai, S.; Englesbe, M.; Holcombe, S.; Wang, S. Sarcopenia as a Prognostic Factor among Patients with Stage III Melanoma. *Ann. Surg. Oncol.* **2011**, *18*, 3579–3585. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Daly, L.; Power, D.G.; O'Reilly, A.; Donnellan, P.; Cushen, S.J.; O'Sullivan, K.; Twomey, M.; Woodlock, D.P.; Redmond, H.P.; Ryan, A.M. The impact of body composition parameters on ipilimumab toxicity and survival in patients with metastatic melanoma. *Br. J. Cancer* **2017**, *116*, 310–317. [[CrossRef](#)]
- Naik, G.S.; Waikar, S.S.; Johnson, A.E.W.; Buchbinder, E.I.; Haq, R.; Hodi, F.S.; Schoenfeld, J.D.; Ott, P.A. Complex inter-relationship of body mass index, gender and serum creatinine on survival: Exploring the obesity paradox in melanoma patients treated with checkpoint inhibition. *J. Immunother. Cancer* **2019**, *7*, 89. [[CrossRef](#)]
- Luetkens, J.A.; Faron, A.; Geissler, H.L.; Al-Kassou, B.; Shamekhi, J.; Stundl, A.; Sprinkart, A.M.; Meyer, C.; Fimmers, R.; Treede, H.; et al. Opportunistic Computed Tomography Imaging for the Assessment of Fatty Muscle Fraction Predicts Outcome in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation* **2020**, *141*, 234–236. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

16. Nowak, S.; Faron, A.; Luetkens, J.A.; Geißler, H.; Praktiknjo, M.; Block, W.; Thomas, D.; Sprinkart, A.M. Fully automated segmentation of connective tissue compartments for body composition analysis: A Deep Learning Approach. *Invest Radiol.* **2020**, *55*, 357–366. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Faron, A.; Luetkens, J.A.; Schmeel, F.; Kuetting, D.L.; Thomas, D.; Sprinkart, A.M. Quantification of fat and skeletal muscle tissue at abdominal computed tomography: Associations between single-slice measurements and total compartment volumes. *Abdom. Radiol.* **2019**, *44*, 1907–1916. [[CrossRef](#)]
18. Rogeri, P.; Gasparini, S.; Martins, G.; Costa, L.; Araujo, C.; Lugaresi, R.; Kopfler, M.; Lancha, A.H., Jr. Crosstalk Between Skeletal Muscle and Immune System: Which Roles Do IL-6 and Glutamine Play? *Front. Physiol.* **2020**, *11*, 582258. [[CrossRef](#)]
19. Severinsen, M.C.K.; Pedersen, B.K. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Role of Myokines. *Endocr. Rev.* **2020**, *41*, 594–609. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Weide, B.; Martens, A.; Hassel, J.C.; Berking, C.; Postow, M.A.; Bisschop, K.; Simeone, E.; Mangana, J.; Schilling, B.; Di Giacomo, A.M.; et al. Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *Clin. Cancer Res.* **2016**, *22*, 5487–5496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Valpione, S.; Martinoli, C.; Fava, P.; Mocellin, S.; Campana, L.; Quaglino, P.; Ferrucci, P.F.; Pigozzo, J.; Atrua, C.; Testori, A.; et al. Personalised medicine: Development and external validation of a prognostic model for metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Eur. J. Cancer* **2015**, *51*, 2086–2094. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Diem, S.; Kasenda, B.; Spain, L.; Martin-Liberal, J.; Marconcini, R.; Gore, M.; Larkin, J. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Br. J. Cancer* **2016**, *114*, 256–261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Kattinger, R.; Ramelyte, E.; Dornbier, J.; Dummer, R. Is single versus combination therapy problematic in the treatment of cutaneous melanoma? *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **2021**, *14*, 9–23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

3. Danksagung

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. J. Luetkens sowie meinem Betreuer PD Dr. A. Faron für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Außerdem danke ich von ganzem Herzen meinem Freund sowie meinen Eltern, die mich weit über diese Doktorarbeit hinaus seit vielen Jahren auf jede nur erdenkliche Art unterstützen.