

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt

**Prognostische und prädiktive Faktoren
beim metastasierten kolorektalen Karzinom
unter Berücksichtigung
innovativer Surrogatparameter für das Gesamtüberleben**

Habilitationsschrift

Zum Erwerb der Lehrbefähigung für Innere Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Julian Walter Holch
aus München

(2021)

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis.....	2
II.	Klinischer und wissenschaftlicher Hintergrund.....	4
III.	Einleitende Zusammenfassung.....	6
IV.1	Teilprojekt 1: Die Relevanz der Lokalisation des Primärtumors für Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom.....	10
IV.2	Teilprojekt 2: Die Relevanz des Tumormarkers CEA für Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom in der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306).....	12
IV.3	Teilprojekt 3: Lokalisation und Entwicklung kolorektaler Metastasen im zeitlichen Verlauf.....	14
IV.4	Teilprojekt 4: Die Relevanz der Leber-limitierten Erkrankung beim metastasierten kolorektalen Karzinom im Rahmen der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306).....	15
IV.5	Teilprojekt 5: Der prognostische Einfluss von radiographisch vergrößerten Lymphknoten in Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306).....	17
IV.6	Teilprojekt 6: Der Zusammenhang der Hauttoxizität unter einer Therapie mit Cetuximab sowie der frühen Tumorschrumpfung in Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306).....	19
IV.7	Teilprojekt 7: Charakterisierung der frühen Tumorschrumpfung sowie der Tiefe des Ansprechens im Hinblick auf Größe und Lokalisation kolorektaler Metastasen.....	21
IV.8	Teilprojekt 8: Genetische Polymorphismen als prädiktive Faktoren für Nebenwirkungen und Wirksamkeit einer perioperativen Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs sowie Magens.....	23
V.	Zusammenfassung und Ausblick.....	25

VI.	Abkürzungsverzeichnis.....	26
VII.	Verzeichnis der Abbildungen.....	28
VIII.	Literaturverzeichnis.....	30
IX.	Danksagung.....	36
X.	Eidesstattliche Erklärung.....	37
XI.	Publikationsverzeichnis	38

II. Klinischer und wissenschaftlicher Hintergrund

Das kolorektale Karzinom (KRK) stellt die dritthäufigste Tumorentität weltweit dar und führt zu hoher Morbidität und Mortalität. Etwa die Hälfte der Patienten weist zur Erstdiagnose oder im weiteren Krankheitsverlauf Metastasen auf (mKRK), wobei die 5-Jahres-Überlebensrate in diesem Stadium lediglich 12.5% beträgt ^{34,49}.

Mit der Einführung moderner und zielgerichteter Systemtherapie konnte das Gesamtüberleben (engl. *overall survival*; OS) in dieser Situation auf über 30 Monate gesteigert werden ^{10,30,46}. Die optimale Patientenselektion für die verschiedenen, zur Verfügung stehenden Therapieoptionen fußt gemäß aktueller S3-Leitlinie auf prognostischen und prädiktiven Faktoren ¹. Prognostische Faktoren dienen hierbei zur Abschätzung von OS unabhängig von einer Therapie sowie prädiktive Faktoren zur Vorhersage eines Behandlungsvorteils bestimmter Therapiemaßnahmen. Zu diesen Faktoren gehören neben klinischen Einflussgrößen wie dem Allgemeinzustand auch die Untersuchung auf Tumor-spezifische Mutationen in den Protoonkogenen *BRAF* und *RAS*. So wird bei Vorliegen einer aktivierenden *BRAF*-Mutation in Anbetracht der deutlich reduzierten Prognose nach Möglichkeit eine intensiviertere Erstlinientherapie empfohlen. Hingegen handelt es sich beim Mutationsstatus von *RAS* vorrangig um einen prädiktiven Faktor. Nur bei fehlendem Nachweis einer entsprechenden Mutation (= *RAS*-Wildtyp; *RAS*-WT) ist ein Behandlungsvorteil mithilfe einer gegen den epithelialen Wachstumsfaktorrezeptor gerichteten Medikation (engl. *epithelial growth factor receptor*; EGFR) zu erwarten. Ein Beispiel für solch eine Medikation ist der monoklonale Antikörper Cetuximab. Entsprechend wird oft bei Nachweis einer Mutation im *RAS*-Gen zur Standardchemotherapie in der ersten Therapielinie anstatt einer anti-EGFR gerichteten Medikation mit Bevacizumab ein Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor kombiniert (engl. *vascular epithelial growth factor*; VEGF). Die Standardchemotherapie beinhaltet hierbei, einen ausreichendem Allgemeinzustand sowie adäquate Organfunktionen vorausgesetzt, eine Kombination aus Fluorouracil (5-FU) und Folsäure zusammen mit entweder Irinotecan (= FOLFIRI) oder Oxaliplatin (= FOLFOX).

Es bleibt jedoch festzuhalten, dass selbst unter Berücksichtigung aller etablierter prognostischer und prädiktiver Parameter lediglich 60-70% der Patienten mit mKRK von einer entsprechenden Erstlinientherapie im Hinblick auf das objektive Tumoransprechen (engl. *objective response rate*; ORR) profitieren ^{16,24}. Dies illustriert die Tatsache, dass dringend weitere prognostische und prädiktive Faktoren benötigt werden, um die Therapieführung zu optimieren.

Auch sind weitere Therapieoptionen essentiell, um die limitierte Prognose von Patienten mit mKRRK zu verbessern. Im Hinblick auf die Untersuchung etwaiger Therapieoptionen im Rahmen klinischer Studien werden neben OS als anerkanntem Endpunkt klinischer Studien weitere Surrogatparameter benötigt, um möglichst frühzeitig vielversprechende Therapieoptionen identifizieren zu können. Bisher wurden hierfür das progressionsfreie Überleben (engl. *progression-free survival*; PFS) sowie ORR herangezogen ^{7,12,17}. Mit einem beschriebenen medianen OS von 30 Monaten und einem medianen PFS von über 10 Monaten rückt der Einfluss der Behandlung nach der ersten Therapielinie jedoch zunehmend in den Vordergrund. Die Validität der unter Erstlinientherapie erhobenen Surrogatparameter PFS und ORR im Kontext moderner und zielgerichteter Therapie des mKRRK werden deshalb zunehmend in Frage gestellt ^{15,17,18,46,50}.

Eine weitere Notwendigkeit stellt somit die Identifikation und Charakterisierung neuer und innovativer Surrogatparameter für OS unter Erstlinientherapie dar. Mit der frühen Tumorschrumpfung nach 6-8 Wochen Systemtherapie (engl. *early tumour shrinkage*; ETS) sowie der Tiefe des Tumoransprechens unter Therapie (engl. *depth of response*, DpR) wurde bereits ein neues Rahmenwerk für potentielle Surrogatparameter auf Grundlage retrospektiver Studien postuliert ^{17,46}. Eine prospektive Validierung und Implementierung in den klinischen Alltag sowie eine Aufnahme in Leitlinien ist derzeit noch ausstehend. Eine weitergehende Charakterisierung dieser Parameter könnte hierzu durch Erhöhung der Vorhersagegenauigkeit für OS beitragen.

III. Einleitende Zusammenfassung

Im vorliegenden Habilitationsprojekt liegt der Fokus auf der Untersuchung von prognostischen und prädiktiven Faktoren beim mKRK. Prädiktive Faktoren wurden hierbei im Hinblick auf die Vorhersage eines Behandlungsvorteils für eine gegen EGFR oder VEGF gerichtete Therapie in Kombination mit Standardchemotherapie untersucht. Berücksichtigt wurden für diese Analysen neben klinischen (Kapitel III.1) und laborchemischen Faktoren (Kapitel III.2) auch weiterhin Parameter, die auf radiologischen Untersuchungen basieren (Kapitel III.3-III.7). Abschließend wurden molekularpathologisch untersuchte Einflussfaktoren aufgegriffen (Kapitel III.8).

Für die Untersuchung der prognostischen und prädiktiven Relevanz der einzelnen Parameter wurden neben OS der Patienten mit PFS und ORR auch etablierte Surrogatparameter für OS in den Analysen berücksichtigt. Aufgrund der beschriebenen Limitationen von PFS und ORR zur Vorhersage von OS beim mKRK unter moderner, zielgerichteter Erstlinientherapie wurden weiterhin ETS und DpR berücksichtigt und schließlich weiter charakterisiert. Die untersuchten prognostischen und prädiktiven Faktoren der einzelnen Teilprojekte wurden, soweit möglich, unter Berücksichtigung der zuvor erarbeiteten Ergebnisse analysiert. Im Folgenden werden die Teilprojekte einleitend kurz dargestellt.

1. Teilprojekt

Zu Beginn des Habilitationsprojekts wurde die Relevanz der Primärtumorlokalisation (engl. *primary tumour sidedness*; PTS) analysiert (Kapitel III.1). In dieser metaanalytischen Betrachtung mehrerer klinischer Studien zur Erstlinientherapie konnte bestätigt werden, dass die PTS beim mKRK (*RAS*-WT) prognostische Eigenschaft besitzt. Rechtsseitige Primärtumore proximal der splenischen Flexur zeigten hierbei eine deutlich schlechtere Prognose als linksseitige mKRK. Im Hinblick auf die prädiktive Relevanz konnte festgestellt werden, dass vorrangig nur linksseitige mKRK von der Hinzunahme einer gegen den EGFR gerichteten Therapie zur Standardchemotherapie profitierten. Für rechtsseitige mKRK scheint hingegen prinzipiell ein gegen den VEGF gerichteter Antikörper eine Option, wobei eine optimale Therapie in Anbetracht der schlechten Prognose noch zu definieren ist. Die Ergebnisse des dargestellten Teilprojekts führten mit zur Anpassung der empfohlenen Therapieführung in nationalen und internationalen Leitlinien für das mKRK.

2. Teilprojekt

In diesem Teilprojekt (Kapitel III.2) erfolgten Analysen im Hinblick auf die prognostische und prädiktive Relevanz des Tumormarkers CEA (engl. *carcinoembryonic antigen*). Die Untersuchungen basierten auf der randomisierten Phase-III Studie FIRE-3 (AIO KRK0306)^{18,46}. Diese Studie verglich in Patienten mit unbehandeltem mKRK (*RAS*-WT) die Erstlinien-Chemotherapie mit FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab (FOLFIRI/Cet) gegenüber FOLFIRI plus Bevacizumab (FOLFIRI/Bev). Hierbei konnte gezeigt werden, dass FOLFIRI/Cet gegenüber FOLFIRI/Bev zu einem signifikant verlängerten OS bei vergleichbarem PFS und ORR führte.

In der FIRE-3 Studie konnte nun ein vorbeschriebener, negativer Einfluss eines erhöhten CEA auf OS nur gefunden werden, wenn eine Behandlung mit FOLFIRI/Bev erfolgte. Dies war nicht der Fall bei den Patienten der Vergleichsgruppe, die mit FOLFIRI/Cet behandelt wurden. Im Hinblick auf die prädiktive Relevanz von CEA konnte hierbei festgestellt werden, dass sich ein Behandlungsvorteil von FOLFIRI/Cet über FOLFIRI/Bev nur bei Patienten mit erhöhtem CEA zeigte. Dieser Tumormarker könnte somit einen prädiktiven Faktor für einen Behandlungserfolg durch einen gegen den EGFR gerichteten Antikörper in Kombination mit Standardchemotherapie darstellen, was in weiterführenden Studien validiert werden sollte.

3. Teilprojekt

In diesem Teilprojekt wurde die radiographisch erfasste Krankheitsausbreitung von Patienten mit mKRK untersucht, also die genaue Charakterisierung der Lokalisation kolorektaler Metastasen (Kapitel III.3). Betrachtet wurden hierbei 385 Patienten, die am Krebszentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt wurden (CCC^{LMU}). Hierbei galt es häufige Metastasierungsmuster zu identifizieren, deren prognostische und prädiktive Relevanz in den folgenden Teilprojekten untersucht werden konnte. Es zeigte sich, dass die meisten Patienten (70 %) Lebermetastasen zu Beginn ihrer Erkrankung aufwiesen, wobei bei knapp der Hälfte dieser Patienten die Leber den einzigen Metastasierungsort darstellte (47,5 %). An zweiter Stelle der häufigsten Lokalisationen von kolorektalen Metastasen befand sich die Lunge (24 %) gefolgt von distanten Lymphknoten (16 %). Eine peritoneale Aussaat fand sich bei 15 % der Patienten.

4. Teilprojekt

In diesem Teilprojekt wurde schließlich die prognostische und prädiktive Relevanz der Leberlimitierten Erkrankung (engl. *liver-limited disease*; LLD) im Rahmen der FIRE-3 Studie untersucht (Kapitel III.4). Dieses Metastasierungsmuster wurde im Kapitel III.3 als häufig wiederkehrender Umstand identifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten (*RAS*-WT), die initial mit einer nicht-resektablen LLD diagnostiziert wurden, ein signifikant längeres OS als auch PFS aufwiesen verglichen mit Patienten, deren Erkrankung nicht auf die Leber beschränkt war. Bemerkenswerterweise war dieser Umstand von einer sekundären Resektion nach Einleitung einer systemischen Therapie unabhängig. Dies könnte darauf hinweisen, dass eine initial nicht-resektable LLD eine günstigere Tumorbiologie widerspiegelt, die sich durch eine bessere Prognose auszeichnet. Eine prädiktive Relevanz im Hinblick auf einen Behandlungsvorteil für FOLFIRI/Cet oder FOLFIRI/Bev konnte nicht gefunden werden.

5. Teilprojekt

In diesem Teilprojekt wurden schließlich Patienten betrachtet, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines mKRC auch den radiologischen Verdacht auf Lymphknotenmetastasen aufwiesen (Kapitel III.5). Hierfür wurden eigens 339 Patienten (*RAS*-WT) der FIRE-3 Studie mit vorhandener CT-Bildgebung zentral und verblindet bzgl. klinischer Informationen ausgewertet. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Vorhandensein radiographisch vergrößerter Lymphknoten ≥ 10 mm eine deutlich schlechtere Prognose aufwiesen als Patienten ohne Lymphadenopathie. Eine prädiktive Relevanz im Hinblick auf einen Behandlungsvorteil für FOLFIRI/Cet oder FOLFIRI/Bev konnte hierbei nicht gefunden werden.

6. Teilprojekt

Im diesem Teilprojekt wurde der potentielle Surrogatparameter ETS näher charakterisiert (Kapitel III.6). Hierfür wurde dieser radiologisch erfasste Parameter mit einem weiteren klinischen Biomarker unter Therapie analysiert. Hierbei handelt es sich um eine häufige Nebenwirkung an der Haut unter einer Therapie mit Cetuximab (engl. *cetuximab-induced skin toxicity*; Cet-ST). Diese Nebenwirkung stellt sich meist als makulopapulöses Exanthem dar. Das Auftreten von Cet-ST und dessen Ausprägung wurde bereits in vorherigen Studien mit einem Behandlungserfolg durch Cetuximab in Zusammenhang gebracht^{39,45}. Im Rahmen der FIRE-3 Studie konnte nun gezeigt werden, dass sich tatsächlich ein Behandlungsvorteil für FOLFIRI/Cet über FOLFIRI/Bev nur in Patienten (*RAS*-WT) mit Vorhandensein einer klinischen signifikanten Cet-ST darstellen ließ. Im Hinblick auf die Vorhersage von OS wurden

Cet-ST und ETS als unabhängige und relevante Biomarker identifiziert. Auf Grundlage dieses Teilprojekts lässt sich postulieren, dass eine gemeinsame und gleichzeitige Betrachtung mehrerer Biomarker sinnvoll sein könnte. Dies könnte zur Optimierung der Behandlung durch frühe Vorhersage eines Behandlungserfolgs führen, was in weiterführenden Studien überprüft werden sollte.

7. Teilprojekt

In diesem Teilprojekt wurde neben ETS auch DpR weitergehend charakterisiert (Kapitel III.7). Hierfür wurden beide potentielle Surrogatparameter für OS je nach Größe und Lokalisation der zugrundeliegenden Metastasen betrachtet. Diese Analyse basiert auf Daten von 395 Patienten (*KRAS*-WT) der FIRE-3 Studie, welche in einer weiteren zentralen CT-Auswertung beurteilt wurden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine Assoziation von ETS und DpR mit dem jeweiligen Metastasierungsort als auch mit der jeweiligen Metastasengröße vorhanden ist. Diese Erkenntnisse könnten dabei hilfreich sein, die Vorhersagekraft beider potentiellen Surrogatparameter für OS zu erhöhen. Als ein Beispiel hierfür wäre ein organspezifischer Schwellenwert bei der Dichotomisierung von ETS zu nennen.

8. Teilprojekt

Neben klinischen, laborchemischen sowie radiologischen Parametern sind insbesondere bereits molekularpathologisch untersuchte Einflussgrößen beim mKRRK zur Behandlungsführung etabliert. Beispielfhaft wurden in Kapitel I aktivierende Mutationen in den Protoonkogenen *BRAF* und *RAS* genannt. Im letzten Teilprojekt des vorliegenden Habilitationsprojekts wurden mit genetischen Polymorphismen weitere molekularpathologische Parameter als potentielle prädiktive Faktoren beleuchtet (Kapitel III.8). Diese Untersuchungen wurden bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG-Tumor) oder Magens unter neoadjuvanter Chemotherapie im Rahmen der NeoFLOT-Studie durchgeführt⁴³. Genetische Polymorphismen wurden hierbei in Genen für die Metabolisierung von 5-FU und Oxaliplatin sowie der DNS-Reparatur untersucht. Diese Analysen können als vorbereitend für geplante Untersuchungen beim mKRRK in einer weiteren Studie, die sich derzeit in Auswertung befindet, betrachtet werden. Im vorliegenden Teilprojekt konnten mehrere genetische Polymorphismen identifiziert werden, die Nebenwirkungen sowie Tumoransprechen auf eine systemische Therapie unter Verwendung von 5-FU und Oxaliplatin vorhersagen könnten. Die Ergebnisse werden insbesondere auch im Hinblick auf bereits vorhandene Evidenz beim kolorektalen Karzinom diskutiert.

IV.1 Teilprojekt 1: Die Relevanz der Lokalisation des Primärtumors für Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom

(Holch J.W. et al. European Journal of Cancer 2017)

In einzelnen retrospektiven Analysen zeigte sich, dass sich kolorektale Karzinome im metastasierten Stadium unter mehreren Gesichtspunkten unterscheiden, je nachdem ob der Primärtumor im rechten oder linken Hemikolon seinen Ursprung nahm^{4,35,53,54}. Dies zeigt sich zum einen im Unterschied klinischer und pathologischer Eigenschaften, wie etwa dem histologischen Subtyp, der Tumorgröße bei Erstdiagnose sowie dem Patientenalter und Patientengeschlecht. Weiterhin wiesen in einzelnen retrospektiven Analysen die Tumore aus dem rechten Hemikolon eine deutlich schlechtere Prognose auf. Schließlich ergab sich der Anhalt für eine prädiktive Relevanz der Primärtumorlokalisation (engl. *primary tumour sidedness*; PTS) im Hinblick auf einen Behandlungsvorteil durch eine anti-EGFR bzw. anti-VEGF gerichtete Medikation^{4-6,37,47,51}. Als ursächlich wurden hierfür Unterschiede im Mikrobiom, der embryologischen Entwicklung sowie in der untersuchten Tumorbiologie diskutiert.

Im ersten Teilprojekt galt es durch metaanalytische Betrachtung aller verfügbaren klinischen Studien zu diesem Thema neben der prognostischen Eigenschaft auch eine prädiktive Relevanz der PTS zu evaluieren²⁴. Es konnten 13 randomisierte, kontrollierte Studien sowie eine prospektive Beobachtungsstudie inkludiert werden. Die Unterscheidung zwischen rechten und linken Hemikolon im Hinblick auf die Lokalisation des Primarius wurde hierbei überwiegend durch die splenische Flexur definiert.

Es zeigte sich in der metaanalytischen Betrachtung eine deutliche prognostische Relevanz der PTS mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko für rechtsseitige mKRR (engl. *hazard ratio* [HR] für OS = 1.56; 95%-Konfidenzintervall [95%-CI] = 1.43-1.70; P < 0.0001). Weiterhin ließ sich herausarbeiten, dass nur Patienten mit einem linksseitigen Primärtumor in einer Patientenpopulation ohne Mutation im Exon 2-4 des *RAS*-Protoonkogens (= *RAS*-Wildtyp; *RAS*-WT) von der Hinzunahme eines anti-EGFR gerichteten Antikörpers zur Standardchemotherapie profitierten (HR für linksseitige mKRR = 0.60; 95%-CI = 0.58-0.83; P < 0.0001 sowie HR für rechtsseitige mKRR = 0.96; 95%-CI = 0.68-1.35; P = 0.802). In Studien mit direktem Vergleich zwischen anti-EGFR und anti-VEGF gerichtetem Antikörper zur Standardchemotherapie (Abbildung 1) zeigte sich schließlich, dass für linksseitige mKRR ein Behandlungsvorteil für eine anti-EGFR gerichtete Medikation bestand (HR = 0.71; 95%-CI = 0.58-0.85; P = 0.0003), wohingegen Patienten mit rechtsseitigem mKRR eher von

einer anti-VEGF gerichteten Behandlung zu profitieren schienen (HR = 1.3; 95%-CI = 0.97-1.74; P = 0.081).

Zusammenfassend konnte im vorliegenden Projekt die bereits beschriebene prognostische Relevanz von PTS in der durchgeführten Metaanalyse bestätigt werden. Entsprechend sollte in klinischen Studien dieser Parameter bei der Planung sowie Auswertung berücksichtigt werden. Weiterhin konnte ein differentieller Behandlungsvorteil für Patienten mit linksseitigem und rechtsseitigem mKRK herausgearbeitet werden. Diese Analyseergebnisse bildeten mit die Grundlage zur Anpassung nationaler und internationaler Leitlinien, die seither die PTS zur Auswahl einer anti-EGFR oder anti-VEGF gerichteten Medikation zur Erstlinienchemotherapie berücksichtigen. So empfiehlt die aktuelle deutsche S3-Leitlinie bei linksseitigem mKRK mit *RAS*-WT Tumor den Einsatz eines anti-EGFR Antikörpers zur Kombinationschemotherapie. Für rechtsseitige mKRK besteht hingegen eine Kann-Empfehlung zur Hinzunahme eines anti-VEGF Antikörpers ¹. Eine optimale Therapie gilt es hier in Anbetracht der schlechten Prognose noch zu definieren.

Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.
Originalabbildung siehe Referenz 24, Abbildung 2a, b.

Abbildung 1 Forest-Diagramm des Risikoquotienten (engl. *hazard ratio*; *HR*) für das Gesamtüberleben (engl. *overall survival*; *OS*) mit 95%-Konfidenzintervall (95%-CI). Verglichen wurden hierbei gegen EGFR (engl. *epithelial growth factor receptor*) und gegen VEGF (engl. *vascular endothelial growth factor*) gerichtete Antikörper in Kombination mit Standardchemotherapie für Patienten mit linksseitigem metastasiertem kolorektalen Karzinom (A) oder rechtsseitigem Primarius (B). Berücksichtigt wurden jeweils bei der metaanalytischen Betrachtung ein Modell unter Annahme eines festen Effekts des untersuchten Parameters (engl. *fixed-effects model*; FE) sowie ein Modell unter Annahme eines zufälligen Effekts (engl. *random-effects model*; RE). Weiterhin dargestellt sind Patientenanzahl (n) und die Gewichtung (%) der jeweiligen Studie sowie ein Test auf Heterogenität aller hier betrachteten Studien. (Abbildung aus ²⁴)

IV.2 Teilprojekt 2: Die Relevanz des Tumormarkers CEA für Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom in der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306)

(Holch J.W. et al. European Journal of Cancer 2019)

Die Bestimmung des Tumormarkers CEA beim kolorektalen Karzinom wird von nationalen und internationalen Leitlinien im Rahmen der strukturierten Nachsorge empfohlen, um bei postoperativem Anstieg ein Rezidiv der malignen Erkrankung bildmorphologisch gezielt zu detektieren^{16,42}. In der fortgeschrittenen Krankheitssituation scheint ein erhöhtes CEA mit schlechterem OS der Patienten assoziiert zu sein⁴². Neben der beschriebenen prognostischen Relevanz in dieser Situation wiesen zudem einzelne retrospektive Arbeiten eine potentielle prädiktive Relevanz von CEA für einen Behandlungsvorteil von anti-VEGF gerichteter Medikation in Kombination mit Chemotherapie aus^{8,25,41,56}. Da es sich hierbei um kleinere und heterogene Studien handelte, galt es im vorliegenden Teilprojekt die prognostische und prädiktive Relevanz von CEA zu Behandlungsbeginn auf Grundlage der randomisierten und kontrollierten FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306) zu evaluieren²³. Diese Phase III Studie verglich die Erstlinienchemotherapie FOLFIRI (Folinsäure, 5-FU und Irinotecan) jeweils mit Bevacizumab (einem anti-VEGF gerichteten, monoklonalen Antikörper) oder Cetuximab (einem anti-EGFR gerichteten, monoklonalen Antikörper). Eine wichtige Erkenntnis der FIRE-3 Studie ist, dass die Kombination aus FOLFIRI und Cetuximab (FOLFIRI/Cet) zu einem signifikanten Überlebensvorteil bei Patienten mit *RAS*-WT Tumoren im Vergleich zu FOLFIRI und Bevacizumab (FOLFIRI/Bev) führte^{18,46}.

Von 400 Patienten mit *RAS*-WT Tumor in der FIRE-3 Studie war die Information bzgl. CEA vor Therapieeinleitung von 356 Patienten (89.0%) verfügbar. Es konnte eine prognostische Relevanz von CEA nur in Patienten nachvollzogen werden, die mit FOLFIRI/Bev behandelt wurden (26.1 vs. 23.8 Monate; HR = 1.50; 95%-CI: 1.02-2.19; P = 0.036). Als Schwellenwert von CEA für die vorliegenden Analysen wurde in Analogie zu vorherigen Studien ein Wert von 10 ng/ml gewählt^{41,56}. Für Patienten, die mit FOLFIRI/Cet behandelt wurden, zeigte sich kein signifikanter Einfluss von CEA auf OS (HR = 1.07; 95%-CI = 0.71-1.62; P = 0.74). Dieser Effekt war unabhängig von der in Teilprojekt 1 beschriebenen PTS sowie weiteren prognostischen Faktoren im Rahmen eines multivariaten Cox Regressionsmodells. Beim direkten Vergleich der Therapiearme der FIRE-3 Studie stratifiziert nach CEA zeigte sich, dass der signifikante Behandlungsvorteil für FOLFIRI/Cet über FOLFIRI/Bev in der Population mit *RAS*-WT Tumor sich nur für Patienten mit erhöhtem CEA nachvollziehen ließ (für CEA > 10 ng/ml: 37.1 vs. 23.8 Monate; HR = 0.56; 95%-CI = 0.40-0.77; P < 0.01 sowie für

CEA \leq 10 ng/ml: 28.7 vs. 26.1 Monate; HR = 0.78; 95%-CI = 0.49-1.24; P = 0.30). Ebenfalls zeigte sich nur für Patienten mit erhöhtem CEA $>$ 10 ng/ml ein Vorteil für ORR (*odds ratio* [OR] = 2.21; 95%-CI = 1.24-4.00; P = 0.06 gegenüber CEA \leq 10 ng/ml: OR = 0.90; 95%-CI = 0.41-1.97; P = 0.85). Ebenfalls ließ sich dieser Behandlungsvorteil auch bzgl. ETS nach 6 Wochen Erstlinientherapie (OR = 3.92; 95%-CI = 2.06-7.65; P $<$ 0.0001) und DpR (-43,8% vs. -27.7%; P = 0.06) nachvollziehen, nicht jedoch für PFS (HR = 0.84; 95%-CI = 0.64-1.1; P = 0.21). Den differentiellen Einfluss von CEA auf OS in den beiden Behandlungsarmen der FIRE-3 Studie illustriert Abbildung 2.

Zusammenfassend konnte im vorliegenden Teilprojekt gezeigt werden, dass CEA sich unterschiedlich, je nach verwendeter zielgerichteter Medikation, auf OS sowie Tumoransprechen im Hinblick auf ORR, ETS und DpR auswirkte. Weiterhin konnte mit CEA ein potentieller prädiktiver Faktor zur Vorhersage eines etwaigen Behandlungsvorteils für FOLFIRI/Cet gegenüber FOLFIRI/Bev erarbeitet werden. Der nächste notwendige Schritt zur Evaluation von CEA als prädiktivem Faktor ist die prospektive Validierung im Rahmen einer klinischen Studie.

Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.
Originalabbildung siehe Referenz 23, Abbildung 2b.

Abbildung 2 Betrachtung des medianen Gesamtüberlebens (engl. *median overall survival*; OS) aller Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (*RAS*-WT) und vorhandenem CEA-Wert (engl. *carcinoembryonic antigen*) vor Therapiebeginn in den beiden Behandlungsarmen der FIRE-3 Studie (FOLFIRI plus bevacizumab [n=179] und FOLFIRI plus cetuximab [n=177]) als Funktion des logarithmierten CEA. (Abbildung aus ²³)

IV.3 Teilprojekt 3: Lokalisation und Entwicklung kolorektaler Metastasen im zeitlichen Verlauf

(Holch J.W. et al. Visceral Medicine 2017)

In diesem Teilprojekt galt es die Häufigkeit einzelner Metastasierungsmuster bei Patienten mit mKRK zu erheben sowie quantitativ die Entwicklung im zeitlichen Verlauf zu betrachten²⁰. Das übergeordnete Ziel für das Habilitationsprojekt war es, häufig wiederkehrende Metastasierungsmuster zu identifizieren. Deren prognostische und prädiktive Relevanz galt es in weiteren Teilprojekten zu untersuchen. Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung von 385 Patienten, die am Krebszentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München (CCC^{LMU}) zwischen 2007 und 2014 behandelt wurden, erfolgte eine systematische Auswertung aller vorhandener bildgebender Verfahren (insbesondere Computertomographie [CT] und Magnetresonanztomographie [MRT]). Es wurden Lokalisation und Anzahl der Metastasierungsorte dokumentiert. Hierbei konnte festgestellt werden, dass zu Beginn der Erkrankung im Mittel 1,4 Metastasierungsorte vorlagen und sich diese Anzahl über den Therapieverlauf auf 2,6 zur vierten Therapielinie hin erhöhte. Bezüglich Lokalisation der Metastasen ließ sich festhalten, dass die meisten Patienten initial mit einer Lebermetastasierung vorstellig wurden (Abbildung 3), wobei diese in knapp der Hälfte aller Patienten als alleiniger Metastasierungsort zur Darstellung kam (Abbildung 4). Diese größte Patientensubgruppe mit Leber-limitierter Erkrankung wurde im folgenden Teilprojekt näher beleuchtet. In Teilprojekt 6 lag der Fokus auf dem Vorhandensein distanter Lymphknotenmetastasen.

Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.
Originalabbildung siehe Referenz 20, Abbildung 1.

Abbildung 3 Lokalisation der Metastasen bei Erstdiagnose eines metastasierten kolorektalen Karzinoms in 385 Patienten des Krebszentrums München (CCC^{LMU}) im Zeitraum von 2007 - 2014.

Abkürzungen: LIV=Leber; PUL=Lunge; LN=distante Lymphknoten; PER=Peritoneum; OS=Knochen; CNS=zentrales Nervensystem. (Abbildung aus²⁰)

Abbildung aufgrund von
Urheberrechten entfernt.
Originalabbildung siehe
Referenz 20, Abbildung 2.

Abbildung 4 Venn-Diagramm zur kombinierten Darstellung der drei häufigsten Metastasierungsorte bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms in 385 Patienten des Krebszentrums München (CCC^{LMU}) im Zeitraum von 2007-2014.

Abkürzungen: LIV=Leber; PUL=Lunge; LN=distante Lymphknoten. (Abbildung aus²⁰)

IV.4 Teilprojekt 4: Die Relevanz der Leber-limitierten Erkrankung beim metastasierten kolorektalen Karzinom im Rahmen der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306)

(Holch J.W. et al. International Journal of Cancer 2017)

Patienten mit mKRK und rein hepatischer Metastasierung (engl. *liver-limited disease*; LLD) zeigen eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Metastektomie in kurativer Intention mit 5-Jahres-Überlebensraten bis 40%⁴⁸. Die prognostische und prädiktive Relevanz der nicht-resektablen LLD ist allerdings weniger gut untersucht. Entsprechend lag hierauf im folgenden Teilprojekt der Fokus²². Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der in Teilprojekt 2 beschriebenen FIRE-3 Studie mit 400 Patienten mit *RAS*-WT Tumor. Es konnten 133 Patienten (33.3%) mit LLD identifiziert werden. Wie in Abbildung 5 dargestellt, zeigte sich das mediane OS in Patienten mit LLD im Vergleich zu Patienten mit alleiniger extrahepatischer oder sowohl extrahepatischer Metastasierung und Lebermetastasen (non-LLD) signifikant länger (36.0 vs. 25.4 Monate; HR = 0.66; 95%-CI = 0.51-0.87; P = 0.002). Ebenfalls zeigte sich, wie in Abbildung 6 dargestellt, ein signifikant längeres PFS für Patienten mit LLD (12.2 vs. 9.9 Monate; HR = 0.74; 95%-CI = 0.59-0.92; P = 0.007). LLD konnte als unabhängiger prognostischer Parameter für OS in einem multivariaten Cox Regressionsmodell, in das auch die sekundäre Leberresektion als zeitabhängige Variable neben weiteren Prognoseparametern aufgenommen wurde, identifiziert werden (HR = 0.67; 95%-CI = 0.50-0.91; P = 0.01). Mithilfe eines Interaktionstests ließ sich feststellen, dass der beschriebene Vorteil von FOLFIRI/Cet über FOLFIRI/Bev in der *RAS*-WT Population der FIRE-3 Studie unabhängig von LLD im Hinblick auf OS, ORR, ETS und DpR war (P > 0.05).

Zusammenfassend konnte LLD als unabhängiger prognostischer Biomarker für das Gesamtüberleben von Patienten mit mKRK (*RAS*-WT) identifiziert werden. Der Einfluss auf OS zeigte sich hierbei unabhängig von einer etwaigen sekundären Resektion der Lebermetastasen nach Ansprechen auf eine Systemtherapie. Dies könnte darauf hinweisen, dass die nicht-resektable LLD eine günstigere Tumorbiologie widerspiegeln könnte, was sich durch ein verlängertes OS auch ohne sekundäre Resektion zeigt. Eine prädiktive Relevanz für einen differentiellen Therapievorteil für anti-VEGF oder anti-EGFR Antikörper in Kombination mit FOLFIRI ergab sich in den vorliegenden Analysen nicht.

Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.
Originalabbildung siehe Referenz 22, Abbildung 1a.

Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.
Originalabbildung siehe Referenz 22, Abbildung 1b.

Abbildung 5 Kaplan-Meier-Diagramm des Gesamtüberlebens (in Monaten) je nach Vorhandensein einer Leber-limitierten Erkrankung (engl. *liver-limited disease*; LLD) in 400 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (*RAS*-WT) der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306). (Abbildung aus ²²)

Abbildung 6 Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens (in Monaten) je nach Vorhandensein einer Leber-limitierten Erkrankung (engl. *liver-limited disease*; LLD) in 400 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (*RAS*-WT) der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306). (Abbildung aus ²²)

IV.5 Teilprojekt 5: Der prognostische Einfluss von radiographisch vergrößerten Lymphknoten in Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306)

(Hofmann F.O. & Holch J.W. et al. European Journal of Radiology 2018)

Der histopathologische Nachweis lokoregionärer Lymphknotenmetastasen für Patienten mit frühem KRK unterscheidet Stadium II von Stadium III gemäß UICC (engl. *Union for International Cancer Control*). Dieser sogenannte Nodalstatus hat neben prognostischer Relevanz auch eine prädiktive Relevanz für einen Behandlungsvorteil einer adjuvanten Chemotherapie nach onkologischer Tumorresektion. Neben der prognostischen Relevanz für das frühe KRK weisen mehrere Arbeiten auch einen Einfluss lokoregionärer und distanter Lymphknotenmetastasen auf OS für das KRK im metastasierten Stadium IV nach UICC aus^{2,3,33}. Zumeist erfolgt hier die initiale Ausbreitungsdiagnostik mittels Schnittbildgebung wie der CT ohne zusätzliche histopathologische Untersuchung vergrößerter Lymphknoten. Eine gemäß den RECIST-Kriterien (engl. *response evaluation criteria in solid tumors*) als suspekt zu wertende Lymphknotenvergrößerung $\geq 10\text{mm}$ in der kurzen Achse kann, insbesondere nach vorangegangener Operation, jedoch auch reaktiv vorliegen. Im vorliegenden Teilprojekt galt es die prognostische Relevanz von vergrößerten Lymphknoten in der Ausgangsbildgebung mittels CT unabhängig von einer histologischen Sicherung zu untersuchen¹⁹. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der in Teilprojekt 2 beschriebenen FIRE-3 Studie anhand 339 Patienten mit *RAS*-WT Tumor und zentral vorhandener CT-Bildgebung vor Therapiebeginn.

Für Patienten mit Vorhandensein vergrößerter Lymphknoten gemäß RECIST Version 1.1 in der Ausgangsbildgebung zeigte sich ein medianes OS von 21.7 Monaten (Abbildung 7). Bei fehlendem Nachweis vergrößerter Lymphknoten $\geq 10\text{mm}$ betrug dieses hingegen 33.2 Monate (HR = 1.61; 95%-CI = 1.23-2.09; P < 0.001). Wie in Abbildung 8 dargestellt, unterschied sich in beiden Subgruppen auch das mediane PFS, wenngleich trendsignifikant (9.9 vs. 11.1 Monate; HR = 1.23; 95%-CI = 0.98-1.54; P = 0.072). Bei der Betrachtung weiterer Metastasierungsorte sowie potentiell prognostischer Parameter stellte sich das Vorhandensein einer radiographisch erfassten Lymphknotenvergrößerung als unabhängiger Prognoseparameter für OS im multivariaten Cox Regressionsmodell dar (HR = 1.37; 95%-CI = 1.02-1.83; P = 0.036). Dieser Effekt war auch unabhängig vom jeweiligen Behandlungsarm der FIRE-3 Studie.

Zusammenfassend konnte im vorliegenden Teilprojekt das Vorhandensein einer gemäß RECIST 1.1 suspekten Lymphknotenvergrößerung in der CT-Bildgebung vor Einleitung einer Systemtherapie als unabhängiger Prognosefaktor für OS identifiziert werden. Die aktuelle 8.

Auflage der TNM-Klassifikation der UICC zur Stadieneinteilung des KRK berücksichtigt unter prognostischen Gesichtspunkten im Stadium IV bisher das Vorhandensein eines einzelnen Metastasierungsortes (Stadium IVa), mehrerer Metastasierungsorte (Stadium IVb) sowie das Vorhandensein einer Peritonealkarzinose (IVc). Eine Ergänzung um vermutete Lymphknotenmetastasen erscheint in Anbetracht des präsentierten Teilprojekts sinnvoll und sollte in weiterführenden Studien überprüft werden.

Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.
Originalabbildung siehe Referenz 19, Abbildung 2a.

Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.
Originalabbildung siehe Referenz 19, Abbildung 2b.

Abbildung 7 Kaplan-Meier-Diagramm des Gesamtüberlebens (in Monaten) je nach Vorhandensein vergrößerter Lymphknoten $\geq 10\text{mm}$ (gemessen in kurzer Achse) in der Ausgangsbildgebung mittels Computertomographie (CT) vor Therapieeinleitung im Rahmen der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306). Untersucht wurden 339 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (*RAS*-WT) und zentral vorhandener CT-Bildgebung. (Abbildung aus ¹⁹)

Abbildung 8 Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens (in Monaten) je nach Vorhandensein vergrößerter Lymphknoten $\geq 10\text{mm}$ (gemessen in kurzer Achse) in der Ausgangsbildgebung mittels Computertomographie (CT) vor Therapieeinleitung im Rahmen der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306). Untersucht wurden 339 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (*RAS*-WT) und zentral vorhandener CT-Bildgebung. (Abbildung aus ¹⁹)

IV.6 Teilprojekt 6: Der Zusammenhang der Hauttoxizität unter einer Therapie mit Cetuximab sowie der frühen Tumorschrumpfung in Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306)

(Holch J.W. et al. Annals of Oncology 2019)

Eine typische Nebenwirkung von Medikamenten wie Cetuximab, die gegen den EGFR gerichtet sind, stellt ein makulopapulöses Exanthem dar, welches sich zumeist Akne-artige manifestiert⁴⁰. Mehrere Studien zeigten eine Korrelation zwischen Auftreten und Ausprägung dieser Hauttoxizität und einem Behandlungserfolg durch die entsprechende anti-EGFR Medikation^{39,45}. Im vorliegenden Teilprojekt ging es um die Untersuchung der prädiktiven sowie prognostischen Relevanz der Cetuximab-induzierten Hauttoxizität (engl. *cetuximab-induced skin toxicity*; Cet-ST)²¹. Hierbei wurde mit der frühen Tumorschrumpfung (ETS) ein potentieller Surrogatparameter für OS berücksichtigt und der Zusammenhang zwischen Cet-ST und ETS herausgearbeitet. Beide Parameter wurden nach drei Zyklen à zwei Wochen einer Therapie mit FOLFIRI/Cet innerhalb der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306) retrospektiv erhoben. Hierbei wurden 186 Patienten mit *RAS*-WT Tumor berücksichtigt, die mindestens drei Zyklen Therapie erhalten hatten. Als Vergleich dienten 190 Patienten mit *RAS*-WT Tumor unter Behandlung mit mindestens drei Zyklen FOLFIRI/Bev gleicher Dauer. Ein signifikanter Behandlungsvorteil für FOLFIRI/Cet über FOLFIRI/Bev im Hinblick auf OS zeigte sich nur für Patienten mit mindestens einer Cet-ST von Grad 2-3 (41.0 vs. 26.6 Monate; HR = 0.73; 95%-CI = 0.61-0.87; P < 0.001) gegenüber Cet-ST Grad 0-1 (HR = 0.90; 95%-CI = 0.67-1.20; P = 0.48). Im Hinblick auf die prognostische Relevanz zeigte sich, dass Cet-ST Grad 2-3 (n=75; 41.4 %) verglichen mit Cet-ST Grad 0-1 (n=106; 58.6 %) mit einem verlängerten OS assoziiert war (41.0 vs. 26.3 Monate; HR = 0.62; 95%-CI 0.42-0.91; P = 0.014). In einem multivariaten Cox Regressionsmodell, welches u.a. die PTS (vgl. Teilprojekt 1) sowie LLD (vgl. Teilprojekt 4) berücksichtigte, zeigte sich sowohl CET-ST (HR = 0.66; 95%-CI = 0.50-0.87; P = 0.003) als auch ETS (HR = 0.55; 95%-CI = 0.41-0.74; P < 0.0001) als unabhängige und prognostische Biomarker für OS. Patienten ohne Cet-ST \geq Grad 2 und ETS stellten hierbei eine Patientensubgruppe mit äußerst schlechter Prognose dar (medianes OS 15.1 Monate). Zusammenfassend zeigte sich für Cet-ST eine prädiktive Relevanz für die Vorhersage eines Behandlungserfolges einer Therapie mit FOLFIRI/Cet über FOLFIRI/Bev nach drei Therapiezyklen. Im Hinblick auf die prognostische Relevanz ließ sich feststellen, dass sich Cet-ST und ETS beide als unabhängige und vergleichbar relevante Biomarker für OS darstellten. Auf Grundlage der vorliegenden Analysen lässt sich postulieren, dass eine

gemeinsame Berücksichtigung von Parametern, die unter Therapie erhoben werden (engl. *on-treatment*) sinnvoll erscheint. Dies wurde anhand der gemeinsamen Betrachtung von Cet-ST und ETS gezeigt, was zu einer Optimierung der Behandlung durch frühe Vorhersage eines Behandlungserfolgs beitragen könnte.

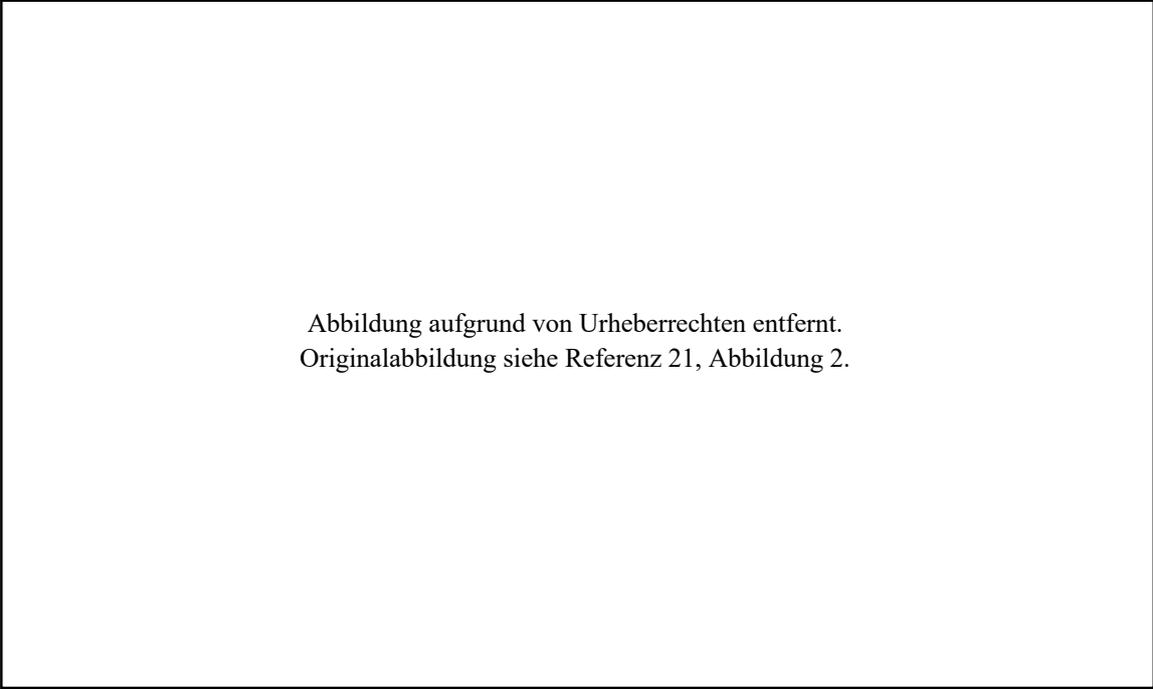


Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.
Originalabbildung siehe Referenz 21, Abbildung 2.

Abbildung 9 Kaplan-Meier-Diagramm des Gesamtüberlebens (in Monaten) je nach Ausprägung einer Cetuximab-induzierten Hauttoxizität (engl. *cetuximab-induced skin toxicity*, Cet-ST) sowie der frühen Tumorschrumpfung (engl. *early tumour shrinkage*; ETS). Berücksichtigt wurden 186 Patienten unter Therapie mit FOLFIRI und Cetuximab der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306), die mindestens drei Therapiezyklen erhalten hatten (Abbildung aus ²¹).

IV.7 Teilprojekt 7: Charakterisierung der frühen Tumorschrumpfung sowie der Tiefe des Ansprechens im Hinblick auf Größe und Lokalisation kolorektaler Metastasen

(Froelich M.F., ..., Holch J.W., Clinical Colorectal Cancer 2020)

Das vorliegende Teilprojekt beschäftigt sich mit einer weitergehenden Charakterisierung der frühen Tumorschrumpfung nach 6 Wochen Systemtherapie (ETS) und der Tiefe des Ansprechens (DpR). Hierbei wurden 395 Patienten mit *KRAS*-WT Tumor und zentral vorhandener CT-Bildgebung unter Therapie im Rahmen der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306) berücksichtigt. ETS und DpR wurden im Rahmen einer zentralen radiologischen Auswertung von zwei Radiologen voneinander unabhängig und jeweils verblindet für weitere Informationen erhoben. Zunächst wurden ETS und DpR getrennt für Metastasen der häufigsten Metastasierungsorte (vgl. Teilprojekt 3) sowie je nach Größe der zugrundeliegenden Metastasen untersucht. Es zeigte sich, dass sich bei Betrachtung von ETS als kontinuierlichem Parameter die Tumorschrumpfung signifikant zwischen den Metastasierungsorten unterschied (Abbildung 10): Lunge 20%, Leber 23% und Lymphknoten 30%. Weiterhin zeigte sich bzgl. DpR ein signifikanter Unterschied: Lunge -32%, Leber -44% und Lymphknoten -50% (alle $P < 0.001$). Im Weiteren erfolgte eine multivariate Cox Regressionsanalyse mit Adjustierung für die einzelnen Metastasierungsorte, der Metastasengröße, potentiell prognostischen Faktoren sowie multiplen Testens. Es ließ sich zeigen, dass Lungenmetastasen mit geringeren Werten für DpR assoziiert waren ($P = 0.021$), Lebermetastasen hingegen eine signifikant vorteilhaftere DpR aufwiesen ($P = 0.024$). Weiterhin tendierten größere Metastasen zu einer höheren ETS, wohingegen kleinere Metastasen mit größerer DpR korrelierten.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass ETS und DpR sowohl in Beziehung mit dem jeweiligen Metastasierungsort als auch mit der Metastasengröße stehen. Diese Assoziationen könnten dabei hilfreich sein, die Vorhersagekraft von ETS und DpR im Hinblick auf OS zu erhöhen. Als Beispiel sei hierbei ein organspezifischer Schwellenwert bei der Dichotomisierung von ETS genannt, um ein optimiertes Patientenmanagement hieran zu untersuchen.

Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.
Originalabbildung siehe Froelich M.F. et al,
Clinical Colorectal Cancer (akzeptiert 2020),
Abbildung 1b.

Abbildung 10

Prozentuale Darstellung der Veränderung des längsten Durchmessers gemäß RECIST 1.1 der jeweils untersuchten Metastase (P: Lunge; H: Leber; LN: Lymphknoten) über die Zeit unter Erstlinienbehandlung. Untersucht wurden 395 Patienten der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306) mit *KRAS*-WT Tumor und zentral vorhandener CT-Bildgebung. (Abbildung aus Froelich M.F. et al. akzeptiert bei Clinical Colorectal Cancer, 2020)

Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.
Originalabbildung siehe Froelich M.F. et al,
Clinical Colorectal Cancer (akzeptiert 2020),
Abbildung 2.

Abbildung 11

Prozentuale Darstellung der Veränderung des längsten Durchmessers gemäß RECIST 1.1 von Metastasen größer und kleiner als der Median über die Zeit unter Erstlinienbehandlung. Untersucht wurden 395 Patienten der FIRE-3 Studie (AIO KRK-0306) mit *KRAS*-WT Tumor und zentral vorhandener CT-Bildgebung. (Abbildung aus Froelich M.F. et al. akzeptiert bei Clinical Colorectal Cancer, 2020)

IV.8 Teilprojekt 8: Genetische Polymorphismen als prädiktive Faktoren für Nebenwirkungen und Wirksamkeit einer perioperativen Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs sowie Magens

(Schulz C., ..., Holch J.W. & Stintzing S., Translational Cancer Research, 2018)

Im Gegensatz zu den vorherigen Teilprojekten mit Analyse von klinischen, laborchemischen und radiologischen Faktoren stand in der nun folgenden Arbeit die Analyse von molekularpathologisch untersuchten Faktoren im Vordergrund. Ausgewählt wurden hierbei genetische Polymorphismen (engl. *single nucleotide polymorphisms*; SNPs) in Genen der Metabolisierung von 5-FU und Oxaliplatin sowie der DNS-Reparatur. Auf Grundlage entsprechender Vorarbeiten gehörte zu den untersuchten Genen der Metabolisierung von Fluorouracil und Oxaliplatin die Thymidilatsynthetase (TS), die 5-Methyltetrahydrofolat-Homocysteine-Methyltransferase (MTR) sowie die Orotat-Phosphoribosyl-Transferase (OPRT)^{13,28,31,32,57,59}. Mit ERCC1/2 (engl. *excision repair cross-complementation group 1/2*) wurden schließlich Enzyme insbesondere der Nukleotidexzision im Rahmen der DNS-Reparatur untersucht^{52,59}. Es galt prädiktive Faktoren für Nebenwirkungen der Chemotherapie als auch für deren Wirksamkeit zu finden. Die Untersuchungen erfolgten anhand von 48 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs (AEG) oder Magens, die neoadjuvant im Rahmen der NeoFLOT-Studie mit insgesamt 6 Zyklen 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT) vor einer folgenden Tumorresektion behandelt wurden. Im Rahmen der vorliegenden Habilitationsarbeit galten diese Untersuchungen vorbereitend für weiterführende Analysen von genetischen Polymorphismen in einer eigenen Studie von Patienten mit mKRR, die derzeit andauernd sind.

In vorherigen Arbeiten konnte sowohl für AEG und Magentumore als auch kolorektale Karzinome bereits eine Assoziation von genetischen Polymorphismen in den o.g. Genen und Nebenwirkungen sowie Wirksamkeit beobachtet werden^{13,14,27,29,55}. Allerdings konnte dies nicht in allen Studien bestätigt werden, was im Kontext unterschiedlicher Chemotherapien sowie ethnischer Unterschiede diskutiert wurde^{14,36,58}. Entsprechend erfolgten die aktuellen Analysen auf Grundlage der Phase-II Studie NeoFLOT⁴³, welche uniform die derzeitige Standardchemotherapie FLOT in neoadjuvanter Intention verwendete.

Es konnte gezeigt werden, dass Polymorphismen sowohl in *ERCC1* und *ERCC2* signifikant mit Hämatotoxizität unter FLOT assoziiert scheinen. So ließ sich im Hinblick auf *ERCC-2* eine Assoziation zwischen rs1799793 und einer Thrombozytopenie Grad 3 ($P = 0.04$) sowie rs13181 und einer Leukozytopenie Grad 3 ($P = 0.03$) festhalten. Rs11615 in *ERCC-1* zeigte hingegen

prädiktive Eigenschaften für das Auftreten sowohl einer entsprechenden Leukozytopenie ($P = 0.04$) als auch Thrombozytopenie ($P = 0.008$). Rs1805087 im Gen für MTR zeigte eine Assoziation mit Auftreten einer Anämie unter Therapie ($P = 0.04$) als auch Diarrhoe ($P = 0.004$). Im Hinblick auf die Prädiktion der Wirksamkeit von 6 Zyklen neoadjuvanten FLOT zeigte sich eine höhere ORR ($P = 0.004$) sowie höhere Rate an pathologisch kompletter Remission ($P = 0.006$) in Patienten mit Nachweis von rs1801019 innerhalb von *OPRT*. Im Trend zeigte sich weiterhin bei diesen Patienten ein verlängertes PFS ($P = 0.13$) sowie OS ($P = 0.16$) (Abbildung 12).

Zusammenfassend lässt sich eine signifikante Assoziation von genetischen Polymorphismen der Gene *ERCCI/2*, *MTR* und *TS* im Hinblick auf Nebenwirkungen unter neoadjuvanter Chemotherapie mit FLOT zeigen. Weiterhin könnte rs1801019 innerhalb des Gens für die *OPRT* ein Prädiktor für Tumoransprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie sein. In nun geplanten Analysen werden diese Erkenntnisse in Patienten mit mKRK unter palliativer Chemotherapie untersucht.

Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.
Originalabbildung siehe Referenz 44, Abbildung 2a

Abbildung aufgrund von Urheberrechten entfernt.
Originalabbildung siehe Referenz 44, Abbildung 2b

Abbildung 12

Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens (A) sowie Gesamtüberlebens (B) je nach Polymorphismus rs1801019 innerhalb des Orotat-Phosphoribosyl-Transferase-Gens (*OPRT*). Berücksichtigt wurden 46 Patienten unter neoadjuvanter Chemotherapie mit FLOT innerhalb der NeoFLOT-Studie (Abbildung aus ⁴⁴).

V. Zusammenfassung und Ausblick

Im vorliegenden Habilitationsprojekt konnten mehrere prognostische und prädiktive Faktoren in der Behandlung des mKRR herausgearbeitet sowie weitergehend charakterisiert werden. Diese Ergebnisse konnten bereits teilweise zur Optimierung der Behandlungsführung in nationalen und internationalen Leitlinien beitragen (vgl. Kapitel III.1). Weitere Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bieten eine wissenschaftliche Rationale für innovative zukünftige Studienkonzepte. Als Beispiel sei hier eine mögliche prospektive klinische Studie genannt, die eine Therapieintensivierung (z.B. FOLFOXIRI plus Bevacizumab) in Patienten mit mKRR (*RAS*-WT) untersucht, die auf eine Therapie mit drei Zyklen FOLFIRI plus Cetuximab keine Cet-ST und ETS zeigten (vgl. Kapitel III.6). Anhand dieses Teilprojekts konnte auch illustriert werden, dass eine kombinierte Betrachtung mehrerer Biomarker die Genauigkeit einer Prognoseabschätzung erhöhen könnte. In einem weiterführenden Projekt wird derzeit die kombinierte Evaluation mehrerer Biomarker, u.a. auch jene der vorliegenden Arbeit, im Hinblick auf eine optimierte Vorhersagekraft untersucht.

Ein weiterer Fokus des vorliegenden Habilitationsprojekts lag auf der Untersuchung von innovativen Biomarkern auf Grundlage radiologischer Bildgebung, insbesondere der Computertomographie. Stützte sich die Evaluation dieser Parameter noch überwiegend auf eine Längen- und Volumenbetrachtungen (insbesondere im Hinblick auf ETS und DpR), so konnte in eigenen und weiteren Arbeiten bereits ein Mehrwert durch Texturanalyse der radiologischen Bildgebung gezeigt werden^{9,11,26,38}. Dieser Ansatz erfährt zunehmend Beachtung unter dem Portemanteau *Radiomics* (aus engl. *radiology* und *genomics*). In einer interdisziplinären Arbeitsgruppe unter Beteiligung der Klinik und Poliklinik für Radiologie (Klinikum der Universität München, Direktor Prof. Dr. J. Ricke) ist zukünftig geplant, diese Herangehensweise auf Grundlage eigener Vorarbeiten retrospektiv sowie prospektiv weiter zu untersuchen. Hierbei ist weiterhin eine enge Kooperation mit dem Institut für Pathologie (Klinikum der Universität München, Direktor Prof. Dr. T. Kirchner) geplant, um bildmorphologische Parameter sowie molekularpathologische Biomarker (vgl. Kapitel III.8) ergänzend betrachten zu können (engl. *Radiogenomics*).

VI. Abkürzungsverzeichnis

5-FU	Fluorouracil
95%-CI	95%-Konfidenzintervall
AIO	Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie
AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
Bev	Bevacizumab
BRAF	engl. v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
CEA	engl. <i>carcinoembryonic antigen</i>
Cet	Cetuximab
Cet-ST	engl. <i>cetuximab-induced skin toxicity</i>
CNS	engl. central nervous system
CT	Computertomographie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DpR	engl. <i>depth of response</i>
EGFR	engl. <i>epithelial growth factor receptor</i>
ERCC1/2	engl. <i>excision repair cross-complementation group 1/2</i>
ETS	engl. <i>early tumour shrinkage</i>
FE	engl. <i>fixed-effects</i>
FLOT	5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel
FOLFIRI	Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan
FOLFIRI/Bev	FOLFIRI plus Bevacizumab
FOLFIRI/Cet	FOLFIRI plus Cetuximab
FOLFOX	Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin, Irinotecan
HR	engl. <i>hazard ratio</i>
KRAS-WT	KRAS-Wildtyp
LIV	Leber
LLD	engl. <i>liver-limited disease</i>
LN	Lymphknoten
mKRK	metastasiertes kolorektales Karzinom
MTR	5-Methyltetrahydrofolat-Homocysteine-Methyltransferase
OPRT	Orotat-Phosphoribosyl-Transferase
ORR	engl. <i>objective response rate</i>
OR	engl. <i>odds ratio</i>
OSS	Knochen
OS	engl. <i>overall survival</i>
SNPs	engl. <i>single nucleotide polymorphisms</i>
TS	Thymidilatsynthetase
PER	Peritoneum
PFS	engl. <i>progression-free survival</i>
PTS	engl. <i>primary tumour sidedness</i>
PUL	Lunge
RAF	engl. rapidly growing fibrosarcoma type B

RAS	engl. <i>rat sarcoma virus oncogene</i>
RAS-WT	RAS-Wildtyp
RE	engl. <i>random-effects</i>
RECIST	engl. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>
UICC	engl. <i>Union for International Cancer Control</i>
VEGF	engl. <i>vascular endothelial growth factor</i>
Wildtyp	WT

VII. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1 Forest-Diagramm des Risikoquotienten für das Gesamtüberleben mit 95%-Konfidenzintervall im Vergleich anti-EGFR und anti-VEGF Therapie je nach Primärtumorlokalisation in einer metaanalytischen Betrachtung.

Abbildung 2 Darstellung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des CEA-Wertes zu Therapiebeginn für die beiden Behandlungsarme der FIRE-3 Studie

Abbildung 3 Darstellung der Verteilung der Metastasenlokalisation in einer Kohorte von 385 Patienten, die im Zeitraum zwischen 2007-2014 am Krebszentrum München (CCC^{LMU}) behandelt wurden.

Abbildung 4 Venn-Diagramm zur kombinierten Darstellung der drei häufigsten Metastasierungsorte bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms in 385 Patienten des Krebszentrums München (CCC^{LMU}) im Zeitraum von 2007-2014.

Abbildung 5 Kaplan-Meier-Diagramm des Gesamtüberlebens je nach Vorhandensein einer Leber-limitierten Erkrankung in 400 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (*RAS*-WT) der FIRE-3 Studie

Abbildung 6 Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens je nach Vorhandensein einer Leber-limitierten Erkrankung in 400 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (*RAS*-WT) der FIRE-3 Studie

Abbildung 7 Kaplan-Meier-Diagramm des Gesamtüberlebens je nach Vorhandensein vergrößerter Lymphknoten $\geq 10\text{mm}$ in der Ausgangsbildgebung mittels Computertomographie vor Therapieeinleitung in 339 Patienten (*RAS*-WT) der FIRE-3 Studie

Abbildung 8 Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens je nach Vorhandensein vergrößerter Lymphknoten $\geq 10\text{mm}$ in der Ausgangsbildgebung mittels Computertomographie vor Therapieeinleitung in 339 Patienten (*RAS*-WT) der FIRE-3 Studie

Abbildung 9 Kaplan-Meier-Diagramm des Gesamtüberlebens je nach Ausprägung einer Cetuximab-induzierten Hauttoxizität sowie der frühen Tumorschrumpfung in 186 Patienten unter Therapie mit mindestens 3 Zyklen FOLFIRI und Cetuximab der FIRE-3 Studie

Abbildung 10 Prozentuale Darstellung der Veränderung des längsten Durchmessers gemäß RECIST 1.1 von Lungen-, Lymphknoten- und Lebermetastasen über die Zeit unter Erstlinienbehandlung in 395 Patienten (*KRAS*-WT) der FIRE-3 Studie.

Abbildung 11 Prozentuale Darstellung der Veränderung des längsten Durchmessers gemäß RECIST 1.1 von Metastasen größer und kleiner als der Median über die Zeit unter Erstlinienbehandlung in 395 Patienten (*KRAS*-WT) der FIRE-3 Studie.

Abbildung 12 Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens (A) sowie Gesamtüberlebens (B) je nach Polymorphismus rs1801019 innerhalb des Orotat-Phosphoribosyl-Transferase-Gens in 46 Patienten unter neoadjuvanter Chemotherapie mit FLOT innerhalb der NeoFLOT-Studie.

VIII. Literaturverzeichnis

1. AWMF Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>. (zuletzt abgerufen 21.06.2020)
2. Ahmed S, Leis A, Chandra-Kanthan S, et al. Regional Lymph Nodes Status and Ratio of Metastatic to Examined Lymph Nodes Correlate with Survival in Stage IV Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(7):2287-2294.
3. Assersohn L, Norman A, Cunningham D, Benepal T, Ross PJ, Oates J. Influence of metastatic site as an additional predictor for response and outcome in advanced colorectal carcinoma. *Br J Cancer.* 1999;79(11-12):1800-1805.
4. Boisen MK, Johansen JS, Dehlendorff C, et al. Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(10):2554-2559.
5. Brulé SY, Jonker DJ, Karapetis CS, et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer.* 2015;51(11):1405-1414.
6. Chen KH, Shao YY, Chen HM, et al. Primary tumor site is a useful predictor of cetuximab efficacy in the third-line or salvage treatment of KRAS wild-type (exon 2 non-mutant) metastatic colorectal cancer: a nationwide cohort study. *BMC Cancer.* 2016;16:327.
7. Cicero G, De Luca R, Dieli F. Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther.* 2018;11:3059-3063.
8. Dirican A, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, et al. Impact of pre-angiogenic factors on the treatment effect of bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer. *Med Oncol.* 2014;31(4):905.
9. Dohan A, Gallix B, Guiu B, et al. Early evaluation using a radiomic signature of unresectable hepatic metastases to predict outcome in patients with colorectal cancer treated with FOLFIRI and bevacizumab. *Gut.* 2019.
10. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023-1034.

11. Froelich MF, Heinemann V, Sommer WH, et al. CT attenuation of liver metastases before targeted therapy is a prognostic factor of overall survival in colorectal cancer patients. Results from the randomised, open-label FIRE-3/AIO KRK0306 trial. *Eur Radiol.* 2018;28(12):5284-5292.
12. Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clin Cancer Res.* 2013;19(1):225-235.
13. Goekkurt E, Al-Batran SE, Mogck U, et al. Pharmacogenetic analyses of hematotoxicity in advanced gastric cancer patients receiving biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT): a translational study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Ann Oncol.* 2009;20(3):481-485.
14. Goekkurt E, Hoehn S, Wolschke C, et al. Polymorphisms of glutathione S-transferases (GST) and thymidylate synthase (TS)--novel predictors for response and survival in gastric cancer patients. *Br J Cancer.* 2006;94(2):281-286.
15. Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, et al. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107. *J Clin Oncol.* 2008;26(2):183-189.
16. Heinemann V, Rivera F, O'Neil BH, et al. A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2016;67:11-20.
17. Heinemann V, Stintzing S, Modest DP, Giessen-Jung C, Michl M, Mansmann UR. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer.* 2015;51(14):1927-1936.
18. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1065-1075.
19. Hofmann FO, Holch JW, Heinemann V, et al. Prognostic value of radiologically enlarged lymph nodes in patients with metastatic colorectal cancer: Subgroup findings of the randomized, open-label FIRE-3/AIO KRK0306 trial. *Eur J Radiol.* 2018;100:124-129.
20. Holch JW, Demmer M, Lamersdorf C, et al. Pattern and Dynamics of Distant Metastases in Metastatic Colorectal Cancer. *Visc Med.* 2017;33(1):70-75.

21. Holch JW, Held S, Stintzing S, et al. Relation of cetuximab-induced skin toxicity and early tumor shrinkage in metastatic colorectal cancer patients: results of the randomized phase 3 trial FIRE-3 (AIO KRK0306). *Ann Oncol*. 2020;31(1):72-78.
22. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al. Relevance of liver-limited disease in metastatic colorectal cancer: Subgroup findings of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial. *Int J Cancer*. 2018;142(5):1047-1055.
23. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al. Relevance of baseline carcinoembryonic antigen for first-line treatment against metastatic colorectal cancer with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab (FIRE-3 trial). *Eur J Cancer*. 2019;106:115-125.
24. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017;70:87-98.
25. Jürgensmeier JM, Schmoll HJ, Robertson JD, et al. Prognostic and predictive value of VEGF, sVEGFR-2 and CEA in mCRC studies comparing cediranib, bevacizumab and chemotherapy. *Br J Cancer*. 2013;108(6):1316-1323.
26. Katzmann A, Mühlberg A, Schling M, et al. Computed Tomography Image-Based Deep Survival Regression for Metastatic Colorectal Cancer Using a Non-proportional Hazards Model. In: Rekik I, ed. *Predictive Intelligence in Medicine*. Springer International Publishing; 2019.
27. Li Y, Liu Z, Liu H, et al. ERCC1 and ERCC2 variants predict survival in gastric cancer patients. *PLoS One*. 2013;8(9):e71994.
28. Li Z, Xing X, Shan F, et al. ABCC2-24C > T polymorphism is associated with the response to platinum/5-Fu-based neoadjuvant chemotherapy and better clinical outcomes in advanced gastric cancer patients. *Oncotarget*. 2016;7(34):55449-55457.
29. Liu R, Zhao X, Liu X, et al. Influences of ERCC1, ERCC2, XRCC1, GSTP1, GSTT1, and MTHFR polymorphisms on clinical outcomes in gastric cancer patients treated with EOF chemotherapy. *Tumour Biol*. 2016;37(2):1753-1762.
30. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1609-1618.
31. Lu JW, Gao CM, Wu JZ, Cao HX, Tajima K, Feng JF. Polymorphism in the 3'-untranslated region of the thymidylate synthase gene and sensitivity of stomach cancer to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *J Hum Genet*. 2006;51(3):155-160.

32. Mandola MV, Stoehmacher J, Muller-Weeks S, et al. A novel single nucleotide polymorphism within the 5' tandem repeat polymorphism of the thymidylate synthase gene abolishes USF-1 binding and alters transcriptional activity. *Cancer Res.* 2003;63(11):2898-2904.
33. Merkel S, Weber K, Croner RS, et al. Distant metastases in colorectal carcinoma: A proposal for a new M1 subclassification. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(9):1337-1342.
34. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271-289.
35. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1995-2001.
36. Mo J, Luo M, Cui J, Zhou S. Prognostic value of ERCC1 and ERCC2 gene polymorphisms in patients with gastric cancer receiving platinum-based chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(11):15065-15071.
37. Modest DP, Schulz C, von Weikersthal LF, et al. Outcome of patients with metastatic colorectal cancer depends on the primary tumor site (midgut vs. hindgut): analysis of the FIRE1-trial (FuFIRI or mIROX as first-line treatment). *Anticancer Drugs.* 2014;25(2):212-218.
38. Mühlberg A, Katzmann A, Heinemann V, et al. The Technome - A Predictive Internal Calibration Approach for Quantitative Imaging Biomarker Research. *Sci Rep.* 2020;10(1):1103.
39. Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Target Oncol.* 2013;8(3):173-181.
40. Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, et al. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist.* 2011;16(2):228-238.
41. Prager GW, Braemswig KH, Martel A, et al. Baseline carcinoembryonic antigen (CEA) serum levels predict bevacizumab-based treatment response in metastatic colorectal cancer. *Cancer Sci.* 2014;105(8):996-1001.
42. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2479-2516.

43. Schulz C, Kullmann F, Kunzmann V, et al. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma—Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int J Cancer*. 2015;137(3):678-685.
44. Schulz C, Zhang W, Lenz H-J, et al. Germline polymorphisms (SNPs) to predict toxicity and efficacy in FLOT-treated patients with locally advanced gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma—data from the NeoFLOT study. *Translational Cancer Research*. 2018;7(6):1393-1405.
45. Stintzing S, Kapaun C, Laubender RP, et al. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int J Cancer*. 2013;132(1):236-245.
46. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1426-1434.
47. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):194-201.
48. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007;25(29):4575-4580.
49. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
50. Venook AP, Tabernero J. Progression-free survival: helpful biomarker or clinically meaningless end point? *J Clin Oncol*. 2015;33(1):4-6.
51. Wang F, Bai L, Liu TS, et al. Right-sided colon cancer and left-sided colorectal cancers respond differently to cetuximab. *Chin J Cancer*. 2015;34(9):384-393.
52. Xu J, Ma J, Zong HT, Wang SY, Zhou JW. Pharmacogenetic role of XRCC1 polymorphisms on the clinical outcome of gastric cancer patients with platinum-based chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2014;13(1):1438-1446.
53. Yamauchi M, Lochhead P, Morikawa T, et al. Colorectal cancer: a tale of two sides or a continuum? *Gut*. 2012;61(6):794-797.

54. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut*. 2012;61(6):847-854.
55. Yin M, Yan J, Martinez-Balibrea E, et al. ERCC1 and ERCC2 polymorphisms predict clinical outcomes of oxaliplatin-based chemotherapies in gastric and colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2011;17(6):1632-1640.
56. Yoshino T, Obermannová R, Bodoky G, et al. Baseline carcinoembryonic antigen as a predictive factor of ramucirumab efficacy in RAISE, a second-line metastatic colorectal carcinoma phase III trial. *Eur J Cancer*. 2017;78:61-69.
57. Zhao T, Xu Z, Gu D, et al. The effects of genomic polymorphisms in one-carbon metabolism pathways on survival of gastric cancer patients received fluorouracil-based adjuvant therapy. *Sci Rep*. 2016;6:28019.
58. Zheng DL, Tang GD, Chen YN, Zhang T, Qin MB. Genetic variability of ERCC1 and ERCC2 genes involved in the nucleotide excision repair pathway influences the treatment outcome of gastric cancer. *Genet Mol Res*. 2016;15(2).
59. Zhou J, Liu ZY, Li CB, et al. Genetic polymorphisms of DNA repair pathways influence the response to chemotherapy and overall survival of gastric cancer. *Tumour Biol*. 2015;36(4):3017-3023.

IX. Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt, dem Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München, für die kontinuierliche und verlässliche Unterstützung sowie die Möglichkeit in einem sehr angenehmen Arbeitsumfeld wissenschaftliche Tätigkeit und klinische Ausbildung kombinieren zu können. Herrn Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt danke ich auch für die konstruktive und zielstrebige Betreuung als Vorsitzender des Fachmentorats. Besonderer Dank gebührt meinem Arbeitsgruppenleiter Herrn Prof. Dr. Volker Heinemann für die Möglichkeit, an spannenden wissenschaftlichen Projekten teilhaben zu dürfen. Außerdem möchte ich ihm für die großartige persönliche Unterstützung während meiner klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung sowie bei der Erstellung dieser Arbeit danken.

Herrn Prof. Dr. Volker Heinemann und Herrn Privatdozent Dr. Wolfgang Kunz danke ich herzlich für die Betreuung innerhalb des Fachmentorats. Vor allem aber möchte ich den Patientinnen und Patienten sowie ihren Angehörigen für die Teilnahme an klinischen Studien und wissenschaftlichen Projekten danken. Ohne ihren Beitrag wäre kein Fortschritt auf dem Gebiet der klinischen Krebsforschung möglich.

Persönlich gilt mein ganz besonderer Dank meiner Ehefrau Julia, meinen Schwiegereltern Gusti und Wolfgang sowie meinen Kindern Vinzent, Veronika und Xaver für ihre großartige persönliche Unterstützung und das immer vorhandenen Verständnis in arbeitsintensiven Phasen.

X. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst wurde und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht wurde
- mir bisher kein akademischer Grad entzogen wurde und kein Verfahren gegen mich anhängig ist, welches die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben konnte
- ich noch kein Habilitationsverfahren im gleichen Fach erfolglos beendet habe.

München, den 03.05.2021

Dr. med. Julian W. Holch

XI. Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor (kumulativer Journal Impact Factor: 40.981)

1. Froelich, M.F.*, Petersen E.L.*, V. Heinemann, D. Nörenberg, N. Hesse, A.B. Gesenhues, D.P. Modest, W.H. Sommer, F.O. Hofmann, S. Stintzing, **J.W. Holch** (*contributed equally)
Impact of the size and location of metastases on early tumor shrinkage and depth of response in patients with metastatic colorectal cancer: Subgroup findings of the randomized, open-label phase III trial FIRE-3/AIO KRK-0306
Clinical Colorectal Cancer. 2020 (zur Publikation angenommen)
Journal Impact Factor (2018): 3.176
2. **Holch, J. W.**, S. Held, S. Stintzing, L. Fischer von Weikersthal, T. Decker, A. Kiani, F. Kaiser, T. Heintges, C. Kahl, F. Kullmann, W. Scheithauer, M. Moehler, J. C. von Einem, M. Michl, V. Heinemann
Relation of cetuximab-induced skin toxicity and early tumor shrinkage in metastatic colorectal cancer patients: results of the randomized phase 3 trial FIRE-3 (AIO KRK0306).
Annals of Oncology. 2020;31(1):72-78.
Journal Impact Factor (2018): 14.196
3. **Holch, J. W.**, I. Ricard, S. Stintzing, L. Fischer von Weikersthal, T. Decker, A. Kiani, U. Vehling-Kaiser, T. Heintges, C. Kahl, F. Kullmann, W. Scheithauer, M. Moehler, I. Jelas, D. P. Modest, C. B. Westphalen, J. C. von Einem, M. Michl, V. Heinemann
Relevance of baseline carcinoembryonic antigen for first-line treatment against metastatic colorectal cancer with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab (FIRE-3 trial).
European Journal of Cancer. 2019;106:115-125.
Journal Impact Factor (2018/2019): 6.68
4. Hofmann, F. O.*, **J. W. Holch***, V. Heinemann, I. Ricard, M. F. Reiser, A. B. Baumann, N. Hesse, M. D'Anastasi, D. P. Modest, S. Stintzing, W. H. Sommer (*contributed equally)
Prognostic value of radiologically enlarged lymph nodes in patients with metastatic colorectal cancer: Subgroup findings of the randomized, open-label FIRE-3/AIO KRK0306 trial.
European Journal of Radiology. 2018;100:124-129.
Journal Impact Factor (2018/2019): 2.948
5. Schulz, C., W. Zhang, H.-J. Lenz, J. Neumann, F. Kullmann, V. Kunzmann, M. Fuchs, V. Heinemann, **J. W. Holch***, S. Stintzing* (*contributed equally)
Germline polymorphisms (SNPs) to predict toxicity and efficacy in FLOT-treated patients with locally advanced gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma-data from the NeoFLOT study
Translational Cancer Research. 2018;7(6):1393-1405.
Journal Impact Factor (2018): 0.378

6. **Holch, J. W.**, I. Ricard, S. Stintzing, L. Fischer von Weikersthal, T. Decker, A. Kiani, U. Vehling-Kaiser, S. E. Al-Batran, T. Heintges, C. Lerchenmüller, C. Kahl, F. Kullmann, W. Scheithauer, M. Scholz, S. Müller, H. Link, A. Rost, H. G. Höffkes, M. Moehler, R. U. Lindig, L. Miller-Phillips, T. Kirchner, A. Jung, J. C. von Einem, D. P. Modest, V. Heinemann
Relevance of liver-limited disease in metastatic colorectal cancer: Subgroup findings of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial.
International Journal of Cancer. 2018;142(5):1047-1055.
Journal Impact Factor (2018/2019): 4.982
7. **Holch, J. W.**, M. Demmer, C. Lamersdorf, M. Michl, C. Schulz, J. C. von Einem, D. P. Modest, V. Heinemann.
Pattern and Dynamics of Distant Metastases in Metastatic Colorectal Cancer.
Visceral Medicine. 2017;33(1):70-75.
Journal Impact Factor (2017): 1.43
8. **Holch, J. W.**, I. Ricard, S. Stintzing, D. P. Modest, V. Heinemann
The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials."
European Journal of Cancer. 2017;70:87-98.
Journal Impact Factor (2017): 7.191

Originalarbeiten als Koautor (kumulativer Journal Impact Factor: 56.717)

1. Mühlberg, A., A. Katzmann, V. Heinemann, R. Kärgel, M. Wels, O. Taubmann, F. Lades, T. Huber, S. Maurus, **J. Holch**, J. B. Faivre, M. Sühling, D. Nörenberg and M. Rémy-Jardin
The Technome - A Predictive Internal Calibration Approach for Quantitative Imaging Biomarker Research
Scientific Reports. 2020;10(1):1103.
Journal Impact Factor (2018/2019): 4.011
2. von Baumgarten, L., J. Kumbrink, A. Jung, A. Reischer, M. Flach, S. Liebmann, K. H. Metzeler, **J. W. Holch**, M. Niyazi, N. Thon, A. Straube, M. von Bergwelt-Baildon, V. Heinemann, T. Kirchner, C. B. Westphalen
Therapeutic management of neuro-oncologic patients - potential relevance of CSF liquid biopsy.
Theranostics. 2020;10(2):856-866.
Journal Impact Factor (2019): 8.063
3. von Einem, J. C., C. Guenther, H. D. Volk, G. Grütz, D. Hirsch, C. Salat, O. Stotzer, P. J. Nelson, M. Michl, D. P. Modest, J. W. Holch, M. Angele, C. Bruns, H. Niess, V. Heinemann
Treatment of advanced gastrointestinal cancer with genetically modified autologous mesenchymal stem cells: Results from the phase 1/2 TREAT-ME-1 trial."
International Journal of Cancer. 2019;145(6):1538-1546.
Journal Impact Factor (2018/2019): 4.982

4. Baraniskin, A., B. Buchberger, C. Pox, U. Graeven, **J. W. Holch**, W. Schmiegel and V. Heinemann (2019). Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis.
European Journal of Cancer. 2019;106:37-44.
Journal Impact Factor (2018/2019): 6.68

5. Froelich, M. F., V. Heinemann, W. H. Sommer, J. W. Holch, F. Schoeppe, N. Hesse, A. B. Baumann, W. G. Kunz, M. F. Reiser, J. Ricke, M. D'Anastasi, S. Stintzing, D. P. Modest, P. M. Kazmierczak, F. O. Hofmann (2018).
CT attenuation of liver metastases before targeted therapy is a prognostic factor of overall survival in colorectal cancer patients. Results from the randomised, open-label FIRE-3/AIO KRK0306 trial.
European Radiology. 2018;28(12):5284-5292.
Journal Impact Factor (2018/2019): 3.962

6. Winter, K. S., F. O. Hofmann, K. M. Thierfelder, **J. W. Holch**, N. Hesse, A. B. Baumann, D. P. Modest, S. Stintzing, V. Heinemann, J. Ricke, W. H. Sommer, M. D'Anastasi
Towards volumetric thresholds in RECIST 1.1: Therapeutic response assessment in hepatic metastases.
European Radiology. 2018;28(11):4839-4848.
Journal Impact Factor (2018/2019): 3.962

7. Modest, D. P., S. Stintzing, L. F. von Weikersthal, T. Decker, A. Kiani, U. Vehling-Kaiser, S. E. Al-Batran, T. Heintges, C. Kahl, G. Seipelt, F. Kullmann, W. Scheithauer, M. Moehler, **J. W. Holch**, J. C. von Einem, S. Held and V. Heinemann
Exploring the effect of primary tumor sidedness on therapeutic efficacy across treatment lines in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of FIRE-3 (AIOKRK0306).
Oncotarget. 2017;8(62):105749-105760.
Journal Impact Factor (2016): 5.168

8. von Einem, J. C., S. Peter, C. Günther, H. D. Volk, G. Grütz, C. Salat, O. Stoetzer, P. J. Nelson, M. Michl, D. P. Modest, **J. W. Holch**, M. Angele, C. Bruns, H. Niess, V. Heinemann (2017).
Treatment of advanced gastrointestinal cancer with genetically modified autologous mesenchymal stem cells - TREAT-ME-1 - a phase I, first in human, first in class trial.
Oncotarget. 2017;8(46):80156-80166.
Journal Impact Factor (2016): 5.168

9. Modest, D. P., I. Ricard, S. Stintzing, L. Fischer von Weikersthal, T. Decker, A. Kiani, U. Vehling-Kaiser, S. E. Al-Batran, T. Heintges, C. Kahl, G. Seipelt, F. Kullmann, W. Scheithauer, M. Moehler, C. B. Westphalen, **J. W. Holch**, J. C. von Einem, S. Held, V. Heinemann
Evaluation of survival across several treatment lines in metastatic colorectal cancer: Analysis of the FIRE-3 trial (AIO KRK0306).
European Journal of Cancer. 2017;84:262-269.
Journal Impact Factor (2017): 7.191

10. Stahler, A., V. Heinemann, J. Neumann, A. Crispin, A. Schalhorn, S. Stintzing, C. Giessen-Jung, L. Fischer von Weikersthal, U. Vehling-Kaiser, M. Stauch, D. Quietzsch, **J. W. Holch**, S. Kruger, M. Haas, M. Michl, J. von Einem, T. Kirchner, A. Jung, D. P. Modest
Prevalence and influence on outcome of HER2/neu, HER3 and NRG1 expression in patients with metastatic colorectal cancer.
Anticancer Drugs. 2017;28(7):717-722.
Journal Impact Factor (2017): 1.869
11. Stahler, A., V. Heinemann, C. Giessen-Jung, A. Crispin, A. Schalhorn, S. Stintzing, L. Fischer von Weikersthal, U. Vehling-Kaiser, M. Stauch, D. Quietzsch, S. Held, J. C. von Einem, **J. Holch**, J. Neumann, T. Kirchner, A. Jung and D. P. Modest
Influence of mRNA expression of epiregulin and amphiregulin on outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-FU/LV plus irinotecan or irinotecan plus oxaliplatin as first-line treatment (FIRE 1-trial).
International Journal of Cancer. 2016;138(3):739-746.
Journal Impact Factor (2016): 6.513
12. Michl, M., B. Holtzem, J. Koch, N. Moosmann, **J. Holch**, W. Hiddemann and V. Heinemann
[Metastatic colorectal cancer--analysis of treatment modalities and survival now and then].
Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2014;139(41):2068-2072.
Journal Impact Factor (2014): 0.438
13. von Einem, J. C., V. Heinemann, L. F. von Weikersthal, U. Vehling-Kaiser, M. Stauch, H. G. Hass, T. Decker, S. Klein, S. Held, A. Jung, T. Kirchner, M. Haas, **J. Holch**, M. Michl, P. Aubele, S. Boeck, C. Schulz, C. Giessen, S. Stintzing and D. P. Modest
Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial.
Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2014;140(9):1607-1614.
Journal Impact Factor (2014): 3.081

Übersichtsartikel (kumulativer Journal Impact Factor: 15.428)

1. **Holch, J. W.**, C. B. Westphalen, W. Hiddemann, V. Heinemann, A. Jung and K. H. Metzeler
[Precision Oncology and "Molecular Tumor Boards" - Concepts, Chances and Challenges].
Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2017;142(22):1676-1684.
Journal Impact Factor (2017): 0.523
2. **Holch, J. W.**, K. H. Metzeler, A. Jung, K. Riedmann, P. J. Jost, W. Weichert, T. Kirchner, V. Heinemann, C. B. Westphalen
Universal Genomic Testing: The next step in oncological decision-making or a dead end street?
European Journal of Cancer. 2017;82:72-79.
Journal Impact Factor (2017): 7.191
3. **Holch, J. W.**, M. Michl, V. Heinemann, N. Erickson
[Vitamins and Minerals in Oncology]
Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2017;142(12):896-902.
Journal Impact Factor (2017): 0.523
4. **Holch, J. W.** and V. Heinemann
Response to letter entitled: Distinct metastatic patterns in colorectal cancer patients
European Journal of Cancer. 2017;77:1-2.
Journal Impact Factor (2017): 7.191
5. **Holch, J.**, S. Stintzing and V. Heinemann
Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Standard of Care and Future Perspectives
Visceral Medicine. 2016;32(3):178-183.
Journal Impact Factor (2017): 1.43