Radiologe 2020 · 60:711–720

<https://doi.org/10.1007/s00117-020-00726-x>

Online publiziert: 24. Juli 2020

© Der/die Autor(en) 2020

Hannah Schneider¹ · Anne-Lena Illert² · Fabian Bamberg¹ · Michel Eisenblätter¹¹ Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland² Klinik für Innere Medizin I – Onkologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

Monitoring von Immuntherapien

Möglichkeiten und Grenzen

Mit der Etablierung von Immuntherapien in der Onkologie haben sich neue Ansprüche an die bildgebende Diagnostik ergeben. Für eine präzise Befundung und Beurteilung der Therapieverläufe und der Nebenwirkungen sind eine Kenntnis der Erscheinungsformen, Inzidenzen und zeitlichen Verläufe sowie eine einheitliche Nomenklatur und standardisierte Evaluationskriterien notwendig. In diesem Übersichtsartikel soll aufgezeigt werden, was es im radiologischen Monitoring von Immuntherapien im Hinblick auf Therapieverlauf und Nebenwirkungen zu beachten gilt und wie aktuelle Probleme angegangen werden können.

Überblick Immuntherapien

Als Immuntherapeutika werden in der Onkologie Substanzen bezeichnet, die ihre antitumorale Wirkung über eine Immunreaktion entfalten. Diese kann passiver oder aktiver Natur sein. Passive Immuntherapie bedeutet hierbei die direkte Applikation antineoplastisch wirkender Antikörper – z. B. der Anti-CD20-Antikörper Rituximab zur Therapie bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen oder Trastuzumab gegen Her2-Rezeptor-exprimierende Tumoren – auf welche in diesem Artikel nicht näher eingegangen werden soll.

Aktive Immuntherapeutika stimulieren eine körpereigene Abwehrreaktion gegenüber Tumorzellen. Hierbei sind vor allem die sog. Checkpoint-Inhibitoren von radiologischem Interesse. Als Immuncheckpoints werden immunmodulierende, zumeist inhibitorische

Signalwege bezeichnet, über welche Immunzellen kontrolliert und überschießende oder autoimmune Reaktionen verhindert werden [34, 47]. Eine der von Tumorzellen genutzten Möglichkeiten zur Unterwanderung des Immunsystems ist die Imitation dieser Checkpoints, wodurch die Tumorabwehr inhibiert wird [47]. Von therapeutischem Nutzen sind bisher die zu dieser Klasse zählenden, auf T-Zellen exprimierten Rezeptoren CTLA-4 („cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“) und PD-1 („programmed cell death protein-1“). Auch der Ligand des PD-1-Rezeptors PD-L1, welcher von Stromazellen oder eben von Tumorzellen exprimiert wird, stellt einen pharmazeutischen Angriffspunkt dar.

Diese Rezeptoren bzw. der Ligand können mittels monoklonaler Antikörper blockiert werden, wodurch die Inhibition antitumoraler Wirkungen vermindert und eine physiologische, T-Zell-vermittelte Destruktion neoplastischer Zellen ermöglicht wird [34]. Anders als bei klassischen Chemotherapeutika wirken Immuntherapeutika also nicht durch eine toxische Destruktion von Tumorzellen, sondern durch eine Stärkung der körpereigenen Immunreaktion.

Als erster Vertreter dieser neuen Substanzen wurde der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab im Jahr 2011 zunächst zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms zugelassen. Einen Überblick über weitere etablierte Immun-Check-

Tab. 1 Zugelassene Immun-Checkpoint-Inhibitoren mit jeweiligen Indikationen

Angriffs-punkt	Wirkstoff	Zulassung (EU)	Indikation (Stand 01/20)
CTLA-4	Ipilimumab	12/13	Melanom Mono oder Kombi mit Nivolumab
			NCC Kombi mit Nivolumab
PD-1	Pembrolizumab	10/16	Melanom Mono
			NSCLC Mono oder Kombi mit Chemotherapie
			Hodgkin-Lymphom Mono
			Urothelkarzinom Mono
PD-L1	Nivolumab	04/16	HNSCC Mono oder Kombi mit Chemotherapie
			NCC Kombination mit Axitinib
			NSCLC
			Melanom Mono oder Kombi mit Ipilimumab
PD-L1	Atezolizumab	09/17	NCC Kombi mit Ipilimumab
			Urothelkarzinom Mono
			NSCLC Mono
			NSCLC
PD-L1	Durvalumab	09/18	NSCLC
			NSCLC
PD-L1	Avelumab	10/17	Merkel-Zell-Karzinom
			Merkel-Zell-Karzinom

CTLA-4 „cytotoxic T-lymphocyte antigen-4“, **PD-1** „programmed cell death protein-1“, **PD-L1** „programmed cell death protein-1 ligand-1“, **Mono** Monotherapie, **Kombi** Kombinationstherapie, **NCC** Nierenzellkarzinom, **NSCLC** nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, **HNSCC** Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region

point-Inhibitoren und ihre Indikationen gibt **Tab. 1**. Neben der Behandlung fortgeschrittener Krebserkrankungen nach Versagen anderer Therapieoptionen können unter bestimmten Voraussetzungen Immuntherapeutika auch in der Erstlinientherapie eingesetzt werden, beispielsweise bei PD-1-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC; [23]). Die Ansprechraten der Immuntherapien variieren je nach spezifischem Therapeutikum und Tumorentität, aber auch in Abhängigkeit von den studienspezifischen Evaluationskriterien; für NSCLC liegen sie bei 10–24 % unter Pembrolizumab, für Melanome bei 28–44 % unter Pembrolizumab bzw. 10–11 % unter Ipilimumab [7, 16, 21, 25, 27, 33, 37]. Insgesamt konnte ein therapeutischer Nutzen vor allem hinsichtlich einer verlängerten Überlebenszeit bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien gezeigt werden [33, 37]. Trotzdem sollte erwähnt werden, dass auch unter Immuntherapie der größte Anteil (je nach Tumorentität 60–90 %) an Patienten einen weiteren Tumorprogress erleidet [16, 21]. Mit Blick auf die zu erwartende Ausweitung des Indikationsspektrums, die Entwicklung neuer Immuntherapeutika sowie die Etablierung von Kombinationstherapien wird die Kenntnis spezifischer immuntherapieassoziiierter radiologischer Veränderungen in der klinischen Praxis rasch an Bedeutung gewinnen.

Typisches und atypisches Therapieansprechen

Bereits in den ersten Studien vor Marktzulassung von Ipilimumab wurde festgestellt, dass sich die Reaktionsmuster der behandelten Malignome von den Reaktionen auf eine zytostatische Chemotherapie unterscheiden [46]. Während bei klassischen Chemotherapien ein Therapieansprechen durch eine rasche Reduktion der Tumorlast charakterisiert ist, können Immuntherapien hiervon abweichende, *atypische* Verläufe zeigen. In klinischen Studien konnten vier verschiedene Muster eines Therapieansprechens identifiziert werden (relative Häufigkeiten exemplarisch für Patienten mit Therapieansprechen unter

Radiologe 2020 · 60:711–720 <https://doi.org/10.1007/s00117-020-00726-x>
© Der/die Autor(en) 2020

H. Schneider · A.-L. Illert · F. Bamberg · M. Eisenblätter

Monitoring von Immuntherapien. Möglichkeiten und Grenzen

Zusammenfassung

Hintergrund. Immuntherapien spielen in der Behandlung fortgeschrittener onkologischer Erkrankungen eine zunehmende Rolle. Bei einigen Patienten birgt die radiologische Diagnostik durch atypische, immuntherapieinduzierte Therapieverläufe neue Herausforderungen.

Ziel der Arbeit. Dieser Beitrag soll einen Überblick über die bildgebenden Methoden des Monitorings von Immuntherapien geben, die assoziierten Phänomene Pseudoprogress und Hyperprogress erörtern sowie die Evaluationskriterien iRECIST vorstellen, welche sich als Evaluationsstandard für klinische Studien anbieten. Zusätzlich werden die radiologisch wichtigsten Nebenwirkungen und ihre bildmorphologischen Charakteristika beschrieben.

Material und Methoden. Für diesen Übersichtsartikel wurden Studienergebnisse und Reviews seit 2009 ausgewertet. Die Literaturrecherche erfolgte mittels PubMed, die Suchbegriffe enthielten „immunotherapy“, „checkpoint inhibitor“, „pseudoprogression“, „iRECIST“ und „immune related adverse events“.

Ergebnisse und Diskussion. Mit einer Inzidenz von bis zu 10 % ist der Pseudoprogress insgesamt selten; aktuell ist die Differenzierung von einem echten Progress nur durch eine Beobachtung des zeitlichen Verlaufs möglich. Die 2017 erschienenen iRECIST-Kriterien enthalten daher die neuen Kategorien *unbestätigter* (immune unconfirmed progressive disease iUPD) und *bestätigter Progress* (immune confirmed progressive disease iCPD). Bisher konnte keine evidenzbasierte Empfehlung bezüglich des Zeitintervalls zwischen den Untersuchungen gegeben werden. Als radiologisch wichtigste Nebenwirkungen sind die Hypophysitis und die Pneumonitis zu nennen. Letztere kann sich in verschiedenen Mustern der interstitiellen Pneumonie präsentieren. Die Differenzierung zwischen Pneumonitis, Infektion und Tumorprogress kann diagnostische Schwierigkeiten mit sich bringen.

Schlüsselwörter

Neoplasien · Checkpoint-Inhibitoren · Pseudoprogress · iRECIST · Pneumonitis

Monitoring of immunotherapy. Possibilities and limitations

Abstract

Background. Cancer immunotherapies play an increasing role in the treatment of advanced cancer. In a subset of patients, atypical response patterns and unconventional adverse events make diagnostic evaluation challenging for radiologists.

Objectives. In this article, we provide a review of the possibilities and limitations of imaging methods in monitoring immunotherapies, discuss the phenomena of pseudoprogression and hyperprogression, and introduce iRECIST as an evaluation standard for clinical studies with immunotherapies. In addition, we describe the most notable adverse events and their imaging features.

Materials and methods. This article is based on reviews and studies published since 2009. We used PubMed for the literature search and included the following search terms: „immunotherapy“, „checkpoint inhibitor“, „pseudoprogression“, „iRECIST“ and „immune related adverse events“.

Results and conclusion. With an incidence of up to 10%, pseudoprogression is a rare phenomenon. Currently, differentiation between pseudoprogression and true progressive disease is only possible by follow-up examinations. iRECIST, published in 2017, introduced immune unconfirmed progressive disease (iUPD) and immune confirmed progressive disease (iCPD) as new categories of therapeutic response. There is still no consensus on the time interval between examinations. Crucial adverse events include hypophysitis and pneumonitis, whereby the latter may present as different patterns of interstitial pneumonia making it difficult to differentiate between drug toxicity, infection, and tumor progression.

Keywords

Neoplasms · Checkpoint inhibitors · Pseudoprogression · iRECIST · Pneumonitis

Abb. 1 ◀ Verschiedene Verläufe des Therapieansprechens unter Immuntherapie. **a** Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) unter Pembrolizumab mit Abnahme der Tumorlast >30 % in der ersten Verlaufskontrolle und folgendem weiterem Rückgang. **b** Pulmonale Metastase eines malignen Melanoms unter Ipilimumab mit initial geringer Zunahme der Tumorlast <20 % (SD) und nachfolgendem Regress. **c** NSCLC unter Pembrolizumab mit initialem Anstieg der Tumorlast >30 % und nachfolgendem Regress. **d** Malignes Melanom unter Nivolumab mit Auftreten einer neuen paravertebralen Metastase nach Therapieeinleitung bei ansonsten stabilem Befund. Nachfolgend Regress sowohl der neuen Läsion als auch der übrigen Tumorlast

Abb. 1 ◀ (Fortsetzung)

Tab. 2 Charakteristika verschiedener Evaluationskriterien für solide Tumoren

	RECIST 1.1 (2009)	irRC (2009)	irRECIST (2013)	iRECIST (2017)
<i>Messung</i>	Unidimensional (Längsachse; bei Lymphknoten Kurzachse)	Bidimensional (analog zu WHO-Kriterien)	Unidimensional (Längsachse; bei Lymphknoten Kurzachse)	Unidimensional (Längsachse; bei Lymphknoten Kurzachse)
<i>Minimale Läsionsgröße</i>	10 mm Längsachse; Lymphknoten 15 mm Kurzachse	5 mm × 5 mm	10 mm Längsachse; Lymphknoten 15 mm Kurzachse	10 mm Längsachse; Lymphknoten 15 mm Kurzachse
<i>Maximale Anzahl an Targetläsionen</i>	5 insgesamt, 2 pro Organ	10 insgesamt, 5 pro Organ	5 insgesamt, 2 pro Organ	5 insgesamt, 2 pro Organ
<i>Neue Läsionen</i>	Progress	Zur Gesamttumorlast	Zur Gesamttumorlast	Zur Gesamttumorlast
<i>CR (komplette Remission)</i>	Verschwinden aller Läsionen (LK: Kurzachse <10 mm), keine neuen Läsionen	Verschwinden aller Läsionen (LK: Kurzachse <10 mm), nach 4 Wochen bestätigt	Verschwinden aller Läsionen (LK: Kurzachse <10 mm), keine neuen Läsionen	iCR = Verschwinden aller Läsionen (LK: Kurzachse <10 mm), keine neuen Läsionen
<i>PR (partielle Remission)</i>	≥ 30 % Rückgang der Tumorlast im Vergleich zur Baseline	≥ 50 % Rückgang der Tumorlast im Vergleich zur Baseline; nach 4 Wochen bestätigt	≥ 30 % Rückgang der Tumorlast im Vergleich zur Baseline	iPR = ≥ 30 % Rückgang der Tumorlast im Vergleich zur Baseline
<i>SD (stabile Erkrankung)</i>	Kriterien für PR oder PD nicht erfüllt	Kriterien für PR oder PD nicht erfüllt	Kriterien für PR oder PD nicht erfüllt	iSD = Kriterien für PR oder PD nicht erfüllt
<i>PD (Progress)</i>	Zunahme der Tumorlast ≥ 20 % im Vergleich zum Nadir, absolute Zunahme ≥ 5 mm; Auftreten neuer Läsionen	≥ 25 % Zunahme der Tumorlast	≥ 20 % Zunahme der Tumorlast (absolut ≥ 5 mm); Auftreten neuer Läsionen; Bestätigung nach 4 Wochen wird empfohlen	iUPD = ≥ 20 % Zunahme der Tumorlast (absolut ≥ 5 mm) oder Auftreten neuer Läsionen in einzelner Untersuchung
<i>Bestätigung des Progresses</i>	Nicht erforderlich	Nach ≥ 4 Wochen erforderlich	Nach mind. 4 Wochen empfohlen	iCPD: Bestätigung des Progresses nach 4–8 Wochen bei weiterer Diameterzunahme einer Targetläsion von ≥ 5 mm im Vergleich zu iUPD; Auftreten weiterer neuer Läsionen

RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, *irRC* immune-related Response Criteria, *irRECIST* immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, *iRECIST* immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, *LK* Lymphknoten, *CR* „complete remission“, *iCR* „immune complete remission“, *PR* „partial remission“, *iPR* „immune partial remission“, *SD* „stable disease“, *iSD* „immune stable disease“, *PD* „progressive disease“, *iUPD* „immune unconfirmed progressive disease“, *iCPD* „immune confirmed progressive disease“

Nivolumab in Klammern), dargestellt in **Abb. 1** [20, 39]:

1. Reduktion der Tumorlast um mehr als 30 %, analog zum Therapieansprechen unter klassischer zytostatischer Chemotherapie (80 %),
2. stabile Tumorlast gefolgt von einer Reduktion (9 %),
3. Anstieg der Tumorlast um mehr als 20 % gefolgt von einer Reduktion (1 %),
4. Auftreten neuer Läsionen gefolgt von einer Reduktion der Tumorlast (10 %).

Nach den aktuellen „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST 1.1), welche in klinischen Studien zur quanti-

tativen Evaluation eines Ansprechens der Tumorerkrankung auf die Studienmedikation genutzt werden [10], entspräche Muster 1 einer partiellen oder kompletten Remission (PR oder CR) und Muster 2 einer stabilen Erkrankung (SD). Muster 3 und 4 hingegen würden primär als Tumorprogress eingeordnet werden, weshalb hierfür der Begriff Pseudoprogess eingeführt wurde. Insgesamt sind nach obiger Definition Muster 2–4 als atypische Reaktionen zu werten. Generell bleibt anzumerken, dass unter Immuntherapie auch eine langfristig stabile Erkrankung als Therapieerfolg gewertet wird [34].

Pseudoprogess

Unter Pseudoprogess versteht man definitionsgemäß eine initiale Zunahme der Tumorlast oder ein Auftreten neuer Läsionen unter Fortführung der Therapie, gefolgt von einem Therapieansprechen im Sinne einer Reduktion der Tumorlast um mehr als 30 % gegenüber der prätherapeutischen Untersuchung (Baseline). Diese Form des verzögerten Therapieansprechens ist mit den etablierten Methoden zum Therapiemonitoring (RECIST) nicht adäquat einzuordnen. Als Ursache hierfür wird zum einen angenommen, dass zunächst das weitere Tumorstadium abgebildet wird, bevor es zu einer ausreichenden Immunreaktion und De-

Abb. 2 ▲ Immuntherapieassoziierte Pneumonitis mit Muster einer kryptogenen organisierenden Pneumonie (COP): basal betonte Konsolidierungen (Pfeile) sowie hierin liegende Milchglastverfärbungen (Stern). Patient mit malignem Melanom unter Ipilimumab in der 22. Therapiewoche

Abb. 3 ▲ Immuntherapieassoziierte Pneumonitis mit Muster einer akuten interstitiellen Pneumonie: mosaikartig angeordnete Milchglastverfärbungen (Pfeile). Patientin in der 14. Woche Pembrolizumab bei Bronchialkarzinom

struktion der Tumorzellen kommt. Zum anderen wird durch die Anregung des Immunsystems die T-Zell-vermittelte Akkumulation von Immunzellen im Tumor induziert, wodurch es zu einer bildmorphologischen Vergrößerung der Tumormasse oder zum Sichtbarwerden zuvor okkulten Läsionen kommen kann [10]. Ein Pseudoprogress wurde bei verschiedenen Tumorentitäten beobachtet, die Inzidenz ist insgesamt jedoch niedrig: Bei Melanomen liegt sie bei maximal 10%, bei NSCLC bei 1–5% [9, 14, 25, 45].

Nicht als Pseudoprogress, sondern nach aktuellem Konsens noch als stabile Erkrankung gilt eine Zunahme der Tumorlast unter Immuntherapie um weniger als 20%.

Ebenfalls nicht als Pseudoprogress wird gewertet, wenn die Tumorlast nach initialem Anstieg zwar zurückgeht, die für den Pseudoprogress geforderten 30%-Rückgang jedoch nicht erreicht und somit keine Unterschreitung der Baseline Tumorlast erzielt wird. Für die prognostische Bewertung der letztgenannten Gruppe, die formell als progredient gewertet werden müsste, fehlen aktuell suffiziente Daten; dagegen zeigen Patienten mit einem initial nur geringen Anstieg der Tumorlast im Sinne einer

noch stabilen Erkrankung (<20%) ein tendenziell verbessertes Gesamtüberleben [25, 32].

Der initiale Anstieg der Tumorlast unter Immuntherapie wird typischerweise zwischen 3 Monaten und 1 Jahr nach Therapieeinleitung beobachtet, die darauffolgende Remission zumeist innerhalb von 3 Monaten. In wenigen Fällen war unter Fortführung der Therapie jedoch auch ein deutlich späterer Rückgang der Tumorlast bis zu mehreren Monaten nach deren initialem Anstieg möglich [14, 27]. Insgesamt erlaubt die aktuelle Datenlage keine einheitliche Festlegung eines Zeitraums, in welchem ein Pseudoprogress auftreten kann. Zusätzlich fehlt derzeit noch die Evidenz, welche Zeitpunkte für Folgeuntersuchungen zur weiteren Differenzierung zu empfehlen sind. Der initiale Vorschlag eines Intervalls von mindestens 4 Wochen durch Wolchok wurde in der nachfolgenden Literatur als Konsensempfehlung zunächst weitgehend übernommen, in neueren Publikationen wird eine Verlängerung des Intervalls diskutiert [26, 32, 46]. In jedem Fall ist eine interdisziplinäre, individuelle Entscheidung über Therapiefortsetzung oder -abbruch unter Einbezug des klinischen Verlaufs essenziell [31, 46].

Auch nuklearmedizinische Techniken können bisher nicht sicher zwischen Progress und Pseudoprogress differenzieren: Zwar konnte in einigen Fällen eine erhöhte Traceraufnahme im FDG-PET-CT bei einem echten Progress gezeigt werden, die nur geringe Spezifität einer Stoffwechselsteigerung für einen tatsächlichen Tumorprogress limitiert allerdings einen Nutzen der PET in der klinischen Routine [2, 22]. Die Erforschung neuer Tracer, welche die Immunaktivität oder Zellproliferationen beispielsweise über radioaktiv markierte Anti-CD-8-Antikörper oder markiertes Fluorothymidin (FLT-PET) darstellen, könnte zukünftig die Möglichkeit einer nichtinvasiven einzeitigen Differenzierung eines echten Progresses von einem Pseudoprogress ermöglichen [1, 38]. Auch könnten zukünftig Radiomics-Analysen zur Identifikation bildgebender Biomarker zu einer besseren Differenzierung des Therapieansprechens beitragen [4].

Hyperprogress

Neben atypischen Verläufen bei Therapieansprechen wurde auch bei echtem Tumorprogress ein neues Phänomen beobachtet: eine übermäßige Zunahme der

Tab. 3 Gradeinteilung der Pneumonitis nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Grad	Klinik	CT Thorax
1	Asymptomatisch	Beschränkt auf 1 Lungenlappen oder <25 % des Parenchyms
2	Milde Symptome, medizinische Behandlung notwendig	Min. 2 Lungenlappen oder 25–50 % des Parenchyms involviert
3	Schwere Symptome, stationäre Behandlung notwendig, Sauerstoffgabe	Alle Lungenlappen oder >50 % des Parenchyms involviert
4	Lebensbedrohliche Symptome, Intubationspflicht	Alle Lungenlappen oder >50 % des Parenchyms involviert
5	Tod	Alle Lungenlappen oder >50 % des Parenchyms involviert

Tumorzelllast unter Immuntherapie, welche unter konventioneller Chemotherapie nicht erwartet würde. Für diesen sogenannten Hyperprogress existiert bisher keine einheitliche Definition – je nach Autor wird eine doppelte Wachstumsrate im Vergleich zur Wachstumsrate vor Therapieeinleitung oder ein >50%iger Anstieg der Diameter in 2 verschiedenen Läsionen innerhalb von 2 Monaten als solcher definiert [8, 17]. Die Inzidenzen bewegen sich je nach Definition und Tumorentität im Bereich von 6–14 %, bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereichs sogar bei 29 % [6, 8, 17]. Es konnte eine Assoziation mit einem erhöhten Lebensalter (>65. Lebensjahr) gezeigt werden, außerdem prädisponieren eine vorangegangene Radiotherapie, multiple Metastasenlokalisationen oder bestimmte Genmutationen für einen Hyperprogress [8, 13, 17]. Unklar ist, ob die deutliche onkologische Verschlechterung durch die Immuntherapie induziert bzw. verstärkt wird, oder ob sie lediglich den natürlichen Verlauf unter ineffizienter Therapie darstellt. Da es an einer strukturierten Aufarbeitung des Phänomens derzeit mangelt, steht eine Beantwortung dieser Frage aus.

Neue Evaluationskriterien des Therapieansprechens

Aufgrund der beschriebenen Therapieverläufe wurde schon in den ersten klinischen Studien vermutet, dass eine Evaluation des Therapieansprechens mittels klassischer Kriterien problembehaftet sein würde. Retrospektive Analysen ergaben bei 15 % der Patienten, welche in

der ersten Bildgebung nach Therapieeinleitung als Progress nach RECIST 1.1 gewertet wurden, unter Fortführung der Therapie einen nachfolgenden Rückgang [15]. Als erster Versuch einer Lösung wurden daher 2009 „immune-related Response Criteria“ (irRC) vorgeschlagen, die eine Bestätigung des Progresses nach mindestens 4 Wochen fordern. Bei Auftreten neuer Läsionen führt dies jedoch nicht automatisch zur Feststellung eines Progresses, sondern dazu, dass deren Maße lediglich der Gesamtumorlast zugeschlagen werden [46]. Da die Kriterien jedoch auf einer bidimensionalen Messung, analog zu den WHO-Kriterien, beruhen und somit die Vergleichbarkeit gegenüber RECIST 1.1 deutlich eingeschränkt ist, wurden bald die „immune-related RECIST“ (irRECIST) entwickelt [26], welche die gleichen Neuerungen enthalten, jedoch basierend auf eindimensionaler Messung der Längsachse bei Tumorknoten und Kurzachse bei Lymphknoten, analog zu RECIST 1.1. Im Jahr 2017 wurden durch die RECIST-Arbeitsgruppe zusätzlich die „immune RECIST“ (iRECIST) veröffentlicht [36]. Diese enthalten neben den Änderungen wie in irRECIST neue Kategorien zur Beurteilung des Therapieansprechens, welche in [Tab. 2](#) genauer erläutert werden. Wesentliche Neuerung ist die Unterteilung der Kategorie „Tumorprogress (PD)“ in einen unbestätigten (iUPD, U: „unconfirmed“) und einen bestätigten Progress (iCPD) (C: „confirmed“). Dabei ist ein Zeitintervall von 4–8 Wochen zur Bestätigung des Progresses vorgesehen, für den eine weitere Größenzunahme einer Läsion um min-

destens 5 mm oder das Auftreten weiterer neuer Läsionen gefordert ist. Ergibt sich in der Folgeuntersuchung ein unveränderter Befund, so bleibt die Kategorie iUPD bis zu dessen Bestätigung bestehen [6].

Obwohl für irRECIST im Vergleich zu den iRC zu einem verlängerten Intervall bis zu einer Progress-bestätigenden Untersuchung geraten wird, können selbst 8 Wochen in Einzelfällen nicht sicherstellen, dass ein verzögertes Therapieansprechen adäquat gewürdigt wird.

Einen Überblick über die verwendeten Evaluationskriterien gibt [Tab. 2](#).

Monitoring immuntherapie-induzierter Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus unterscheiden sich auch die unter Immuntherapie auftretenden Nebenwirkungen von denjenigen der klassischen zytostatischen Chemotherapie. Schwere bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Grad 3–4), welche einen Therapieabbruch nötig machen, treten dabei in 9–15 % der Fälle auf und sind für CTLA-4-Inhibitoren häufiger als für PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren [7, 11, 16, 40]. Da es sich bei vielen der Nebenwirkungen um entzündliche Reaktionen handelt, liegt es nahe, dass es sich um Autoimmunphänomene handelt [28]. Die häufigsten Manifestationen sind Diarrhöen, Dermatitis und andere Hautreaktionen, Hypophysitis, Hypothyreose, Pneumonitis, Hepatitis und Lymphadenopathie, seltener treten Entzündungen von ZNS, Augen, Gelenken, Nieren, Pankreas oder des Myokards auf [5, 28]. Von Bedeutung ist die Bildgebung vor allem in der Diagnostik der Pneumonitis und der Hypophysitis, weshalb auf diese noch genauer eingegangen wird. Darüber hinaus ist die therapiebegleitende Bildgebung hilfreich bei der Differenzierung von Nebenwirkung und Komplikation der Grunderkrankung.

Die mit ca. 20 % häufigste Nebenwirkung einer Diarrhö ist zwar eine rein klinische Diagnose, bei abdominalen Beschwerden kann jedoch eine CT-Untersuchung des Abdomens indiziert sein [5, 7]. Im Fall einer Kolitis stellt sich diese in der Regel als diffuse, ödematöse

Tab. 4 Erscheinungsformen und relative Häufigkeiten der immuntherapieassoziierten Pneumonitis

Muster	Interstitielle Veränderung	Verteilung	Relative Häufigkeit
Unspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)	Milchglasverdichtungen, retikuläre Verdichtungen, Bronchiektasien	Basal, subpleurale Ausparungen	8–22 %
Akute interstitielle Pneumonie (AIP)/diffuser Alveolarschaden (ARDS)	Milchglasverdichtungen, Konsolidierungen	Mosaikartig	10 %
Hypersensitivitätspneumonie (HP)	Retikuläre Konsolidierungen mit oder ohne Milchglasverdichtungen, noduläre Verdichtungen möglich	Oberlappen	7–16 %
Gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP)	Diffuse retikuläre Verdichtungen	Lungenperipherien	Selten
Kryptogene organisierende Pneumonie (COP)	Alveoläre Konsolidierungen, inverses Halo-Zeichen möglich	Peribronchovaskulär, subpleural, basal	19–65 %

NSIP „non-specific interstitial pneumonia“, AIP „acute interstitial pneumonia“, ARDS „acute respiratory distress syndrome“, HP „hypersensitivity pneumonia“, UIP „usual interstitial pneumonia“, COP „cryptogenic organizing pneumonia“

Schwellung der Darmwand mit Kontrastmittelaufnahme und begleitender Umgebungsreaktion dar. Zeigt sich das Bild einer klassischen Divertikulitis, so ist auch hier die Differenzialdiagnose einer immuntherapieassoziierten Nebenwirkung zu nennen, eine Unterscheidung ist allein anhand der Schnittbildgebung nicht möglich [19, 44]. Auch eine Lymphadenopathie mit meist hilärer und/oder mediastinaler Manifestation, auch als Sarkoidose-ähnliche Reaktion bezeichnet, ist mit einer Häufigkeit von etwa 5 % eine häufige Nebenwirkung von Immuntherapien [28]. In der radiologischen Diagnostik sollte diese als Differenzialdiagnose eines möglichen malignen Befalls oder einer chronisch-entzündlichen Lymphknotenvergrößerung anderer Ursache in Erwägung gezogen werden.

Pneumonitis

Die Pneumonitis ist als Nebenwirkung von Immuntherapien mit Inzidenzen bis 3 % insgesamt eher selten, aufgrund des oft schwerwiegenden und mitunter letalen Verlaufs kommt ihr jedoch eine besondere Bedeutung zu [5, 18]. Gehäuft tritt sie bei respiratorisch vorerkrankten Patienten (inklusive NSCLC), bei Patienten nach thorakaler Bestrahlung sowie bei Behandlung mit PD-1-Inhibitoren oder einer Kombinationstherapie mehrerer Immuntherapeutika auf [18, 30], zumeist 2 Wochen bis 12 Monate (Median: 2,6 Monate) nach Therapieeinleitung [30]. Klinisch stehen ein trockener Husten, Dyspnoe und eine Verschlechterung der respiratorischen Funktion im Vor-

dergrund. Radiologisch kann sich eine Pneumonitis in den unterschiedlichsten Formen präsentieren, wobei die computertomographischen Erscheinungsbilder den Mustern der verschiedenen interstitiellen Pneumonien entsprechen. Gemeinsames Merkmal in den meisten Fällen sind dabei milchglasartige Dichteanhebungen des Lungenparenchyms [29]. Die weiteren häufigsten Veränderungen entsprechen denen einer organisierenden Pneumonie (COP) oder einer unspezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP; [3, 24]). In **Abb. 2 und 3** sind typische Erscheinungsformen dargestellt. Einen Überblick über die Schweregrade und die Erscheinungsformen der immuntherapieinduzierten Pneumonitis geben **Tab. 2, 3 und 4** [24, 41–43].

Außerdem kann bei thorakal bestrahlten Patienten durch Immuntherapien eine Verschlimmerung oder ein Wiederauftreten abgeklungener radiogener Pneumonitiden induziert werden, welche sich als rasche Zunahme bzw. ein Wiederauftreten typischer radiogener Veränderungen im Bestrahlungsfeld mit oder ohne begleitende Zeichen der immuntherapieinduzierten Pneumonitis außerhalb des Bestrahlungsfelds darstellen [35]. Vergleichbare Reaktionen – die neuerliche Aggravation radiogener Veränderungen im Rahmen einer Immuntherapie – kann auch in anderen Körperregionen beobachtet werden.

Ein weiteres Phänomen ist das sog. „pneumonitis flare“, mit welchem ein erneutes Auftreten von pneumonitischen Symptomen und bildmorphologischen

Veränderungen nach Beendigung einer Immuntherapie bei vorangegangener, steroidale behandelte Pneumonitis beschrieben wird.

Die Kenntnis dieser Erscheinungsformen ist von radiologischer Seite insbesondere bei thorakalen Tumoren notwendig, da die Differenzierung pneumonitischer Veränderungen von einer progredienten oder neuen Tumormanifestation oft eine diagnostische Herausforderung darstellt und einer gründlichen Befundung und Expertise bedarf. Darüber hinaus stellt eine infektiöse Ursache der Lungenparenchymveränderungen eine häufige Differenzialdiagnose dar, welche meist nur im interdisziplinären Zusammenhang ausgeschlossen werden kann.

Hypophysitis

Die Hypophysitis tritt bei 10–13 % der mit Ipilimumab behandelten Patienten auf und stellt damit eine häufige Nebenwirkung dar; unter PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren ist sie mit <1 % hingegen eher selten [5, 12]. Klinisch präsentiert sie sich als neu aufgetretene Hypophysenvorderlappeninsuffizienz meist mit Kopfschmerzen und/oder Fatigue 1 bis 9 Monate (Median: 9 Wochen) nach Therapieeinleitung. Zeigt sich zusätzlich in der MRT das Bild einer vergrößerten Hypophyse, ggf. mit homo- oder heterogener Kontrastmittelaufnahme und verdicktem Infundibulum, so kann von einer immuntherapieinduzierten Hypophysitis ausgegangen werden. Eine neu aufgetretene Hypophysenvergrößerung kann auch ohne

Abkürzungen	
COP	„Cryptogenic organizing pneumonia“
CR	„Complete remission“ (vollständiges Therapieansprechen)
CT	Computertomographie
CTLA-4	„Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4“
FDG	Fluordesoxyglycose
FLT	Fluorothymidin
iCPD	„Immune confirmed progressive disease“ (bestätigter Krankheitsprogress)
iRECIST	„Immune response evaluation criteria in solid tumors“
irRC	„Immune-related response criteria“
irRECIST	„Immune-related response evaluation criteria in solid tumors“
iUPD	„Immune unconfirmed progressive disease“ (unbestätigter Krankheitsprogress)
MRT	Magnetresonanztomographie
NSCLC	„Non small cell lung cancer“ (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)
NSIP	„Nonspecific interstitial Pneumonia“
PD	„Progressive disease“ (Krankheitsprogress)
PD-1	„Programmed cell death protein-1“
PD-L1	„Programmed cell death protein-1 ligand-1“
PET	Positronenemissionstomographie
PR	„Partial response“ (teilweises Therapieansprechen)
RECIST	„Response evaluation criteria in solid tumors“
SD	„Stable disease“ (stabile Erkrankung)
ZNS	Zentrales Nervensystem

zuvor aufgefallene hormonelle Störung auf eine Hypophysitis hindeuten. Therapeutisch reichen Kortison und ein Hormonersatz zumeist aus, um eine Remission zu erzielen, wobei die Hypophyseninsuffizienz bei drei Viertel der Patienten persistiert [12].

Fazit für die Praxis

- Eine adäquate Verlaufsbeurteilung ist nur unter Berücksichtigung des Immuntherapeutikums, der Therapie-dauer sowie etwaiger Vortherapien im Vergleich mit allen vorliegenden Voruntersuchungen möglich.
- Die Gesamtumorlast und ihre Änderung werden durch Messung einzelner Läsionen unter Berücksichtigung des Gesamtbilds eingeschätzt.
- Je nach Beurteilung ergeben sich daraus folgende Konsequenzen:
 - a) Zunahme der Gesamtumorlast um $\geq 100\%$ bzw. mehr als ohne Therapie erwartet: V. a. Hyperprogress.
 - b) Deutliche Zunahme der Gesamtumorlast (um $\geq 20\%$) und Zunahme einer Läsion um ≥ 5 mm oder Auftreten neuer Läsionen: Folgeuntersuchung in 6–8 Wochen zur Bestätigung eines Progresses. Gegebenenfalls sind weitere Verlaufskontrollen notwendig.
 - c) Weitgehend unveränderter Befund oder Rückgang der Tumorlast: reguläre Verlaufskontrolle nach 12 Wochen.
- Beachte: Mit einer Inzidenz von $< 10\%$ bleibt der Pseudoprogress selten.
- Auf typische Veränderungen im Rahmen immuntherapieassoziierter Nebenwirkungen ist zu achten.

Korrespondenzadresse

Michel Eisenblätter

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg, Deutschland
michel.eisenblaetter@uniklinik-freiburg.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Schneider, A.-L. Illert, F. Bamberg und M. Eisenblätter geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Aarntzen EHJG, Srinivas M, Radu CG et al (2013) In vivo imaging of therapy-induced anti-cancer immune responses in humans. *Cell Mol Life Sci* 70:2237–2257. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1159-2>
2. Aide N, Hicks RJ, Le Tourneau C et al (2019) FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy: Report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:238–250. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4171-4>
3. Akella P, Loganathan S, Jindal V et al (2019) Anti PD-1 immunotherapy related interstitial lung disease presenting as respiratory failure—A review with case series. *Respir Med Case Rep* 26:17–22. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.11.005>
4. Banna GL, Olivier T, Rundo F et al (2019) The promise of digital biopsy for the prediction of tumor molecular features and clinical outcomes associated with immunotherapy. *Front Med* 6:172. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00172>
5. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL et al (2018) Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.k793>
6. Borcoman E, Nandikolla A, Long G et al (2018) Patterns of response and progression to immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. https://doi.org/10.1200/EDBK_200643
7. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQMetal (2012) Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 366:2455–2465. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200694>
8. Champiat S, Ferrara R, Massard C et al (2018) Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol* 15:748–762. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0111-2>
9. Chiou VL, Burotto M (2015) Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 33:3541–3543. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6870>
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al (2009) New response evaluation criteria in solid tumours:

- Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
11. El Osta B, Hu F, Sadek R et al (2017) Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: Meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 119:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.09.002>
 12. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D et al (2014) Ipilimumab-induced Hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 99:4078–4085. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2306>
 13. Ferrara R, Mezquita L, Texier M et al (2018) Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy. *JAMA Oncol* 4:1543. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3676>
 14. Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R et al (2016) Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with Pembrolizumab. *J Clin Oncol* 34:1510–1517. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0391>
 15. Hodi FS, Oble DA, Drappatz J et al (2008) CTLA-4 blockade with ipilimumab induces significant clinical benefit in a female with melanoma metastases to the CNS. *Nat Clin Pract Oncol* 5:557–561. <https://doi.org/10.1038/nncponc.1183>
 16. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711–723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
 17. Kato S, Goodman A, Walavalkar V et al (2017) Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate. *Clin Cancer Res* 23:4242–4250. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3133>
 18. Khunger M, Pasupuleti V, Rakshit S et al (2017) Incidence of pneumonitis with use of PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of trials. *J Clin Oncol* 35:e20647–e20647. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e20647
 19. Kim Y-Y, Kim M-J, Kim EH et al (2019) Hepatocellular carcinoma versus other hepatic malignancy in cirrhosis: performance of LI-RADS version 2018. *Radiology* 291:72–80. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019181995>
 20. Kwak JJ, Tirumani SH, Van den Abbeele AD et al (2015) Cancer immunotherapy: imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events. *Radiographics* 35:424–437. <https://doi.org/10.1148/rg.352140121>
 21. Kwok G, Yau TCC, Chiu JW et al (2016) Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccines Immunother* 12:2777–2789. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1199310>
 22. Ma W, Ji Y, Qi L et al (2018) Breast cancer Ki67 expression prediction by DCE-MRI radiomics features. *Clin Radiol* 73:909.e1–909.e5. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.05.027>
 23. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I et al (2019) Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 393:1819–1830. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)
 24. Naidoo J, Wang X, Woo KM et al (2017) Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death Ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 35:709–717. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2005>
 25. Nishino M, Dahlberg SE, Adeni AE et al (2017) Tumor response dynamics of advanced non-small cell lung cancer patients treated with PD-1 inhibitors: imaging markers for treatment outcome. *Clin Cancer Res* 23:5737–5744. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1434>
 26. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M et al (2013) Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using Unidimensional measurements. *Clin Cancer Res* 19:3936–3943. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0895>
 27. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Manos MP et al (2017) Immune-related tumor response dynamics in melanoma patients treated with Pembrolizumab: identifying markers for clinical outcome and treatment decisions. *Clin Cancer Res* 23:4671–4679. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0114>
 28. Nishino M, Hatabu H, Hodi FS (2019) Imaging of cancer immunotherapy: current approaches and future directions. *Radiology* 290:9–22. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181349>
 29. Nishino M, Hatabu H, Sholl LM, Ramaia NH (2017) Thoracic complications of precision cancer therapies: a practical guide for radiologists in the new era of cancer care. *Radiographics* 37:1371–1387. <https://doi.org/10.1148/rg.2017170015>
 30. Nishino M, Ramaia NH, Awad MM et al (2016) PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res* 22:6051–6060. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1320>
 31. Nishino M, Ramaia NH, Hatabu H, Hodi FS (2017) Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development. *Nat Rev Clin Oncol* 14:655–668. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.88>
 32. Okada H, Weller M, Huang R et al (2015) Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *Lancet Oncol* 16:e534–e542. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00088-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00088-1)
 33. Ott PA, Hodi FS, Robert C (2013) CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new Immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res* 19:5300–5309. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0143>
 34. Pardoll DM (2012) The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 12:252–264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
 35. Schoenfeld JD, Nishino M, Severgnini M et al (2019) Pneumonitis resulting from radiation and immune checkpoint blockade illustrates characteristic clinical, radiologic and circulating biomarker features. *J Immunother Cancer* 7:112. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0583-3>
 36. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A et al (2017) iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 18:e143–e152. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30074-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30074-8)
 37. Sharma P, Wagner K, Wolchok JD, Allison JP (2011) Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit: recent successes and next steps. *Nat Rev Cancer* 11:805–812. <https://doi.org/10.1038/nrc3153>
 38. Shields AF, Jacobs PM, Sznol M et al (2018) Immune modulation therapy and imaging: workshop report. *J Nucl Med* 59:410–417. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.195610>
 39. Thomas R, Somarouthu B, Alessandrino F et al (2019) Atypical response patterns in patients treated with Nivolumab. *AJR Am J Roentgenol* 212:1177–1181. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.20938>
 40. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al (2012) Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366:2443–2454. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>
 41. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al (2013) An official American thoracic society/European respiratory society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 188:733–748. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
 42. U.S. Department Of Health And Human Services (2009) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0
 43. Wang GX, Kurra V, Gainor JF et al (2017) Immune checkpoint inhibitor cancer therapy: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 37:2132–2144. <https://doi.org/10.1148/rg.2017170085>
 44. Weber JS, Dummer R, de Pril V et al (2013) Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: Detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 119:1675–1682. <https://doi.org/10.1002/cncr.27969>
 45. Wolchok JD, Hamid O, Ribas A et al (2015) Atypical patterns of response in patients (pts) with metastatic melanoma treated with pembrolizumab (MK-3475) in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol* 33:3000–3000. https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.3000
 46. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S et al (2009) Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 15:7412–7420. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1624>
 47. Zou W, Chen L (2008) Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 8:467–477. <https://doi.org/10.1038/nri2326>