

Aus dem  
CharitéCentrum für Tumormedizin CC14  
Medizinische Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Lars Bullinger

# Habilitationsschrift

Optimierung der Systemtherapie gastrointestinaler Tumoren  
mit Fokus auf das metastasierte kolorektale Karzinom

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Annika Kurreck**  
**geboren in Berlin**

<b>Eingereicht:</b>	Mai 2023
<b>Dekan:</b>	Prof. Dr. med. Joachim Spranger
<b>1. Gutachter:</b>	Prof. Dr. rer. med. Alexander Kleger
<b>2. Gutachterin:</b>	Prof. Dr. med. Annalen Bleckmann

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	4
Abkürzungen.....	5
1. Einleitung.....	7
1.1 Hintergrund.....	7
1.2 Grundlegende Therapiekonzepte für das metastasierte kolorektale Karzinom.....	7
1.2.1 Primär resektable Metastasen.....	9
1.2.2 Primär nicht resektable Metastasen .....	11
1.3 Medikamentöse Tumorthherapie .....	12
1.3.1 Antitumorale Substanzen und deren Kombinationen.....	12
1.3.1.1 Konventionelle Chemotherapeutika .....	13
1.3.1.2 Monoklonale Antikörper .....	15
1.3.1.3 Kinaseinhibitoren .....	16
1.3.1.4 Immuncheckpointinhibitoren .....	18
1.3.2 Therapiestratifizierung.....	19
1.3.2.1 Erkrankungsspezifische Faktoren.....	19
1.3.2.2 PatientInnenspezifische Faktoren.....	23
1.3.3 Therapiesequenz .....	24
1.3.4 Erhaltungstherapie.....	26
1.4 Therapieansprechen und Krankheitsdynamik.....	28
1.5 Zielsetzung der Arbeit.....	29
2. Eigene Arbeiten .....	30
2.1 <i>Dynamics in treatment response and disease progression of metastatic colorectal cancer (mCRC) patients with focus on BRAF status and primary tumor location: analysis of untreated RAS wild-type mCRC patients receiving FOLFOXIRI either with or without panitumumab in the VOLFI trial (AIO KRK0109)</i> .....	30
2.2 <i>Response and disease dynamics in untreated metastatic colorectal cancer with bevacizumab-based sequential vs combination chemotherapy- analysis of phase 3 XELAVIRI-trial</i> .....	42
2.3 <i>Impact of age on efficacy and early mortality of initial sequential treatment versus upfront combination chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a subgroup analysis of a phase III trial (AIO KRK0110, XELAVIRI study)</i> .....	54
2.4 <i>Impact of completeness of adjuvant gemcitabine, relapse pattern, and subsequent therapy on outcome of patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma - A pooled analysis of CONKO-001, CONKO-005, and CONKO-006 trials</i> .....	68

<i>2.5 Panitumumab Plus Fluorouracil and Folinic Acid Versus Fluorouracil and Folinic Acid Alone as Maintenance Therapy in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized PANAMA Trial (AIO KRK 0212)</i> .....	79
3. Diskussion .....	97
4. Zusammenfassung.....	110
5. Literaturangaben.....	114
Danksagung.....	124
Erklärung .....	125

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapiealgorithmus für das metastasierte kolorektale Karzinom .....	8
Abbildung 2: Algorithmus für die antitumorale Systemtherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms in den frühen Therapielinien .....	21
Abbildung 3: Therapiealgorithmus für unfitte PatientInnen mit metastasiertem kolorektalen Karzinom .....	24
Abbildung 4: Algorithmus für die antitumorale Systemtherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms in den späteren Therapielinien .....	26
Abbildung 5: Erhaltungstherapiealgorithmus für das irresektable metastasierte kolorektale Karzinom .....	28

## Abkürzungen

Bev	Bevacizumab
BRAF	<i>B-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog</i>
CapOx	Kombinationschemotherapie aus Capecitabin und Oxaliplatin
CCR	<i>Completeness of cytoreduction</i>
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CR	<i>Complete response gemäß RECIST</i>
CRLM	Kolorektale Lebermetastasen
CRS	Zytoreduktive Chirurgie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Protein 4</i>
DFS	<i>Disease-free survival</i>
dMMR	<i>Deficient mismatch repair</i>
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
DpR	<i>Depth of response</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ETS	<i>Early tumor shrinkage</i>
FOLFIRI	Kombinationschemotherapie aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Irinotecan
FOLFOX	Kombinationschemotherapie aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Kombinationschemotherapie aus Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan
FP	Fluoropyrimidine
FU/FA	5-Fluorouracil/ Folinsäure
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HIPEC	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HR	Hazard Ratio
ICI	Immuncheckpointinhibitor
Iri	Irinotecan
KRK	Kolorektales Karzinom
LPT	<i>Left primary tumor</i> = linksseitiger Primärtumor
mAb	Monoklonale Antikörper
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
mFOLFIRINOX	Modifizierte Kombinationschemotherapie aus Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan
mKRK	Metastasiertes kolorektales Karzinom

MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSS	Mikrosatellitenstabilität
MT	Mutation/ mutiert
MWA	Mikrowellenablation
NGS	<i>Next-generation sequencing</i>
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor Kinase
ORR	<i>Objective response rate</i> = objective Ansprechrage
OS	<i>Overall survival</i> = Gesamtüberleben
PCI	<i>Peritoneal Cancer Index</i>
PD	<i>Progressive disease</i> gemäß RECIST
PDAC	<i>Pancreatic ductal adenocarcinoma</i> = duktales Adenokarzinom des Pankreas
PD-1	<i>Programmed Cell Death Protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1</i>
PFS	<i>Progression-free survival</i> = progressionsfreies Überleben
Pmab	Panitumumab
pMMR	<i>Proficient mismatch repair</i>
pOS	Gesamtüberleben nach der <i>Depth of response</i>
pPFS	Progressionsfreies Überleben nach der <i>Depth of response</i>
PR	<i>Partial response</i> gemäß RECIST
RAS	<i>Rat sarcoma viral oncogene</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RFA	Radiofrequenzablation
RPT	<i>Right primary tumor</i> = rechtsseitiger Primärtumor
SBRT	Stereotaktische Bestrahlung
SD	<i>Stable disease</i> gemäß RECIST
TAS102	Trifluridin/ Tipiracil
TFS	<i>Treatment-free survival</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WT	Wildtyp
z.B.	zum Beispiel
5-FU	5-Fluorouracil

# 1. Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Im Jahr 2019 starben insgesamt 230.242 Menschen in Deutschland an den Folgen einer Krebserkrankung. Karzinome des Kolorektums (KRK) repräsentieren hierbei die Entität mit dem zweithöchsten Anteil an allen Krebssterbefällen [1].

Der durchschnittliche jährliche Rückgang der altersstandardisierten Sterberaten von 2,5% bis 3% in den vergangenen zehn Jahren wurde nicht nur durch die Umsetzung des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogrammes, sondern auch durch eine Optimierung der interdisziplinären Entscheidungsfindung im Rahmen von Tumorboards erzielt [2]. Der Anstieg der relativen 5-Jahres-Überlebensrate von PatientInnen mit KRK (Männer 63% und Frauen 65%) [2] liegt unter anderem in einer Verbesserung der systemtherapeutischen Optionen für PatientInnen mit metastasierter Erkrankung begründet [3, 4].

Es existieren innerhalb der Entität relevante prognostische Unterschiede in Abhängigkeit von patientInnen- und tumorspezifischen Faktoren [5-7]. Übergeordnetes Ziel der onkologischen Behandlung sollte neben dem Erhalt der Lebensqualität eine Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Berücksichtigung individueller prognostischer und prädiktiver Faktoren im Sinne einer Personalisierung der antitumoralen Therapie sein. Hierbei führt die Entwicklung eines theoretischen Modells über die Durchführung von klinischen Studien zur Evidenz und Implementierung in der täglichen Patientenversorgung.

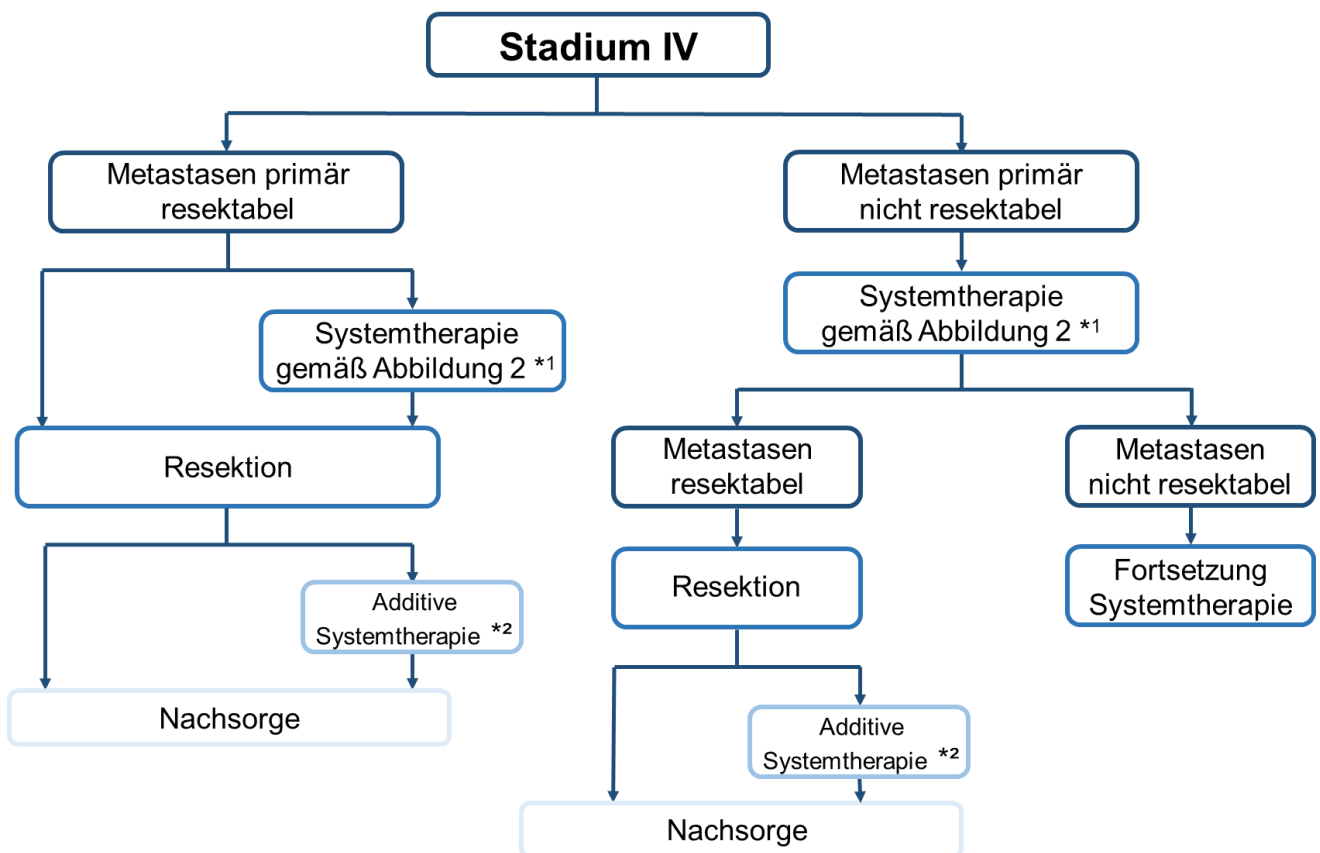
## 1.2 Grundlegende Therapiekonzepte für das metastasierte kolorektale Karzinom

Die strikte Unterscheidung zwischen kurativem und palliativem Therapieansatz in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Fernmetastasierung ist in der Behandlung von KRK PatientInnen überholt. So zeigt sich, dass bei bis zu 25% der PatientInnen mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (mKRK) in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasenlokalisationen und der Metastasenverteilung ein kuratives Potenzial besteht, wenn lokale Therapiemaßnahmen technisch möglich sind [8, 9].

Daher erscheint eine Einteilung basierend auf der primären Zielsetzung der antitumoralen Behandlung in primär resektable, potenziell beziehungsweise sekundär resektable und nicht resektable PatientInnen durchaus sinnvoll [10]. In der Therapieauswahl sollten- unabhängig von der Zielsetzung der Behandlung- patientInnen- und tumorspezifische Faktoren, insbesondere die molekulopathologischen [*Rat sarcoma viral oncogene (RAS)* und *B-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog (BRAF)*- Mutationsstatus] und immunhistochemischen [Mikrosatellitenstabilität (MSS) versus Mikrosatelliteninstabilität (MSI)] Befunde sowie die anatomische Lage des

Primärtumors (rechtsseitig versus linksseitig) [11], berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 1.3.2.1 Erkrankungsspezifische Faktoren).

Grundsätzlich stehen für die Behandlung des mKRK folgende Therapiemodalitäten zur Verfügung: Systemtherapie (Chemotherapie, monoklonale Antikörper, Kinaseinhibitoren, Immuncheckpointinhibitoren) sowie Lokalthherapie (chirurgische Resektion, Strahlentherapie, interventionell-radiologische Verfahren) [11]. Die Entscheidung für ein potenziell kuratives therapeutisches Vorgehen sollte im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz getroffen werden. Eine Übersicht des aktuell gültigen Therapiealgorithmus für das mKRK enthält Abbildung 1.



**Abbildung 1:** Therapiealgorithmus für das metastasierte kolorektale Karzinom [12, 13]. \*1 Systemtherapie bei Vorliegen prognostisch ungünstiger Faktoren (z. B. metachrone Metastasierung, extrahepatische Manifestation(en), klinische Tumoraggressivität) [11, 13, 14]. \*2 Additive Systemtherapie nach Lokalthherapie von Metastasen aktuell im *off-label use*; in Deutschland wird eine aktuell rekrutierende klinische Studie zur Evaluation des Vorteils im progressionsfreien Überleben durchgeführt [15].



### 1.2.1 Primär resektable Metastasen

Hauptkriterium für die Einstufung kolorektaler Metastasen als primär resektabel ist die technische Erreichbarkeit einer mikroskopischen Tumorfreiheit (R0-Situation). Darüber hinaus sollten weitere Kriterien im Sinne der Nutzen-Risiko-Abwägung erfüllt sein, die aktuell keiner einheitlichen Definition folgen und organspezifische Unterschiede aufweisen. Zusammengefasst müssen ein ausreichender Sicherheitsabstand zu operationskritischen Strukturen (z.B. organversorgenden Gefäßen) und ein für die postoperative Aufrechterhaltung einer adäquaten Organfunktion ausreichendes Residualgewebe vorhanden sein. Ferner sollten präoperativ keine schweren, insbesondere organspezifischen Komorbiditäten vorliegen, die den Erfolg des operativen Vorgehens gefährden würden (postoperative Organfunktion und Aktivitätsstatus).

Bei PatientInnen mit kolorektalen Lebermetastasen (CRLM) können durch die alleinige chirurgische Metastasenresektion in Abhängigkeit von spezifischen tumorbiologischen Faktoren 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 75% erzielt werden [8, 16]. Als Risikofaktoren für ein Erkrankungsrezidiv nach stattgehabter Metastasenresektion gelten das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, ein krankheitsfreies Intervall zwischen Primariusresektion und Diagnose der Metastasierung von weniger als 12 Monaten, das Vorhandensein multipler Metastasen in der präoperativen Bildgebung, ein präoperativ deutlich erhöhtes Carcinoembryonales Antigen (CEA >200 ng/ml) und das Vorhandensein von Metastasen mit einer Größe von mehr als 5 cm [16].

In der Lokalthherapie von CRLM gilt die chirurgische Resektion gegenwärtig als Goldstandard. Ein minimal-invasives Vorgehen ist der offenen chirurgischen Resektion im Hinblick auf die postoperative Morbidität und Frühsterblichkeit überlegen [17-19]. Sowohl für ablativ Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder Mikrowellenablation (MWA) [20-22], als auch für die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) [23, 24] von CRLM existieren bisher nur unzureichende Daten bezüglich des Langzeitüberlebens. Die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Phase 2 Studie, in der die lokale Behandlung von CRLM mittels RFA wahlweise in Kombination mit chirurgischer Resektion im Vergleich zur alleinigen Systemtherapie untersucht wurde, demonstrieren jedoch, dass sich durch die Hinzunahme der RFA +/- Chirurgie zu einer FOLFOX-basierten Systemtherapie das Gesamtüberleben von mKRK PatientInnen signifikant verbessern lässt [25].

Die Ergebnisse weiterer klinischer Studien, welche sich der Frage nach der optimalen Kombination der verfügbaren lokalen Therapieverfahren in dieser Indikation widmen, sind aktuell ausstehend [26-31] und Gegenstand zukünftiger prospektiver Studien.

Bezüglich der Resektion von kolorektalen Lungenmetastasen liegen weniger Daten zu Langzeitergebnissen und einer möglichen Kombination mit weiteren lokalen Therapieverfahren vor. Dennoch sollte ein chirurgisches Vorgehen bei potenziell erreichbarer R0-Resektabilität erwogen werden [32]. Bei geringer Anzahl pulmonaler Metastasen und Vorliegen entsprechender

Kontraindikationen gegen ein primär operatives Vorgehen, stellen die RFA und MWA sowie die SBRT lokale Behandlungsalternativen dar [33-35].

Eine onkologisch aktuell besonders strittige Indikation zur Anwendung lokaler Therapieverfahren besteht bei peritonealer Metastasierung. Die Prognose dieser PatientInnen ist im Vergleich zu PatientInnen mit anderen Metastasenlokalisationen signifikant schlechter [36].

Die französische Studie PRODIGE-7 konnte bei KRK PatientInnen mit isolierter peritonealer Metastasierung durch eine zytoreduktive Chirurgie (CRS) im Anschluss an eine systemische antitumorale Therapie ein beachtliches medianes Gesamtüberleben von 41 Monaten nachweisen [37]. Durch die Hinzunahme einer Oxaliplatin-haltigen hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) konnte jedoch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt werden, sodass die Durchführung einer HIPEC mit Oxaliplatin nach erfolgter CRS aktuell nicht generell empfohlen wird. Die Entscheidung über eine Lokalthherapie peritonealer Metastasen sollte ausschließlich an spezialisierten Zentren getroffen werden [38] und bestimmte patientInnen- und erkrankungsspezifische Faktoren voraussetzen: guter Aktivitätsstatus, lokalisierte Metastasierung (Peritonealkarzinose Index (PCI)  $\leq 15$ ) und potenziell vollständige Tumorresektion (*completeness of cytoreduction* (CCR) =0). Sollte interdisziplinär die Individualentscheidung für eine zusätzliche HIPEC getroffen werden, ist die Verwendung von Mitomycin C gegenüber Oxaliplatin zu bevorzugen, da eine geringere Rate an schwerwiegenden postoperativen Komplikationen in retrospektiven Auswertungen nachgewiesen wurde [39].

Es existiert aktuell nur wenig Evidenz bezüglich der Wirksamkeit einer perioperativen Systemtherapie bei primär resektablen Metastasen eines KRK. Für PatientInnen mit CRLM konnte im Rahmen der Phase 3 EORTC 40983 Intergroup Studie durch eine perioperative Therapie mit FOLFOX4 ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens nach 3 Jahren nachgewiesen werden. Bei fehlendem Vorteil im Gesamtüberleben kann eine generelle Empfehlung zur Durchführung einer perioperativen Chemotherapie in diesem PatientInnenkollektiv nicht gegeben werden [40].

Inwiefern sich durch die alleinige additive Chemotherapie nach stattgehabter lokaler Behandlung unabhängig von der Lokalisation der kolorektalen Metastasen das progressionsfreie Überleben verbessern lässt, ist Gegenstand der aktuell in Deutschland rekrutierenden FIRE-9/ PORT-Studie [15].

## 1.2.2 Primär nicht resektable Metastasen

Bei mKRK PatientInnen mit primär nicht resektablen Metastasen kann durch die Gabe einer antitumoralen Systemtherapie eine potenziell kurative Behandlungssituation erzielt werden. Diese sogenannte Konversionstherapie kann über eine Verkleinerung der Metastasen eine technische Resektabilität ermöglichen [41-44]. Aufgrund des hohen Remissionsdrucks finden in dieser Indikation bevorzugt Behandlungsregime mit hohen objektiven Ansprechraten (ORR) Anwendung.

In früheren klinischen Studien, in denen das antitumorale Therapieregime unabhängig vom molekularen Subtyp des mKRK appliziert wurde, konnte durch eine Konversionstherapie bestehend aus einer chemotherapeutischen Triplette (FOLFOXIRI- Kombinationschemotherapie aus Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan) gegenüber einer Dublette (FOLFIRI- Kombinationschemotherapie aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Irinotecan oder FOLFOX- Kombinationschemotherapie aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin) eine statistisch signifikante Verbesserung der ORR und der sekundären Resektionsrate erzielt werden [41]. Dieser Vorteil zugunsten der intensiveren Chemotherapie ließ sich auch in Kombination mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab nachweisen [42, 45, 46].

Nach der Einführung der anti- *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)* Antikörper in die Therapielandschaft von *RAS* Wildtyp (WT) mKRK PatientInnen, wurde die Kombination aus einer dosisreduzierten chemotherapeutischen Triplette (mFOLFOXIRI) und dem anti-EGFR Antikörper Panitumumab erprobt. Durch die Hinzunahme von Panitumumab konnte eine Verbesserung der ORR und sekundären Resektionsrate im Vergleich zur alleinigen chemotherapeutischen Triplette FOLFOXIRI erzielt werden [43]. Das Regime ist aufgrund fehlender klinischer Phase 3 Daten und der durch die Hinzunahme von Panitumumab erhöhten Toxizität nicht zugelassen. In Anbetracht des darüber hinaus nicht nachgewiesenen Überlebensvorteils sollte die Anwendung ausschließlich bei fitten PatientInnen mit einem hohen Remissionsdruck- dann als *off-label* Behandlung- erwogen werden.

In der Phase 3 TRIPLETE-Studie, die ausschließlich *RAS* WT mKRK PatientInnen (88% mit linksseitigem Primarius) einschloss, konnte für die chemotherapeutische Triplette im Vergleich zur Oxaliplatin-haltigen Dublette jeweils in Kombination mit Panitumumab kein Vorteil hinsichtlich der ORR und der R0- Resektionsrate nachgewiesen werden [47], sodass bei Hinzunahme des anti-EGFR Antikörpers in diesem Kollektiv zugunsten einer Reduktion der gastrointestinalen Toxizität auf die Intensivierung des Zytostatikaregimes (durch Addition von Irinotecan) verzichtet werden sollte.

Im Kontrast zu den Ergebnissen im *RAS* WT Kollektiv, ergab die dezidierte Betrachtung von *RAS* MT mKRK PatientInnen im Rahmen der CAIRO-5 Studie, dass diese molekulare Subgruppe von einer Eskalation der Chemotherapie von FOLFOX/ FOLFIRI auf FOLFOXIRI jeweils in Kombination mit Bevacizumab hinsichtlich der ORR und der sekundären Resektionsrate profitiert [48]. Ein signifikanter Vorteil durch die chemotherapeutische Triplette war für die geringe Anzahl an

eingeschlossenen PatientInnen mit *BRAF* MT und/ oder rechtsseitigem Primarius nicht nachweisbar. Eine Metaanalyse bezüglich der Wirksamkeit von FOLFOXIRI und Bevacizumab im Vergleich zur chemotherapeutischen Dublette und Bevacizumab konnte bestätigen, dass durch die Intensivierung der Chemotherapie bei *BRAF* MT PatientInnen keine Verbesserung der ORR und sekundären Resektionsrate erzielt wird [49].

Mit einer optimalen Auswahl des Therapieregimes können bei isolierter hepatischer Metastasierung die sekundären Resektionsraten gegenwärtig auf über 60% gesteigert werden [41, 42]. Die präoperative Therapiedauer richtet sich nach dem bildmorphologischem Therapieansprechen, das alle acht bis zehn Wochen reevaluiert werden sollte. Nach Erreichen einer technischen Resektabilität sollte die Operation schnellstmöglich durchgeführt werden. Aktuell wird der operative Eingriff mit einem Abstand von vier Wochen (bis sechs Wochen für Bevacizumab-haltige Regime) zur stattgehabten medikamentösen Tumortherapie empfohlen [11].

Bei mKRK PatientInnen, bei denen lokalthérapeutische Maßnahmen onkologisch nicht sinnvoll erscheinen (disseminierte Metastasenverteilung, aggressive Tumorbiologie, unkontrollierte Erkrankung) oder patientInnenspezifische Faktoren (Komorbiditäten, PatientInnenpräferenzen) diese nicht erlauben, sollte eine alleinige antitumorale Systemtherapie durchgeführt werden.

### 1.3 Medikamentöse Tumortherapie

In der medikamentösen Therapie des mKRK stehen aktuell neben den konventionellen Chemotherapeutika auch monoklonale Antikörper, Kinaseinhibitoren und Immuncheckpointinhibitoren zur Verfügung. Eine die tumor- und patientInnenspezifischen Faktoren berücksichtigende Auswahl des Therapieregimes führt in der Erstlinienbehandlung von mKRK PatientInnen zu Remissionsraten von bis zu 70%. In den nachfolgenden Behandlungslinien nehmen die Remissionsraten aufgrund einer tumorbiologischen Selektion mit konsekutiver Therapieresistenzentwicklung sukzessive ab [50].

#### 1.3.1 Antitumorale Substanzen und deren Kombinationen

Die Mehrzahl der in der Behandlung des mKRK zur Verfügung stehenden Substanzen können als Monotherapie appliziert werden. Im Sinne der antitumoralen Wirksamkeitssteigerung werden diese Substanzen jedoch standardmäßig unter Berücksichtigung der tumor- und patientInnenspezifischen Faktoren kombiniert. Hierbei sind sowohl Kombinationen klassischer Chemotherapeutika untereinander als auch von monoklonalen Antikörpern (mAb) mit klassischen Chemotherapeutika zulässig. Darüber hinaus existiert die Zulassung für eine duale Immuncheckpointinhibitor (ICI)-Behandlung von mikrosatelliteninstabilen mKRK. In der zielgerichteten Therapie des *BRAF* V600E

mutierten mKRRK ist ferner zur Überwindung einer Resistenz gegenüber einer anti-EGFR Antikörpertherapie die Kombination mit einem *BRAF*-Inhibitor zulässig [11].

### 1.3.1.1 Konventionelle Chemotherapeutika

#### Fluoropyrimidine

Fluoropyrimidine stellen das zytostatische Basismedikament in der Behandlung des mKRRK in Deutschland dar. Für die Behandlung ist sowohl das infusionale 5-Fluorouracil (5-FU) in Kombination mit Folsäure (FA- *folinic acid*) als auch die orale *Prodrug* Capecitabin zulässig, die nach Einnahme enzymatisch in den Tumorzellen zu dem antitumoral aktiven 5-FU metabolisiert wird.

Die Fluoropyrimidine können sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Chemotherapeutika wie Oxaliplatin und/ oder Irinotecan wahlweise unter Hinzunahme eines monoklonalen Antikörpers appliziert werden [11].

Über das günstigste Risiko-Nutzen-Verhältnis verfügt das modifizierte *de Gramont* Regime, in dem die intravenöse Dauerinfusion des 5-FU über 46 Stunden nach vorheriger Gabe von FA appliziert wird. In den modernen Therapieprotokollen werden die 5-FU Dauerinfusionen in Kombination mit einer 5-FU Bolusapplikation vorgenommen. Die kürzlich (01/2023, ASCO GI) präsentierten Daten einer großen multizentrischen Kohortenstudie deuten darauf hin, dass die Verabreichung eines 5-FU Bolus in der metastasierten Behandlungssituation nicht zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt und somit die 5-FU Bolusgabe die Wirksamkeit infusionaler 5-FU Regime nicht zu erhöhen scheint [51].

Das Nebenwirkungsprofil der Fluoropyrimidine umfasst Knochenmarktoxizität, Nausea und Emesis, Mukositis, Diarrhö und Kardiotoxizität. Eine häufige Nebenwirkung der Behandlung mit Capecitabin ist das Hand-Fuß-Syndrom.

Ein relevanter Anteil der Bevölkerung verfügt über einen für das alltägliche Leben irrelevanten Genpolymorphismus der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), der jedoch funktionelle Relevanz für den Metabolismus der Fluoropyrimidine besitzt [52, 53]. Vor Einleitung einer Fluoropyrimidin-haltigen Therapie sollte eine Mutation in den vier wichtigsten DPD Gen-Loci ausgeschlossen werden, um schwere Toxizitäten zu verhindern [54].

Seit 2022 ist die Substanz S-1 (Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil) als Monotherapie oder in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan wahlweise mit oder ohne den VEGF- Inhibitor Bevacizumab für die Behandlung von mKRRK PatientInnen zugelassen, wenn die Fluoropyrimidine 5-FU und Capecitabin aufgrund eines Hand-Fuß-Syndroms oder einer kardiovaskulären Toxizität nicht fortgeführt werden können. Die Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur erfolgte bei nachgewiesener Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf die antitumorale Wirksamkeit im Vergleich zu 5-FU und Capecitabin [55, 56].

## Oxaliplatin

Oxaliplatin gehört zur Substanzklasse der Platinderivate, das über die Bildung von Quervernetzungen in der Desoxyribonukleinsäure (DNS) zu einer Hemmung der DNS-Synthese im Tumor führt [57].

Diese Substanz besitzt einen hohen Stellenwert in der Behandlung des mKRK in Kombination mit Fluoropyrimidinen (5-FU/FA, Capecitabin) als FOLFOX- oder CapOx- Regime und wahlweise unter Hinzunahme eines weiteren Zytostatikums (Irinotecan) im Rahmen des FOLFOXIRI-Protokolls [11]. Durch die Kombination der antitumoralen Substanzen lässt sich eine Verbesserung der Ansprechraten und der Überlebensparameter erzielen.

Die Hinzunahme von monoklonalen Antikörpern zu einem Oxaliplatin-haltigen Therapieregime entsprechend des molekularpathologischen Tumorprofils kann die Erkrankungskontrolle zusätzlich verbessern (siehe Abschnitt 1.3.1.2).

Zu den häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen gemäß *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) zählen Nausea und Emesis, Diarrhö, Mukositis und die periphere Polyneuropathie, welche die häufigste dosislimitierende Toxizität des Oxaliplatins darstellt [57].

## Irinotecan

Irinotecan hemmt über eine Bindung an Topoisomerase I die DNS-Replikation in den Tumorzellen [58]. Irinotecan ist in Kombination mit infusionalem 5-FU als sogenanntes FOLFIRI-Regime für die Behandlung des mKRK zugelassen [11]. Die Addition von monoklonalen Antikörpern kann die Therapieergebnisse verbessern (siehe Abschnitt 1.3.1.2).

Die Hinzunahme von Oxaliplatin zu FOLFIRI im Sinne einer Triplet-Chemotherapie erzielt die höchsten Ansprechraten im metastasierten Setting und ist in Kombination mit dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab zugelassen [45, 59].

In der Monotherapie kann Irinotecan in Kombination mit dem anti-EGFR Antikörper Cetuximab bei RAS WT mKRK PatientInnen angewendet werden [11].

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen einer Behandlung mit Irinotecan umfassen Nausea und Emesis, Diarrhö und Neutropenie [60]. Das Risiko eines cholinergen Syndroms mit den Symptomen Bradykardie, Hypotonie, Salivation, Hyperhidrose, Harndrang, abdominelle Schmerzen und Diarrhö kann durch die Gabe von Atropin, einem Alkaloid zur Minderung der Parasympathikus-Wirkung, reduziert werden [60].

## Trifluridin/ Tipiracil

Die Wirkstoffkombination aus dem Zytostatikum Trifluridin und dem Thymidinphosphorylase-Inhibitor Tipiracil wird als orales Präparat mit dem Namen TAS-102 in der *last-line* Therapie von mKRK PatientInnen unabhängig vom molekularen Subtyp eingesetzt [11].

Die Zulassung erfolgte basierend auf den Daten der Phase 3 Studie RECURSE, die einen Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten von TAS-102 im Vergleich zu Placebo bei therapierefraktären mKRK PatientInnen nachweisen konnte [61].

Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung besteht in Hämatoxizitäten, vorrangig Neutropenien und febrilen Neutropenien, aber auch Anämien und Thrombozytopenien [61].

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination mit monoklonalen Antikörpern ist Gegenstand aktueller klinischer Studien (NCT04737187, NCT03520946, NCT05007132).

### 1.3.1.2 Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper (mAbs) werden von einer Zelllinie produziert, die auf einen einzelnen B-Lymphozyten zurückzuführen ist [62]. Sie binden spezifisch an das Epitop eines Antigens und können entsprechend der Bindungsstelle unterschiedliche Wirkungen hervorrufen.

#### *Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Antikörper*

Cetuximab und Panitumumab stellen die für die Behandlung des *RAS* WT mKRK in Deutschland zugelassenen monoklonalen Antikörper gegen EGFR dar [11].

Die Behandlung von *RAS* MT mKRK PatientInnen mit Cetuximab oder Panitumumab zeigt keine antitumorale Wirkung [63, 64], da die Stimulation des Signaltransduktionsweges bei diesen Tumoren durch die EGFR-Inhibition nicht unterbunden wird.

Auch die Lage des Primärtumors (linkes Hemikolon versus rechtes Hemikolon) ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine anti-EGFR Inhibition [5]. In zahlreichen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass ausschließlich *RAS* WT PatientInnen mit linksseitigem Primarius von einer anti-EGFR Antikörpertherapie im Vergleich zu einer anti-VEGF Inhibition profitieren [65].

Die Remissionsraten und Überlebenszeiten lassen sich durch die Kombination mit klassischen Chemotherapeutika (Monochemotherapie mit Fluoropyrimidinen oder Kombinationschemotherapie mit Oxaliplatin oder Irinotecan) verbessern [11]. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens der PatientInnen wird lediglich bei Anwendung der EGFR-Inhibition im Rahmen der Erstlinientherapie erzielt [66-68].

Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung der anti-EGFR Antikörper besteht in einer akneiformen Dermatitis [69], deren Ausprägung durch die prophylaktische Gabe einer oralen

Antibiotikatherapie mit Doxycyclin oder Minocyclin reduziert werden kann [70]. Unter Cetuximab treten im Vergleich zu Panitumumab häufiger anaphylaktische Infusionsreaktionen auf, denen durch eine prophylaktische Gabe von Kortikosteroiden und Antihistaminika vorgebeugt werden sollte [71].

## Angiogenesehemmer

Bevacizumab, Aflibercept und Ramucirumab stellen die in Deutschland für die Behandlung des mKRK zugelassenen antiangiogenetisch wirksamen mAbs dar.

Bevacizumab ist in Kombination mit 5-FU oder Capecitabin (Monochemotherapie) oder in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin und/ oder Irinotecan zugelassen und verlängert in Kombination mit klassischen Chemotherapeutika das progressionsfreie Überleben unabhängig vom RAS-Mutationsstatus [11].

In randomisierten klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Fortführung einer anti-*Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*-Behandlung über den Progress hinaus zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führt [72-74].

Während Bevacizumab für die Anwendung in allen Therapielinien zugelassen ist, wird die Applikation von Aflibercept und Ramucirumab in den aktuell gültigen Behandlungsleitlinien ab der zweiten Therapielinie empfohlen [11]. Beide Substanzen wurden in den Zulassungsstudien nach Vorbehandlung mit einer Oxaliplatin-haltigen Systemtherapie in Kombination mit FOLFIRI überprüft und führten jeweils zu einer Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie [72, 74].

Die aktuell (Stand 02/2023) nicht vollständig publizierten Daten der SUNLIGHT-Studie zeigen, dass die Kombination aus Trifluridin/Tipiracil und Bevacizumab bei therapierefraktären mKRK PatientInnen zu einer statistisch signifikanten Verlängerung von PFS und OS im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie führt [75]. Die Zulassung der Kombinationstherapie als zukünftiger Standard für *RAS all comers* in der *last-line* ist zu erwarten.

Häufige schwerwiegende therapieassoziierte Toxizitäten der Angiogenesehemmung sind Blutungen, Hypertonie und Proteinurie. Seltener, aber potenziell lebensbedrohliche Komplikationen bestehen in thromboembolischen Ereignissen und gastrointestinalen Perforationen [76].

### 1.3.1.3 Kinaseinhibitoren

#### Regorafenib

Der Multikinaseinhibitor Regorafenib wurde aufgrund der in der Zulassungsstudie CORRECT erzielten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo entsprechend des Studiensettings für die Behandlung von therapierefraktären mKRK



PatientInnen zugelassen [77]. Das Medikament besitzt antitumorale und antiangiogenetische Eigenschaften, die auf einer Inhibition verschiedener Kinasen beruhen und ein vielfältiges Nebenwirkungsprofil bedingen. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Fatigue, Dermatitis, gastrointestinale Beschwerden (Schmerzen, Krämpfe, Diarrhö), Hypertonie und Hand-Fuß-Syndrom [77].

#### Encorafenib

Bei Encorafenib handelt es sich um einen oralen *BRAF*-Inhibitor, der die natürliche Resistenz *BRAF* MT mKRK gegenüber einer anti-EGFR Therapie überwinden kann. In der Zulassungsstudie BEACON wurde eine zielgerichtete Therapie mit Encorafenib und Cetuximab mit oder ohne den *Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase* (MEK)- Inhibitor Binimetinib mit dem vorherigen Standard einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab ab der zweiten Therapielinie verglichen. Die zielgerichtete, Encorafenib-basierte Therapie führte zu einem statistisch signifikanten Vorteil bezüglich der objektiven Ansprechrate, des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) [78].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Diarrhö, Nausea und Emesis sowie akneiforme Dermatitis und Hand-Fuß-Syndrom [78].

#### Fruqintinib

Das orale *small molecule* Fruqintinib entfaltet seine antiangiogenetische Wirkung über die Hemmung der VEGF-Rezeptor Tyrosinkinasen 1, 2 und 3 [79].

In der ausschließlich in Japan durchgeführten, randomisierten, doppelt verblindeten klinischen Phase 3 Studie FRESCO wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fruqintinib im Vergleich zu Placebo bei mKRK PatientInnen nach mindestens zwei antitumoralen Vortherapien untersucht. Die Gabe von Fruqintinib führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des PFS und OS [80]. Diese Ergebnisse konnten in der Nachfolgestudie FRESCO-2 für kaukasische mKRK PatientInnen bestätigt werden. Die auf dem Kongress der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2022 präsentierten Daten weisen darauf hin, dass eine Wirksamkeit von Fruqintinib auch nach Vorbehandlung mit dem bereits für diese Indikation zugelassenen Regorafenib besteht [81].

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (CTCAE  $\geq 3$ ) umfassten arterielle Hypertension, Fatigue und Hand-Fuß-Syndrom [81].

Die Zulassung des Medikamentes für die *last-line* Therapie des mKRK in Deutschland ist gegenwärtig (Stand 02/2023) ausstehend, aber auf Grundlage der genannten Daten zu erwarten.

## KRAS-G12C Inhibitoren

Seit 2020 steht Sotorasib als *first-in-class* KRAS-G12C Inhibitor für die Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms zur Verfügung. Die KRAS-G12C Mutation ist mit einer Prävalenz von 3,2% auch in KRK nachweisbar und bietet ein zusätzliches *target* für eine zielgerichtete Therapie mit KRAS-G12C Inhibitoren in diesem PatientInnenkollektiv [82].

Die Monotherapie mit Sotorasib im Rahmen der einarmigen Phase 2 Studie CODEBREAK-100 zeigte bei PatientInnen mit intensiv vorbehandeltem mKRK und nachgewiesener KRAS-G12C MT eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit mit einer Erkrankungskontrollrate von 82,3%. Das Ansprechen war mit einem medianen PFS von 4,0 Monaten jedoch nicht anhaltend [83]. Dem nur kurzfristigen therapeutischen Ansprechen liegen verschiedene erworbene Resistenzmechanismen gegenüber der KRAS-G12C Inhibition zugrunde [84]. Präklinische Daten zur Überwindung der erworbenen Resistenzen durch die simultane Gabe eines EGFR-Antikörpers konnten in vivo durch die Ergebnisse der KRYSTAL-1 Studie bestätigt werden, in der die Kombination des KRAS-G12C Inhibitors Adagrasib mit dem anti-EGFR Antikörper Cetuximab im Vergleich zur alleinigen KRAS-G12C Inhibition zu einer Verbesserung der medianen Ansprechdauer und des PFS führte [85].

Aktuell rekrutieren die Phase 3 Studien CODEBREAK-300 (Sotorasib+ Panitumumab ab Drittlinie, NCT05198934) und KRYSTAL-10 (Adagrasib+ Cetuximab ab Zweitlinie, NCT04793958), welche die duale EGFR-Inhibition im Vergleich zur Standardbehandlung in der jeweiligen Therapielinie untersuchen.

### 1.3.1.4 Immuncheckpointinhibitoren

Immuncheckpointinhibitoren (ICI) modulieren über eine Bindung an Immuncheckpoints an der Zelloberfläche die immunologische Eigentoleranz, sodass die von bestimmten malignen Tumoren durch Mutationen erzielte immunologische Mimikose überwunden werden kann [86]. Die Bindung der ICI an inhibitorische Immuncheckpoints triggert eine Immunevasion und konsekutiv die T-Lymphozyten gesteuerte Zerstörung von Tumorzellen [86]. ICI können sich gegen einen Rezeptor (z.B. PD-1 *Programmed Cell Death Protein 1* oder CTLA-4: *Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Protein 4*) oder dessen Liganden (PDL-1: *Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1*) richten [86].

## Pembrolizumab

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Bei mKRK PatientInnen mit nachgewiesener MSI als Ausdruck für eine defiziente DNS-*Mismatch*-Reparatur (dMMR) führte die Monotherapie mit Pembrolizumab in der Erstlinienbehandlung im Vergleich zur vorherigen Standardtherapie bestehend aus einer chemotherapeutischen Dublette und einem monoklonalen

Antikörper zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des PFS mit einem darüber hinaus günstigeren Nebenwirkungsprofil und erhielt folgerichtig die Zulassung für die Behandlung dieses PatientInnenkollektivs [87].

Seltene, schwerwiegende ( $\geq$  CTCAE Grad 3) Immun-assoziierte Nebenwirkungen bestehen in Kolitis mit dem Leitsymptom Diarrhö, arterieller Hypertension, Hepatitis, Dermatitis und Nebenniereninsuffizienz [86].

### Nivolumab und Ipilimumab

Bei Nivolumab handelt es sich um einen monoklonalen Anti-PD-1 Antikörper. Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen CTLA-4. Beide ICI sind in der Kombinationstherapie zur Behandlung des MSI mKRK nach Vorbehandlung mit einer Fluoropyrimidin-basierten Systemtherapie ab der Zweitlinie zugelassen [11]. Die Zulassung erfolgte basierend auf den Daten der nicht-randomisierten CheckMate 142-Studie, in der durch eine duale ICI mit Nivolumab und Ipilimumab für MSI mKRK PatientInnen nach mindestens zwei antitumoralen Vortherapien beachtliche Überlebenszeiten mit einem relevanten Anteil an dauerhaften TherapieansprecherInnen erzielt werden konnten [88, 89]. Die ICI-Kombinationstherapie führte in einem nicht-randomisierten Vergleich zur ICI-Monotherapie mit Nivolumab zu einer Zunahme der Immun-assoziierten, schwerwiegenden Nebenwirkungen [88, 90].

### 1.3.2 Therapiestratifizierung

Die Stratifizierung der antitumoralen Systemtherapie für das mKRK richtet sich sowohl nach erkrankungsspezifischen als auch patientInnenbezogenen Faktoren, die nachfolgend erläutert werden.

#### 1.3.2.1 Erkrankungsspezifische Faktoren

##### Tumorbiologische Eigenschaften

Zentrales Entscheidungskriterium für die Auswahl der antitumoralen Systemtherapie ist der molekulare Subtyp des mKRK.

PatientInnen mit *RAS* WT Tumoren qualifizieren sich für eine Behandlung mit anti-EGFR Antikörpern. Der Vorteil durch die Hinzunahme zu einer konventionellen Chemotherapie ist jedoch auf PatientInnen mit links-hemikolischem Primarius begrenzt [65]. Darüber hinaus konnte in einer randomisierten Phase 3 Studie gezeigt werden, dass bei *RAS* WT PatientInnen durch die Hinzunahme von Irinotecan zu FOLFOX (mFOLFOXIRI) im Sinne einer Intensivierung des chemotherapeutischen

Regimes keine signifikante Verbesserung der ORR, der sekundären Resektionsrate und des PFS erzielt wird [91]. In Anbetracht des günstigeren Nebenwirkungsprofils der chemotherapeutischen Dublette sollte diese vorzugsweise in der Behandlung dieser molekularen Subgruppe eingesetzt werden.

PatientInnen mit *RAS* MT mKRK eignen sich nicht für eine anti-EGFR Antikörpertherapie. Im Vergleich zu einer medikamentösen Angiogenesehemmung mit Bevacizumab ergibt sich in klinischen Studien ein Trend in Richtung verringertes Überleben in Kombination mit einer konventionellen Chemotherapie [65]. Im Unterschied zu PatientInnen mit *RAS* WT mKRK profitieren PatientInnen dieser molekularen Subgruppe in Bezug auf das PFS von einer intensivierten Chemotherapie (FOLFOXIRI), welche bei Vorliegen einer ausreichend guten Therapieverträglichkeit bevorzugt angewendet werden sollte [48, 49].

Das Vorliegen einer *BRAF* V600E MT ist mit einer Resistenz gegenüber einer anti-EGFR Monotherapie verbunden. Die Erstlinienbehandlung mit einem anti-EGFR Antikörper ist einer anti-VEGF Therapie mit Bevacizumab jeweils in Kombination mit einer Triplet-Chemotherapie in Bezug auf die ORR und das PFS signifikant unterlegen [92].

Eine Überwindung der anti-EGFR Antikörperresistenz ist durch die Hinzunahme des *BRAF*-Inhibitors Encorafenib möglich. Die Anwendung dieser dualen zielgerichteten Therapie ab der zweiten Behandlungslinie wird durch die Daten einer randomisierten, klinischen Phase 3 Studie gestützt [78].

PatientInnen mit Nachweis einer dMMR beziehungsweise eines MSI-Subtyps sprechen auf eine Behandlung mit ICI an. In der Erstlinienbehandlung ist eine Monotherapie mit dem PD-1 Antikörper Pembrolizumab zugelassen und erzielt im Vergleich zum vorherigen Standard-Chemotherapieregime eine signifikante Verbesserung des PFS [87]. Für die Zweitlinientherapie existieren vielversprechende Daten einer nicht-randomisierten klinischen Studie, die zur Zulassung einer dualen ICI bestehend aus Nivolumab und Ipilimumab nach vorheriger Fluoropyrimidin-haltiger Systemtherapie in diesem PatientInnenkollektiv geführt haben [88, 90].

Einen Algorithmus für die Selektion der antitumoralen Systemtherapie entsprechend der jeweiligen molekularen Subgruppe des mKRK enthält Abbildung 2.

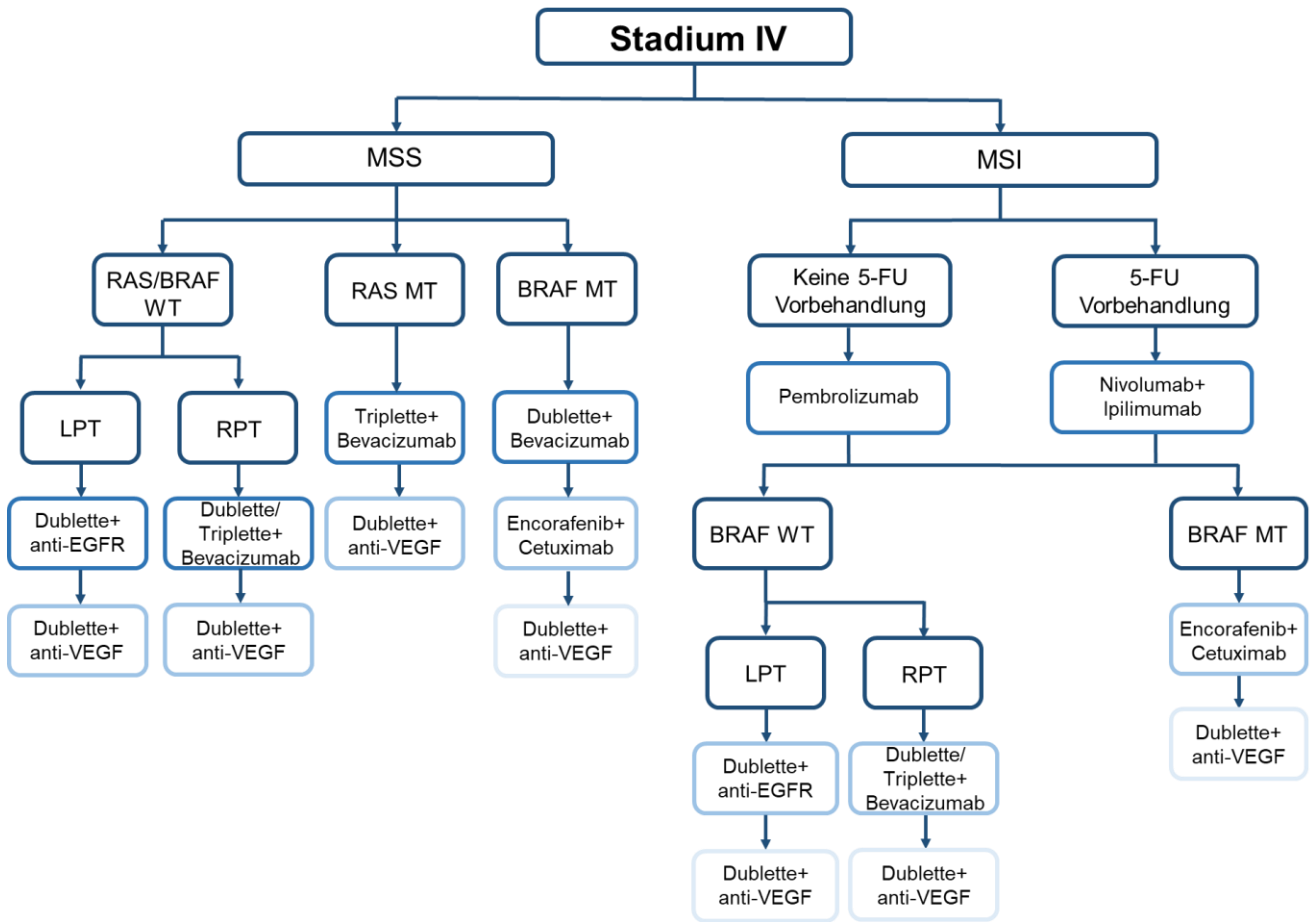


Abbildung 2: Algorithmus für die antitumorale Systemtherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms in den frühen Therapielinien [7, 12, 47-49, 78, 87, 88, 93, 94]. LPT- linksseitiger Primärtumor, RPT- rechtsseitiger Primärtumor.

### Remissionsdruck

Die Auswahl der Therapieintensität sollte nicht nur unter Berücksichtigung der zu erwartenden Toxizitäten, sondern auch unter dem Aspekt der klinischen Notwendigkeit einer Remission erfolgen. Eine intensive zytostatische Therapie sollte bei Vorliegen einer Tumor-bedingten Bedrohung von Organfunktionen (z.B. ausgeprägte kolorektale Lebermetastasierung) durchgeführt werden. Eine weitere Indikation zur intensiven antitumoralen Behandlung besteht in einer potenziell kurativen Therapiezielsetzung mit Notwendigkeit einer Tumorzellenreduktion zur Ermöglichung lokalthérapeutischer Maßnahmen. In diesem Fall kann eine vorübergehend erhöhte therapieassoziierte Toxizität toleriert werden.

Im Gegensatz dazu kann in klinisch definierten Situationen auf eine intensive antitumorale Therapie in Abwesenheit eines Remissionsdrucks (z.B. miliare pulmonale Metastasierung ohne lokalthérapeutische Optionen mit geringer Tumorzellenlast) zugunsten einer reduzierten Toxizität verzichtet werden. Ist ein potenziell kuratives Therapiekonzept, z.B. aufgrund einer disseminierten

Metastasenverteilung nicht möglich, sollte dem Erhalt der Lebensqualität größere Bedeutung beigemessen werden.

Die Definition dieser unterschiedlichen klinischen Settings anhand objektivierbarer Kriterien konnte bisher nicht etabliert werden, sodass der Remissionsdruck als Kriterium für die Therapieselektion in den aktuell gültigen Therapieleitlinien bisher keinen Stellenwert besitzt.

#### Lage des Primärtumors

Die klinischen Verläufe von KRK zeigen deutliche lokalisationsabhängige Unterschiede. Der differente Ursprung des linken und rechten Hemikolons aus dem embryonalen Hinterdarm (Englisch: *hindgut*) und Mitteldarm (Englisch: *midgut*) [95] sowie die lokal unterschiedliche Zusammensetzung des Mikrobioms [96-98] stellen potenzielle Ursachen für die heterogenen Krankheitsverläufe dar. Da die embryologische Demarkationslinie am Übergang zum distalen Drittel des Kolon transversums in retrospektiven Analysen nicht zu bestimmen ist, wird in der aktuellen Literatur mehrheitlich die linke Kolonflexur für die Differenzierung zwischen linksseitigen und rechtsseitigen KRK herangezogen. Die biologischen Unterschiede spiegeln sich unter anderem in einer differenten Verteilung der zugrundeliegenden Mutationen und folglich der für das KRK definierten molekularen Subtypen wider [99-101].

KRK PatientInnen mit rechtsseitigem Primarius besitzen im Vergleich zu PatientInnen mit linksseitigem Primarius nachweislich eine schlechtere Prognose [102-106]. Die Lokalisation des Primärtumors ist bei PatientInnen mit *RAS* WT Tumoren darüber hinaus prädiktiv für das Ansprechen auf eine anti-EGFR Therapie. In einer Metaanalyse von Arnold et al. konnte ein signifikanter Vorteil im PFS und OS für die anti-EGFR-basierte Therapie im Vergleich zur Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab bei mKRK PatientInnen mit linksseitigem Primarius nachgewiesen werden. Für PatientInnen mit rechtsseitigem Primarius ergab sich hingegen kein Überlebensvorteil [7]. In einer weiteren Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass durch die EGFR-basierte Therapie hinsichtlich der ORR ein signifikanter Vorteil für PatientInnen mit linksseitigem Primärtumor besteht, der für PatientInnen mit rechtsseitigem Primarius ausschließlich numerisch ist [7, 107].

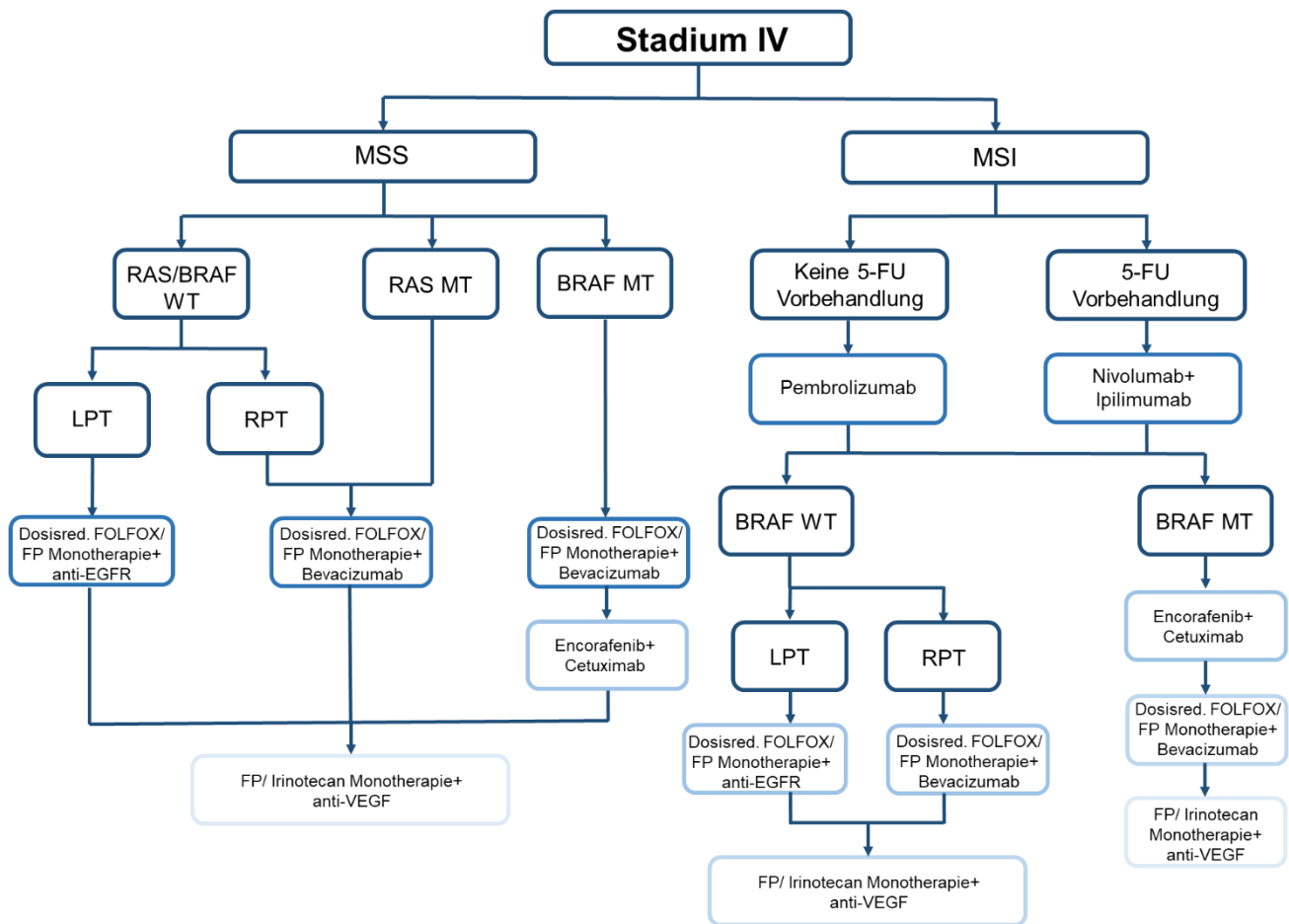
Nach aktuellem Kenntnisstand ist die Primariuslokalisierung (linksseitig versus rechtsseitig) nicht prädiktiv für das Ansprechen auf eine Angiogenesehemmung [102, 108, 109]. Es lässt sich jedoch bei PatientInnen mit rechtsseitigem KRK durch die Hinzunahme des anti-VEGF Inhibitors Bevacizumab zu einer Chemotherapie ein numerischer Überlebensvorteil nachweisen [7]. Die Bevacizumab-basierte Behandlung im Vergleich zur anti-EGFR-haltigen Therapie führt zu einem verbesserten Überleben in der Gruppe der rechtsseitigen mKRK, jedoch ohne Nachweis eines Vorteils in Bezug auf die ORR [7, 107]. Unter Berücksichtigung des numerischen ORR-Vorteils für die anti-EGFR Therapie bei PatientInnen mit rechtsseitigem Primärtumor kann der Einsatz einer EGFR-

Antikörpertherapie unter der primären Zielsetzung einer Tumolvolumenreduktion in dieser PatientInnengruppe trotz des fehlenden Überlebensvorteils erwogen werden.

### 1.3.2.2 PatientInnenspezifische Faktoren

Während das Alter der PatientInnen in früheren Behandlungsleitlinien regelhaft als Stratifikationsfaktor für die Auswahl der Intensität einer antitumoralen Systemtherapie diente, wird in den aktuell gültigen Behandlungsleitlinien von dieser starren Selektion der PatientInnen entsprechend des chronologischen Alters Abstand genommen, da große interindividuelle Unterschiede in der Fitness von gleichaltrigen PatientInnen bestehen können. Aktuell hat sich eine Einteilung der mKRK PatientInnen entsprechend des jeweiligen Fitnesszustandes (fit versus unfit) im Sinne eines biologischen PatientInnenalters durchgesetzt. Für die Unterscheidung zwischen fit und unfit im klinischen Alltag konnten bisher jedoch keine objektivierbaren Kriterien etabliert werden. Der insbesondere im Rahmen klinischer Studien zur Einschätzung des Aktivitätsstatus verwendete *Performance Status* der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) [110] ermöglicht keine genaue Differenzierung des Fitnesszustandes und besitzt darüber hinaus deutliche Limitationen bei der Anwendung in einem älteren PatientInnenkollektiv. Geriatrische Assessments, welche erwiesenermaßen eine bessere Abschätzung der Therapiefähigkeit und –verträglichkeit ermöglichen [111], haben sich in der täglichen klinischen Praxis aufgrund des zeitlichen Mehraufwandes bisher nicht flächendeckend durchgesetzt. Die Entscheidung über Art und Intensität der antitumoralen Therapie unterliegt folgerichtig der klinischen Einschätzung des/ der jeweiligen BehandlerIn.

Einen Vorschlag zur antitumoralen Therapieselektion entsprechend des molekularen Tumorsubtyps bei mKRK PatientInnen, die sich nach Einschätzung des/ der BehandlerIn nicht für eine voll-dosierte Kombinationschemotherapie eignen, enthält Abbildung 3. Komorbiditäten von mKRK PatientInnen sollten in der Auswahl der antitumoralen Substanzen entsprechend des jeweiligen Nebenwirkungsprofils ebenfalls Berücksichtigung finden.



**Abbildung 3:** Therapiealgorithmus für unfitte PatientInnen mit metastasiertem kolorektalen Karzinom [7, 12, 87, 88, 93, 112-114]. LPT- linksseitiger Primärtumor, RPT- rechtsseitiger Primärtumor, FP- Fluoropyrimidin (Capecitabin oder infusionales 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure).

### 1.3.3 Therapiesequenz

Bei mKRC PatientInnen, die in der Erstlinie eine Chemotherapie mit FOLFOX erhalten haben, sollte nach Tumorprogress in der Zweitlinie auf eine Irinotecan-basierte Therapie umgestellt werden und vice versa. Eine Übersicht über die Empfehlungen zur optimalen Sequenz der antitumoralen Therapien enthalten die Abbildungen 2, 3 und 4.

Nach Progression der Tumorerkrankung unter einer Erstlinienbehandlung mit der Triplet-Chemotherapie FOLFOXIRI sind die konventionell-chemotherapeutischen Optionen der frühen Behandlungslinien ausgeschöpft und die nachfolgende Therapie orientiert sich an den Empfehlungen für die Drittlinie beziehungsweise *last-line*.

Es existieren Daten aus klinischen Studien, die auf eine verringerte Wirksamkeit einer EGFR-Inhibition bei Anwendung nach der ersten Therapielinie hinweisen [66-68]. In der zweiten Therapielinie angewendet, ließ sich eine geringgradige Verbesserung des PFS, nicht jedoch des OS



im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie erzielen [66-68]. Diese Daten stehen in Kontrast zu der in der Erstlinienbehandlung mit der Hinzunahme von anti-EGFR Antikörpern zur Behandlung von *RAS* WT PatientInnen mit links-hemikolischem Primarius erzielten Verbesserung des OS, sodass *RAS* WT PatientInnen einen anti-EGFR Antikörper vorzugsweise in der ersten Therapielinie erhalten sollten [11].

Während Hinweise auf eine fehlende Wirksamkeit der Fortführung einer EGFR-Inhibition über den Tumorprogress hinaus in der zweiten Therapielinie existieren [115], wird die Wirksamkeit einer Wiederanwendung nach EGFR-freier Behandlung als sogenannte *EGFR-Rechallenge* in späteren Therapielinien (ab Drittlinientherapie) gegenwärtig in randomisierten klinischen Studien untersucht (NCT02934529). Eine Option zur Identifikation von mKRK PatientInnen, die von einer *EGFR-Rechallenge* möglicherweise profitieren, bietet die Durchführung einer *liquid biopsy*. In dem PatientInnenkollektiv, in dem der Nachweis eines *RAS* WT in der untersuchten, im Blut zirkulierenden Tumorzell-DNS gelang, konnte in einer klinischen Phase 2 Studie eine beachtliche Erkrankungskontrollrate durch die *Rechallenge* mit Panitumumab erzielt werden [116].

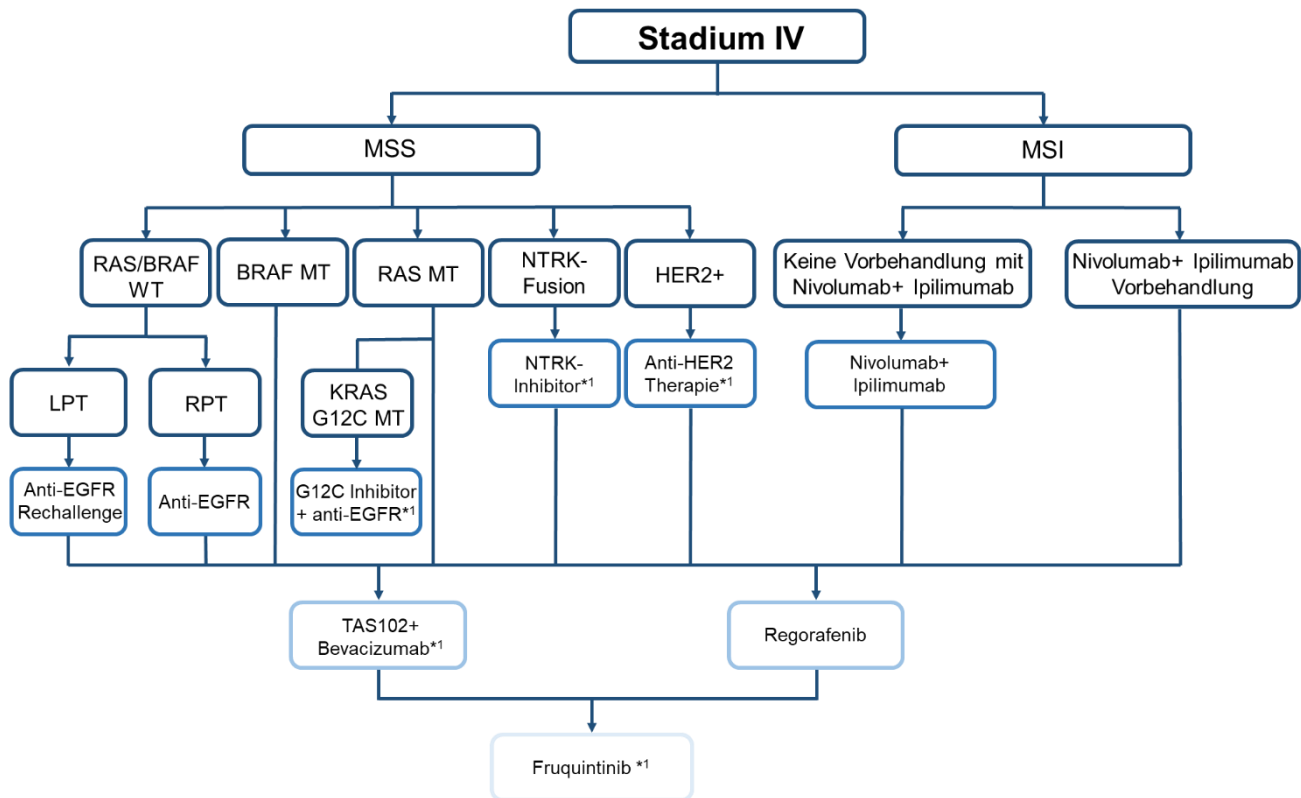
Im Kontrast zur EGFR-Inhibition ergibt sich für die Fortführung der Behandlung mit Angiogenesehemmern nach Tumorprogression in der ersten Therapielinie ein Vorteil bezüglich des Überlebens im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie [72, 117, 118]. In der zweiten Therapielinie ist neben der Fortführung einer Behandlung mit Bevacizumab auch der Einsatz von Ramucirumab oder Afibercept in Kombination mit einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie zulässig [11].

Für PatientInnen mit nachgewiesener *BRAF* MT besteht der Erstlinienstandard in der Applikation einer chemotherapeutischen Dublette. Die Anwendung einer dualen Chemotherapie im Vergleich zur Triplet-Chemotherapie jeweils in Kombination mit Bevacizumab erscheint in der Erstlinie in Bezug auf die Parameter des Überlebens nicht unterlegen [48, 49]. Aufgrund des geringen Anteils *BRAF* MT PatientInnen am mKRK Gesamtkollektiv, existieren keine randomisierten klinischen Phase 3 Daten. In einem potenziell kurativen Behandlungssetting kann die Durchführung einer toxischeren Triplet-Chemotherapie zugunsten einer Verbesserung der ORR erwogen werden [11]. Nach Fluoropyrimid-basierter Erstlinienbehandlung ist die Durchführung einer zielgerichteten Therapie mit Cetuximab und Encorafenib mit einer signifikanten Verbesserung des OS assoziiert [78]. Inwiefern sich durch die Kombination einer Oxaliplatin-basierten Chemotherapie mit Cetuximab und Encorafenib eine Verbesserung des PFS in der Erstlinie erzielen lässt, wird gegenwärtig im Rahmen einer klinischen Phase 3 Studie untersucht (NCT04607421).

Für PatientInnen mit MSI/dMMR mKRK besteht der Erstlinienstandard aufgrund des in einer randomisierten Phase 3 Studie nachgewiesenen Vorteils hinsichtlich des PFS für eine ICI mit Pembrolizumab im Vergleich zur Kombinationschemotherapie mit einem mAb in der Gabe von Pembrolizumab [87]. Bei Verzicht auf die Applikation von Pembrolizumab in der ersten Therapielinie ist ab der Zweitlinie nach Fluoropyrimidin-haltiger Vortherapie basierend auf den Daten einer nicht-randomisierten Phase 2 Studie eine duale ICI mit Nivolumab und Ipilimumab zugelassen [88, 90].

Nach Ausschöpfung der genannten Therapieoptionen existieren Trifluridin/ Tipiracil und Regorafenib als antitumorale Optionen unabhängig vom molekularen Subtyp [61, 77].

Mit fortschreitender Therapielinie gewinnt die Identifikation weiterer potenziell therapeutisch nutzbarer tumoraler Zielstrukturen an Bedeutung. Diese können- unabhängig von einer generell anzustrebenden Studienteilnahme- das Angebot weiterer Behandlungsoptionen im sogenannten *off-label use* ermöglichen.



**Abbildung 4:** Algorithmus für die antitumorale Systemtherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms in den späteren Therapielinien [61, 75, 77, 81, 83, 85, 90, 116, 119-121]. LPT- linksseitiger Primärtumor, RPT- rechtsseitiger Primärtumor. NTRK- Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor Kinase, HER2- *Human epidermal growth factor receptor 2*, TAS102- Trifluridin/ Tipiracil. \*1 Diese Therapieoptionen sind als Einzelsubstanzen oder in der genannten Kombination aktuell nicht zugelassen und entsprechen einer *off-label* Anwendung.

### 1.3.4 Erhaltungstherapie

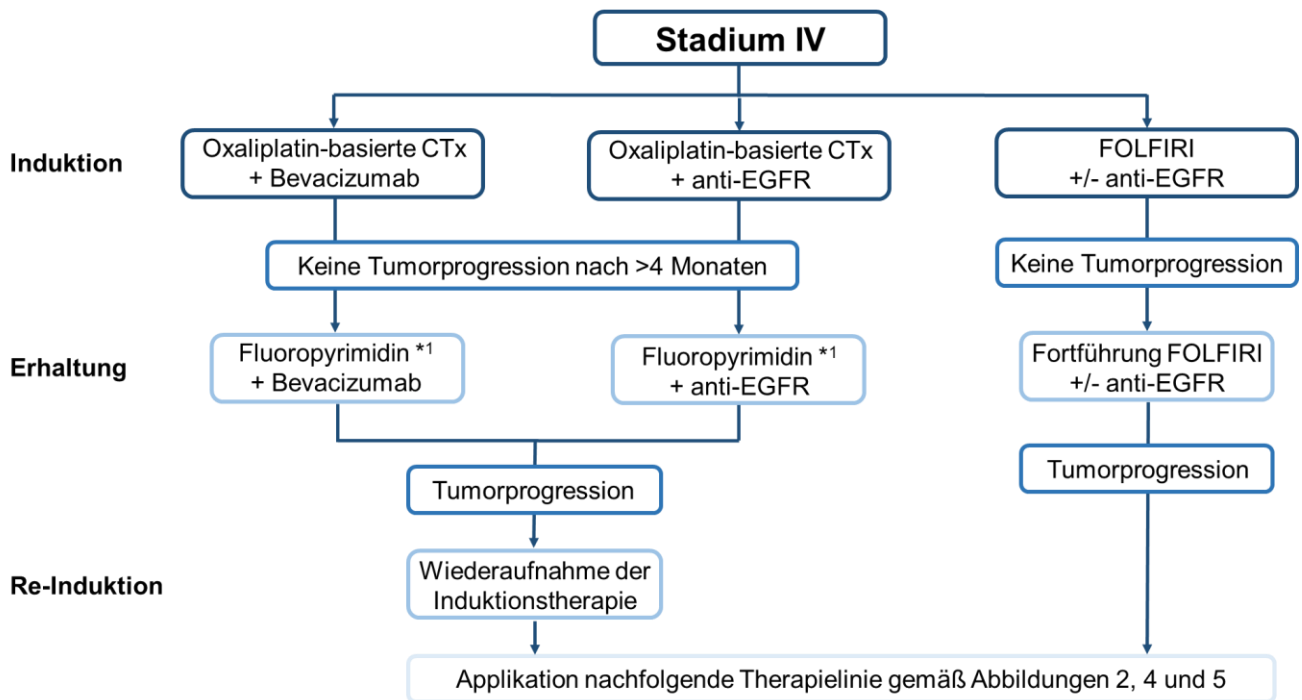
Das Konzept der Erhaltungstherapie wurde aufgrund der kumulativen Neurotoxizität von Oxaliplatin, welche die häufigste dosislimitierende Nebenwirkung dieses Chemotherapeutikums darstellt, entwickelt. Eine Deeskalation der Oxaliplatin-haltigen Induktionschemotherapie auf FU/FA mit konsekutiver Reinduktion bei Auftreten eines Tumorprogresses war in einer randomisierten Phase 3 Studie der kontinuierlichen Gabe von FOLFOX in Bezug auf die Dauer der Erkrankungskontrolle und

das PFS nicht unterlegen. Es konnte jedoch ein geringerer Anteil an Neurotoxizitäten CTCAE Grad 3 in der Erhaltungstherapie-Gruppe nachgewiesen werden [122].

In zwei weiteren klinischen Studien wurde nachfolgend untersucht, inwiefern eine Erhaltungstherapie mit einem Fluoropyrimidin einer Therapiepause überlegen ist [123, 124]. In beiden Studien konnte für die aktive Erhaltungstherapie ein Vorteil bezüglich der Dauer der Erkrankungskontrolle und des PFS nachgewiesen werden [123, 124]. Es ergab sich jedoch in beiden Studien kein Vorteil hinsichtlich des OS [123, 124], sodass eine Therapiepause in der kontrollierten Erkrankungssituation ein praktikables Vorgehen für PatientInnen darstellt, die eine Therapiepause wünschen.

Eine Übersicht der aktuellen Empfehlungen zur Auswahl der Erhaltungstherapie entsprechend der Vorbehandlung in der Erstlinie des irresektablen mKRK enthält Abbildung 5.

Die Voraussetzung für eine Erhaltungstherapie besteht in dem Erzielen einer mindestens stabilen Erkrankungssituation infolge einer mindestens viermonatigen Oxaliplatin-haltigen Induktionstherapie. Die Erhaltungstherapie sollte ein Fluoropyrimidin enthalten [125-127] und der in der Induktionstherapie verwendete mAb sollte bei Verträglichkeit fortgesetzt werden [115, 128, 129]. Bei Auftreten eines Tumorprogresses unter Erhaltungstherapie wird eine Re-Induktion mit dem Oxaliplatin-haltigen Erstlinienregime empfohlen [11]. Während ausreichend Evidenz aus randomisierten klinischen Studien bezüglich einer Wirksamkeit von Angiogenesehemmern jenseits der Tumorprogression existiert [72, 117, 118], finden sich in der post-hoc Analyse einer klinischen Phase 2 Studie Hinweise auf einen fehlenden Vorteil bezüglich der Fortführung einer anti-EGFR Antikörpertherapie, sodass ein Wechsel auf einen Angiogenesehemmer bei diesen PatientInnen erwogen werden sollte [115].



**Abbildung 5:** Erhaltungstherapiealgorithmus für das irresektable metastasierte kolorektale Karzinom, adaptiert von ESMO *Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology, 2022 [11, 115, 122, 123, 126-129]. \*1 Fluoropyrimidin- Capecitabin oder infusionales 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure, CTx- Chemotherapie.

#### 1.4 Therapieansprechen und Erkrankungsdynamik

Das Ansprechen auf eine antitumorale Systemtherapie umfasst verschiedene Dimensionen- die klinische (z.B. Entwicklung Tumor-assoziiertes Schmerzen), die laborchemische (Verlauf des Tumormarkers CEA und/ oder der Funktionsparameter von einer Metastasierung betroffener Organe) und die radiologische (bildgebende Befunddynamik). Grundlage für onkologische Therapieentscheidungen- insbesondere über den Wechsel eines therapeutischen Regimes infolge eines Erkrankungsprogresses- bildet in der Regel die radiologische Evaluation des Therapieansprechens, sodass in den aktuell gültigen Therapieleitlinien die regelmäßige Durchführung einer für die Beantwortung der klinischen Fragestellung adäquaten radiologischen Bildgebung- bevorzugt MRT und/ oder CT- empfohlen wird [11].

Die radiologische Wirksamkeitsbeurteilung antitumoraler Systemtherapien erfolgt unter Zuhilfenahme der *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* Version 1.1 (RECIST 1.1), welche zwischen progredienter (PD- *progressive disease*), regredienter (CR- *complete remission*, PR- *partial remission*) und stabiler Erkrankungssituation (SD- *stable disease*: <30% Abnahme und <20% Zunahme der Summe der längsten Tumordiameter der Zielläsionen im Vergleich zum

Ausgangsbefund) unterscheiden [130]. Eine differenziertere Bewertung des Ansprechens innerhalb der RECIST-Kategorie SD erfolgt hierbei nicht, ist tumorbiologisch jedoch durchaus von Relevanz.

Dies hat zu der Entwicklung innovativer radiologischer Parameter mit dem Ziel einer verbesserten Beurteilung des Therapieansprechens im klinischen Kontext sowie einer radiologischen Objektivierung der zugrundeliegenden Erkrankungsdynamik geführt. Die frühe Tumorschrumpfung (ETS- *early tumor shrinkage*:  $\geq 20\%$  Reduktion des Tumordurchmessers zum Zeitpunkt der ersten radiologischen Kontrolle) und die Tiefe des Therapieansprechens (DpR- *depth of response*: Veränderung der Baseline bis zum kleinsten Tumordurchmesser) stellen solche innovativen Wirksamkeitsparameter dar, die auf ein frühes Therapieansprechen und eine günstige Erkrankungsdynamik hinweisen und somit eine frühzeitige, für den onkologischen Behandlungsverlauf potenziell relevante Unterscheidung zwischen therapieresistenten und therapiesensitiven Tumoren ermöglichen können. Im Rahmen explorativer Analysen diverser klinischer Studien konnten ETS und DpR als Prädiktoren für das Überleben von mKRK PatientInnen identifiziert werden [131-139]. Darüber hinaus existieren Daten, die auf eine Assoziation von ETS und DpR mit prognostisch günstigen Faktoren, wie z.B. der linksseitigen Primariuslokalisation, hinweisen [140, 141].

### 1.5 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Habilitationsschrift ist die Darstellung der geleisteten wissenschaftlichen Arbeit im Kontext des gegenwärtigen Forschungsstandes. Im Anschluss an die Darlegung der aktuellen Behandlungsstandards für PatientInnen mit mKRK wird zu der Systemtherapieoptimierung auf Basis patientInnen- und tumorspezifischer Faktoren Stellung bezogen und die eigenen Forschungsergebnisse in die aktuelle Literatur eingeordnet.

## 2. Eigene Arbeiten

2.1 Kurreck A, Geissler M, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, Greeve J, Florschütz A, Wessendorf S, Ettrich T, Kanzler S, Nörenberg D, Seidensticker M, Held S, Buechner-Steudel P, Atzpodien J, Heinemann V, Stintzing S, Seufferlein T, Tannapfel A, Reinacher-Schick AC, Modest DP. *Dynamics in treatment response and disease progression of metastatic colorectal cancer (mCRC) patients with focus on BRAF status and primary tumor location: analysis of untreated RAS wild-type mCRC patients receiving FOLFOXIRI either with or without panitumumab in the VOLFI trial (AIO KRK0109)*. J Cancer Res Clin Oncol. 2020; 146(10):2681-2691. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03257-z> [142]

Die Prognose des mKRK und dessen Ansprechen auf antitumorale Therapien ist unter anderem abhängig von tumorspezifischen Eigenschaften und der Lage des Primärtumors [7, 63, 88, 103, 107, 143-146]. Unterschiede in der Tumorbiologie könnten darüber hinaus durch Parameter des frühen Therapieansprechens und der Erkrankungsdynamik charakterisiert werden. Die *early tumor shrinkage* (ETS) und die *depth of response* (DpR) repräsentieren Parameter, für die ein Einfluss auf das Langzeitüberleben von PatientInnen mit mKRK bereits nachgewiesen wurde [131-139]. Die Tumordynamiken jenseits der frühen Endpunkte ETS und DpR sind weniger gut untersucht [147]. In der vorliegenden Publikation wurde die ETS, die DpR, die Zeit bis zur DpR (time to DpR- Zeit von der Randomisierung bis zur DpR-Bildgebung) und das post-DpR Überleben (pPFS- Zeit von der DpR-Bildgebung bis zum Tumorprogress oder dem Tod der PatientIn; post-DpR overall survival (pOS- Zeit von der DpR-Bildgebung bis zum Tod der PatientIn) mit besonderem Fokus auf den *BRAF* Status in 66 PatientInnen und die Primariuslokalisation in 86 PatientInnen, die eine Kombinationschemotherapie mit 5-Fluorouracil/Folinsäure, Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFOXIRI) mit oder ohne den anti-EGFR-Antikörper Panitumumab in der randomisierten Phase 2 VOLFI-Studie erhielten, analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass PatientInnen mit *BRAF* WT im Vergleich zu *BRAF* MT ein tieferes Therapieansprechen (DpR -57,6% versus -40,8%,  $p=0,013$ ) mit einer vergleichbaren Zeit bis zur DpR (4,0 versus 3,9 Monate;  $p=0,885$ ) aufwiesen. Das pPFS betrug 6,5 vs. 2,6 Monate zugunsten der *BRAF* WT PatientInnen ( $p<0,001$ ) und transferierte sich in einen signifikanten Unterschied im pOS (33,6 vs. 5,4 Monate;  $p<0,001$ ). Bei Stratifikation der PatientInnen bezüglich der primären Tumorlokalisation (linksseitig vs. rechtsseitig) konnten ebenfalls signifikante Unterschiede in der DpR (-56,8% vs. -30,6%;  $p=0,018$ ), in der ETS (85,7% vs. 37,5%;  $p<0,001$ ) und dem pPFS (5,3 vs. 2,5 Monate;  $p=0,004$ ) zugunsten der linksseitigen Tumoren festgestellt werden. PatientInnen mit *BRAF* MT und/ oder rechtsseitigem Primarius erzielen ein weniger tiefgreifendes Ansprechen und erreichen darüber hinaus keine anhaltende Krankheitskontrolle (geringes pPFS), was auf eine aggressivere Tumorevolution schließen lässt.

Inwiefern sich der festgestellte statistisch signifikante Einfluss des molekularen Tumorsubtyps auf die Parameter des frühen Therapieansprechens auch bei mKRK PatientInnen mit Bevacizumab-basierten Therapieregimen nachweisen lässt, wurde in der nachfolgenden Publikation 2. untersucht.



























2.2 Kurreck A, Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kaiser F, Uhlig J, Schenk M, Freiberg-Richter J, Peuser B, Denzlinger C, Graeven U, Heinrich K, Held S, Stahler A, Alig AHS, Jelas I, von Einem JC, Stintzing S, Giessen-Jung C, Modest DP. *Response and disease dynamics in untreated metastatic colorectal cancer with bevacizumab-based sequential vs combination chemotherapy- analysis of phase 3 XELAVIRI-trial.* Front. Oncol. 2022; 12:751453. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.751453> [148]

Bei der *early tumor shrinkage* (ETS), der *depth of response* (DpR) und der *time to DpR* handelt es sich um explorative Studienendpunkte, deren Stellenwert als frühe Wirksamkeitsparameter und Prädiktoren für ein verlängertes Überleben bei mKRC bisher nicht ausreichend belegt ist [131-139]. Wir führten eine Analyse dieser explorativen Endpunkte bei PatientInnen durch, die innerhalb der Phase 3 Studie XELAVIRI mit einer Bevacizumab-haltigen sequenziellen antitumoralen Systemtherapie (initial Fluoropyrimidin, Hinzunahme Irinotecan bei Erkrankungsprogress) oder einer initialen Kombinationstherapie (Fluoropyrimidin plus Irinotecan) behandelt wurden. Wir evaluierten die Überlebensparameter PFS und OS mit ETS als Stratifikationsparameter entsprechend des Behandlungsarms, der molekularen Subgruppe und des Geschlechts bei insgesamt 370 PatientInnen. Im initialen Kombinationschemotherapiearm konnte eine höhere Rate an ETS (60,9% vs. 43,5%;  $p=0,001$ ) und eine signifikant tiefere DpR (-40,0% vs. -24,7%;  $p<0,001$ ) festgestellt werden. Der Vorteil bezüglich der ETS und DPR war bei *RAS/BRAF* WT Tumoren besonders ausgeprägt, was darauf schließen lässt, dass es sich im Vergleich zu *RAS/BRAF* MT Tumoren um eine generell therapiesensitive Subgruppe handelt, die von einer initialen Kombinationschemotherapie profitiert. Ferner zeigte sich, dass männliche im Vergleich zu weiblichen PatientInnen im Hinblick auf die Parameter des frühen Therapieansprechens einen größeren Nutzen von der initialen Kombinationstherapie zu haben, was in einer geringeren Sensitivität gegenüber Irinotecan oder einer erhöhten Sensitivität gegenüber Fluoropyrimidinen durch die geringeren Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Serum-Level bei Frauen begründet liegen könnte [149]. Das Vorliegen einer ETS war unabhängig vom Behandlungsarm (PFS:  $p<0,001$ ; OS:  $p=0,012$ ) und der molekularen Subgruppe (PFS:  $p<0,001$ ; OS:  $p<0,001$ ) mit einem verbesserten Überleben assoziiert. Während für männliche Patienten mit ETS ein signifikanter Überlebensvorteil (PFS:  $p<0,001$ ; OS:  $p<0,001$ ) nachgewiesen werden konnte, war dies für weibliche Patientinnen nicht feststellbar (PFS:  $p=0,107$ ; OS:  $p=0,965$ ), was möglicherweise darauf hindeutet, dass ETS in der untersuchten Studienkohorte, die vornehmlich ältere PatientInnen umfasste, für das Langzeitüberleben von weiblichen im Vergleich zu männlichen PatientInnen keine gleichrangige Bedeutung hat. In einer weiteren Analyse der XELAVIRI-Studie (Vergleich Publikation 2.) konnten wir bereits einen Einfluss des Alters auf die Effektivität und die Frühsterblichkeit von mKRC PatientInnen feststellen und somit die kritische Fragestellung formulieren, ob die Durchführung klinischer Studien in einem überwiegend jungen und fitten Kollektiv möglicherweise zu einer Übertherapie älterer PatientInnen führt.

























2.3 Kurreck A, Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kaiser F, Uhlig J, Schenk M, Freiberg-Richter J, Peuser B, Denzlinger C, Graeven U, Schwaner I, Stahler A, Heinrich K, Jung A, Held S, von Einem JC, Stintzing S, Giessen-Jung C, Modest DP. *Impact of age on efficacy and early mortality of initial sequential treatment versus upfront combination chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a subgroup analysis of a phase III trial (AIO KRK0110, XELAVIRI study)*. Eur J Cancer. 2020 Sep; 137:81-92. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.010> [150]

Um die Ursachen für die altersabhängigen Überlebensunterschiede von mKRK PatientInnen zu ergründen [7], untersuchten wir die altersabhängige Therapieeffektivität und die 60-Tage-Mortalität als indirekten Hinweis auf eine möglicherweise therapieassoziierte Mortalität infolge einer onkologischen Übertherapie [151, 152]. Im Rahmen der randomisierten Phase 3 Studie XELAVIRI wurde bei mKRK PatientInnen die Anwendung von 5-Fluorouracil/Folinsäure (FP) und Bevacizumab (Bev) gefolgt von einer sequenziellen Eskalation auf Irinotecan (Iri), FP und Bev (Arm A) mit einer initialen Kombinationstherapie aus FP, Iri und Bev (Arm B) in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit verglichen. Zur Beantwortung unserer Fragestellung wurden PatientInnen entsprechend ihres Alters in drei Kohorten (<65 Jahre, 65-74 Jahre und ≥75 Jahre) unterteilt.

Die Ergebnisse unserer Analyse deuten darauf hin, dass jüngere PatientInnen von einer initialen Kombinationschemotherapie (Iri, FP und Bev) profitieren, während ältere PatientInnen (≥75 Jahre) insbesondere im Hinblick auf das OS nur einen geringen numerischen Vorteil erzielen. Von den untersuchten 421 PatientInnen verstarben 13 (3,1%) innerhalb von 60 Tagen nach Therapieinitiierung mit der höchsten Mortalitätsrate in der Gruppe der älteren PatientInnen (<65 Jahre: 1,6%, 65-74 Jahre: 2,8% und ≥75 Jahre: 5,2%;  $p=0,26$ ). Die 60-Tage-Mortalität war bei PatientInnen, die initial mit einer Kombinationschemotherapie behandelt wurden, signifikant mit dem Alter assoziiert und erreichte das Maximum von 8,7% bei PatientInnen ≥75 Jahre ( $p=0,027$ ). Bei PatientInnen, die eine sequenzielle Therapie erhielten, konnte hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Häufigkeit der 60-Tage-Mortalität nachgewiesen werden ( $p=0,63$ ). Das Überleben von mKRK PatientInnen ≥75 Jahre wurde durch die initiale Kombinationstherapie mit FP, Iri und Bev in der Subgruppe der RAS MT Tumoren nicht verbessert; der Vorteil bei RAS WT PatientInnen beschränkte sich auf die frühen Endpunkte, sodass sequenzielle und weniger intensive Therapieansätze bei mKRK PatientInnen ≥75 Jahre unabhängig vom RAS-Mutationsstatus in Betracht gezogen werden sollten. Diese Perspektive wird unterstützt durch das relevante Risiko für eine 60-Tage-Mortalität bei PatientInnen ≥75 Jahre, die initial eine Irinotecan-basierte Kombinationstherapie mit Bevacizumab erhalten.

Dass sich die im Rahmen klinischer Studien und post-hoc Analysen gewonnenen Erkenntnisse zu prognostischen und prädiktiven Faktoren möglicherweise auch auf andere Tumorentitäten übertragen lassen, demonstriert die von uns bei PatientInnen mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas durchgeführte Analyse (Vergleich Publikation 2.4).































2.4 Kurreck A, Weckwerth J, Modest DP, Striefler JK, Bahra M, Bischoff S, Pelzer U, Oettle H, Kruger S, Riess H, Sinn M. *Impact of completeness of adjuvant gemcitabine, relapse pattern, and subsequent therapy on outcome of patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma - A pooled analysis of CONKO-001, CONKO-005, and CONKO-006 trials.* Eur J Cancer. 2021 Jun; 150:250-259. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.036> [153]

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) repräsentiert weltweit eine der malignen Neoplasien mit der höchsten Mortalitätsrate. Es gibt Hinweise, dass die Überlebenszeit metastasierter PDAC PatientInnen vom jeweiligen Metastasierungsmuster abhängig ist [154-158]. Es existieren jedoch nur wenige Daten, zu welchem Ausmaß das Überleben von weiteren patientInnen- und tumorspezifischen Faktoren sowie den nachfolgenden Therapien beeinflusst wird [159-164].

Wir haben eine gepoolte Analyse der adjuvanten Phase 2 und Phase 3 Therapiestudien CONKO-001, CONKO-005 und CONKO-006 mit einer Gesamtzahl von 921 PDAC PatientInnen durchgeführt. In 88,5% der analysierten PatientInnen konnte nach kurativ intendierter Resektion ein Rezidiv der Erkrankung festgestellt werden. Die durchgeführte multivariate Analyse identifizierte ein geringes Tumorigradung, ein niedriges postoperatives Level des Tumormarkers CA 19-9 und eine isolierte pulmonale Metastasierung als Einflussfaktoren für ein signifikant besseres erkrankungsfreies Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OS) ab Diagnose des Erkrankungsrezidivs. Das Vorliegen einer isolierten hepatischen Metastasierung war mit einem verkürzten Gesamtüberleben assoziiert ( $p < 0,001$ ). In der Subgruppe der PatientInnen mit isolierter pulmonaler Metastasierung könnten aufgrund der günstigen Prognose in Analogie zur Behandlung des mKRK multidisziplinäre Behandlungsstrategien eine Berechtigung haben [165-168]. In Anbetracht der deutlichen Überlebensunterschiede in Abhängigkeit vom Metastasierungsort des PDAC könnte darüber hinaus eine weitere Unterteilung der M-Kategorie der TNM-Klassifikation- wie sie bereits beim KRK vorgenommen wird- sinnvoll sein [169].

Neben dem Metastasierungsmuster konnte die Vollständigkeit der adjuvanten Therapie ( $p = 0,006$ ), die Anzahl der Metastasenlokalisationen ( $p = 0,015$ ) und die Auswahl der nachfolgend applizierten Systemtherapie ( $p < 0,001$ ) als signifikante Faktoren für das Überleben von PDAC PatientInnen ab Rezidivdiagnose identifiziert werden. Hierbei erwiesen sich in Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur [170, 171] eine vollständige Applikation der intendierten sechsmonatigen Gemcitabin-basierten adjuvanten Therapie und eine intensive Systemtherapie mit mFOLFIRINOX oder Gemcitabin und nab-Paclitaxel nach Feststellung des Rezidivs als prognostisch günstig.

Die in Publikation 2. bereits thematisierte Relevanz einer Reduktion therapieassoziiertes Toxizitäten in der Behandlung von onkologischen PatientInnen wird durch das im Rahmen der klinischen Phase 2 PanaMa-Studie (Vergleich Publikation 2.5) verfolgte Konzept der antitumoralen Erhaltungstherapie beim irresektablen mKRK aufgegriffen.























2.5 Modest DP, Karthaus M, Fruehauf S, Graeven U, Müller L, König AO, Fischer von Weikersthal L, Caca K, Kretschmar A, Goekkurt E, Haas S, Kurreck A, Stahler A, Held S, Jarosch A, Horst D, Reinacher-Schick AC, Kasper S, Heinemann V, Stintzing S, Trarbach T. *Panitumumab Plus Fluorouracil and Folinic Acid Versus Fluorouracil and Folinic Acid Alone as Maintenance Therapy in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized PANAMA Trial (AIO KRK 0212)*. *J Clin Oncol*. 2022 Jan 1; 40(1):72-82. PMID: 34533973; PMCID: PMC8683209. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01332> Epub 2021 Sep 17. [115]

Die PanaMa-Studie untersuchte erstmals in einem randomisierten Phase 2-Design die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Panitumumab (Pmab) in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folsäure (FU/FA) als Erhaltungstherapie bei mKRK PatientInnen mit *RAS* WT Tumoren. Im Rahmen der Studie wurden mKRK PatientInnen ohne vorherige Systemtherapie bezüglich der metastasierten Erkrankung mit sechs Zyklen FU/FA und Oxaliplatin (FOLFOX) in Kombination mit Pmab therapiert. PatientInnen ohne bildmorphologischen Erkrankungsprogress wurden nachfolgend im Verhältnis von 1:1 in die Therapiearme (FU/FA plus Pmab versus FU/FA) randomisiert. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS= Zeit von der Randomisierung bis zur Erkrankungsprogression oder zum Tod). Neben den klassischen sekundären Studienendpunkten Gesamtüberleben (OS= Zeit von der Randomisierung bis zum Tod) und objektive Ansprechrate der Erhaltungstherapie (ORR= Summe der PatientInnen mit partieller oder kompletter Remission entsprechend RECIST 1.1) lag ein besonderer Fokus auf der Toxizitäts- und Lebensqualitätsanalyse.

Von insgesamt 248 PatientInnen erhielten N=125 eine Erhaltungstherapie mit FU/FA plus Pmab und N=123 mit FU/FA ohne Pmab. Durch die Fortführung von Pmab in der Erhaltungstherapie konnte der primäre Studienendpunkt signifikant verbessert werden (8,8 vs. 5,7 Monate; HR 0,72; p=0,014). Dies transferierte sich in einen numerischen OS-Vorteil (28,7 vs. 25,7 Monate; HR 0,84; p=0,32). Die ORR unter Erhaltungstherapie betrug 40,8% für PatientInnen, die FU/FA plus Pmab erhielten und 26,0% für PatientInnen, denen ausschließlich FU/FA appliziert wurde (OR 1,96; p=0,02).

Als häufigste schwerwiegende Nebenwirkung der Erhaltungstherapie (Grad  $\geq 3$  gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events) wurde die Pmab-assoziierte Dermatitis identifiziert. Eine Auswertung der erhobenen Lebensqualitätsdaten ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt (03/2023) ausstehend.

In der untersuchten *RAS* WT Kohorte erzielte die Pmab-basierte Erhaltungstherapie einen signifikanten PFS-Vorteil. Sollte im Anschluss an eine Pmab-haltige Induktionstherapie eine mindestens stabile Erkrankung erzielt und eine aktive Erhaltungstherapie angestrebt werden, so scheint die Fortführung von Pmab im Hinblick auf die Wirksamkeit empfehlenswert. Es bleibt jedoch unklar, inwieweit unsere Daten auf andere anti-EGFR-basierte Therapieschemata extrapoliert werden können. Das Konzept der Erhaltungstherapie erscheint aufgrund des fehlenden OS-Vorteils als definierter Behandlungsstandard strittig und Therapiepausen sollten als lebensqualitätsfreundliche Alternative bei ausgewählten PatientInnen in Betracht gezogen werden [124, 172].









































### 3. Diskussion

Die aufgeführten Publikationen können unter der Überschrift: Optimierung der antitumoralen Systemtherapie mit dem Ziel einer Verbesserung des Überlebens unter Erhalt der Lebensqualität subsumiert werden.

Im Fokus der Publikationen 1 bis 4 stehen die Identifikation prognostisch ungünstiger patientInnen- und tumorspezifischer Faktoren als Ausgangspunkt für eine individualisierte Systemtherapie. Die Publikationen 1 bis 3 beschäftigen sich im Speziellen mit dem prädiktiven und prognostischen Wert des molekularen Subtyps, der Primariuslokalisation, des PatientInnenalters und des Geschlechts für die systemische Therapie des mKRK. In Publikation 4 wurden der Einfluss der Vollständigkeit einer adjuvanten Systemtherapie, des Metastasierungsmusters und der applizierten Systemtherapie nach stattgehabter Rezidivdiagnose bei PatientInnen mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) untersucht. Für die Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Arbeit finden sich in der aktuellen Literatur deutliche Parallelen zu weiteren Tumorentitäten gastrointestinalen Ursprungs, die nachfolgend dargestellt werden.

Bei der Publikation 5 handelt es sich um die primäre Ergebnisveröffentlichung einer klinischen Phase 2 Studie, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer anti-EGFR-basierten Erhaltungstherapie bei mKRK PatientInnen untersucht wurde. Das Konzept der Erhaltungstherapie misst der Reduktion therapieassoziiertes Toxizitäten in der Behandlung von irresektablen mKRK PatientInnen vermehrte Bedeutung bei.

#### *Prognostische und prädiktive Faktoren*

Das Therapieansprechen und die Prognose gastrointestinaler Tumoren wird multifaktoriell beeinflusst. Dabei sind sowohl patientInnen- als auch tumorspezifische Faktoren von prognostischer und prädiktiver Relevanz.

In Bezug auf das mKRK besteht ein negativer Einfluss der rechtsseitigen im Vergleich zur linksseitigen Primariuslokalisation auf das Therapieansprechen und die Überlebensparameter im UICC-Stadium III und IV [5, 102, 103]. Dieser Heterogenität des klinischen Erkrankungs- und Therapieverlaufs liegen Unterschiede in der Tumorbilogie zugrunde. Der unterschiedliche embryonale Ursprung des rechts- und linksseitigen Hemikolons [95], die Unterschiede in der Zusammensetzung des Mikrobioms [96-98] und die unterschiedliche Verteilung der molekularen Subtypen [99-101] stellen mögliche Ursachen für die bestehenden klinischen Unterschiede dar.

Die molekularen Tumoreigenschaften besitzen meist sowohl prognostische als auch prädiktive Relevanz. *RAS* MT und *BRAF* MT Tumoren besitzen eine natürliche Resistenz

gegenüber anti-EGFR Antikörpern [94, 173]. Darüber hinaus sind die Therapieergebnisse von *RAS* MT, *BRAF* MT und MSI Tumoren unter Behandlung mit konventionellen Chemotherapeutika schlechter als bei *RAS/ BRAF* WT Tumoren [174]. Diese Ergebnisse klinischer Studien haben zu der Entwicklung zielgerichteter Therapieoptionen für dieses PatientInnenkollektiv beigetragen [175, 176].

Die Primärlokalisation stellt einen Surrogatparameter für Aspekte der Tumorbilogie und den heterogenen Erkrankungs- und Therapieverlauf dar. So konnten wir in unserer Analyse beispielsweise eine Assoziation von *BRAF* MT und rechtsseitigen Primärtumoren nachweisen, welche zu einer Überlappung der Ergebnisse hinsichtlich des Therapieansprechens und der Überlebensparameter führte [142]. *BRAF* WT im Vergleich zu *BRAF* MT Tumoren zeigten ein tieferes Therapieansprechen als bildmorphologisches Korrelat einer möglicherweise erhöhten Sensitivität gegenüber der in der VOLFI-Studie applizierten Systemtherapie [142]. Eine bessere Ansprechtiefe war darüber hinaus mit einer Verlängerung der Überlebensparameter PFS und OS assoziiert [142], was auf eine weniger aggressive Tumorbilogie mit konsekutiv zeitlich verzögerter Entwicklung einer therapeutischen Resistenz hinweisen kann.

Ein Vorteil bezüglich der Tiefe des Therapieansprechens konnte für die linksseitige gegenüber der rechtsseitigen Primärlokalisation nachgewiesen werden. Das tiefere Therapieansprechen übersetzte sich in einen statistisch signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben [142].

Zusammengefasst zeigt sich, dass PatientInnen mit *BRAF* MT und/ oder rechtsseitigem Primärtumor ein quantitativ schlechteres Therapieansprechen und darüber hinaus keine anhaltende Erkrankungskontrolle erzielen. Diese Beobachtungen lassen sowohl auf eine initial geringere Sensitivität als auch auf eine aggressive Tumorevolution schließen, die durch eine rasche therapeutische Resistenzentwicklung (sekundäre Resistenz) oder die Selektion primär therapieresistenter Tumorzellklone begründet sein könnte. Die in den aktuell gültigen Leitlinien für die Erstlinienbehandlung des *BRAF* MT mKRK noch teilweise empfohlene intensive antitumorale Kombinationstherapie mit FOLFOXIRI und Bevacizumab erscheint vor dem Hintergrund der beobachteten raschen Resistenzentwicklung insbesondere für PatientInnen mit einer eindeutig palliativen Therapiezielsetzung strittig, zumal die größte verfügbare gepoolte Analyse zu dieser Subgruppe keinen Vorteil einer Triplet-Chemotherapie nachweisen konnte [49]. Sollte die Intensität der antitumoralen Therapie tatsächlich einen Einfluss auf die Resistenzentwicklung haben, stellt sich die Frage, ob das aktuell praktizierte Vorgehen der Maximierung des initialen Therapieeffektes gegenüber einer sequenziellen Therapie- die eine geringere Ansprechrate zur Folge hat, aber möglicherweise mit einer weniger aggressiven Tumorevolution verbunden ist- tatsächlich zu bevorzugen ist. Die Ergebnisse aktuell laufender klinischer Studien, welche die Verwendung zielgerichteter Therapien einschließen, sind für eine abschließende Interpretation der Daten abzuwarten.

Die Tatsache, dass insbesondere PatientInnen mit *BRAF* MT mKRK trotz initialer Erkrankungskontrolle rasch einen Tumorprogress entwickeln, ist jedoch alarmierend und sollte zu einer erhöhten Aufmerksamkeit im klinischen Management dieser PatientInnen führen- so zum Beispiel hinsichtlich der Häufigkeit radiologischer Verlaufskontrollen.

Möglicherweise sind die durch Mutationen entstandenen Therapieresistenzen bereits zum Zeitpunkt des tiefsten Therapieansprechens auf molekularer Ebene nachweisbar, ohne dass eine Größenzunahme vorbekannter Tumorerläsionen und/ oder neuauftretende Filiae bildmorphologisch darstellbar sind. Die kontinuierliche technische Verbesserung der *liquid biopsies* hat zuletzt zu einem vermehrten Einsatz im Rahmen klinischer Studien und einer Ausweitung der potenziellen Indikationen geführt. Ein intensives peritherapeutisches Monitoring von prognostisch ungünstigen PatientInnensubgruppen auf molekularer Ebene könnte zu einer besseren Verlaufskontrolle der klonalen Tumorzellentwicklung führen. Diese stellt eine Grundvoraussetzung für eine zukünftig dynamischere Anpassung der Behandlungsstrategie mit konsekutiver Verhinderung des bildmorphologisch fassbaren Erkrankungsprogresses dar.

Wir konnten durch die Ergebnisse einer weiteren Analyse belegen, dass das frühe Therapieansprechen und die Tiefe des Ansprechens auf eine antitumorale Behandlung mit der jeweiligen molekularen Subgruppe des mKRK assoziiert ist [148]. Der Vorteil bezüglich der Parameter des Therapieansprechens ist mit einer initial Irinotecan-haltigen Therapie besonders ausgeprägt bei PatientInnen mit einem *RAS/ BRAF* WT Tumor. Im Gegensatz zu der Population *RAS* MT Tumoren besteht möglicherweise eine hohe Sensitivität gegenüber Irinotecan oder konventionellen Chemotherapeutika im Allgemeinen, sodass diese PatientInnen im Hinblick auf die Parameter des Therapieansprechens besonders der initialen Gabe einer chemotherapeutischen Dublette im Sinne einer Therapieintensivierung zu profitieren scheinen. Auch hier scheint der molekulare Subtyp sowohl eine prognostisch als auch eine prädiktive Relevanz zu haben. Diese Ergebnisse sind konsistent zu denen der TRIBE-Studie, in der in einem *RAS* WT Kollektiv durch die Hinzunahme von Irinotecan zu einer antitumoralen Therapie mit FOLFOX und Bevacizumab eine signifikante Verbesserung der Überlebensparameter erzielt werden konnte, während die Subgruppe der *RAS* MT Tumoren einen marginalen Benefit an der Grenze der klinischen Bedeutsamkeit erfuhr [45]. Im Kontrast hierzu stehen die kürzlich publizierten Ergebnisse der TRIPLETE-Studie, in der die Hinzunahme von Irinotecan zu einer Oxaliplatin-haltigen Dublette in Kombination mit dem anti-EGFR Antikörper Panitumumab weder zu einer Verbesserung der ORR (primärer Studienendpunkt) noch des progressionsfreien Überlebens von PatientInnen mit *RAS* WT geführt hat [91]. Eine abschließende Erklärung für dieses Ergebnis kann in Absenz der Gesamtüberlebensdaten aktuell nicht gegeben werden. Die fehlende Verbesserung des Therapieansprechens und des progressionsfreien Überlebens durch die Hinzunahme von

Irinotecan in der TRIPLETE-Studie könnte allerdings durch den bereits erzielten tumorverkleinernden Effekt der EGFR-Inhibition bedingt sein- einen sogenannten *Ceiling*-Effekt. Für diese These sprechen unter anderem die Ergebnisse der klinischen Phase 3 Studien PARADIGM und STRATEGIC-1, die beide in ähnlich selektierten Kollektiven objektive Ansprechraten von ca. 80% berichteten, sodass eine weitere Steigerung in einem dichotomen System (RECIST 1.1) einem Bias unterliegen mag [93, 177].

Abgesehen von der Primärlokalisation und der molekularen Subgruppe scheinen die patientInnen-spezifischen Faktoren Alter und Geschlecht einen prädiktiven und prognostischen Wert in der Behandlung von mKRK PatientInnen zu besitzen.

In einer der zugrundeliegenden Publikationen zeigen wir, dass ein frühes Therapieansprechen in der XELAVIRI-Studie mit einem signifikanten Überlebensvorteil für männliche, nicht jedoch für weibliche PatientInnen verbunden war [148]. Das frühe Therapieansprechen scheint in der weiblichen Kohorte der Studie, die vorrangig ältere Patientinnen (medianes Alter ca. 70 Jahre) umfasste, folglich nicht von gleichrangiger Bedeutung für das Langzeitüberleben zu sein wie in der männlichen Population.

Zudem zeigte sich, dass männliche Patienten im Vergleich zu der weiblichen Kohorte im Hinblick auf das frühe Therapieansprechen mehr von der Irinotecan-haltigen Kombinationstherapie profitieren [148]. Ein Erklärungsansatz besteht in einer möglicherweise geringeren Sensitivität gegenüber Irinotecan oder einer erhöhten Sensitivität gegenüber Fluoropyrimidinen bei den im Rahmen der Studie behandelten weiblichen Patientinnen. Die Expression des für den Abbau des 5-FU verantwortlichen Enzyms DPD ist in Frauen geringer als in Männern [178]. Es ist anzunehmen, dass der durch die geringeren Serum DPD-Level bedingte verzögerte Abbau des 5-FU zu einer erhöhten Effektivität (und Toxizität) in den weiblichen Patientinnen beitragen könnte [149]. Der Vorteil, der durch die initiale Hinzunahme von Irinotecan zu einer 5-FU-basierten antitumoralen Therapie erzielt wird, könnte dementsprechend geringer sein als in den männlichen Patienten. Es handelt sich hierbei lediglich um eine Hypothese, die zukünftig im Rahmen prospektiver Studien mit einem Fokus auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Therapie des mKRK untersucht werden sollte. Die Ergebnisse unserer Analyse stehen gewissermaßen in Kontrast zu denen einer retrospektiven Analyse der Phase 3 Studien TRIBE und TRIBE-2 [179]. Hier konnte kein geschlechtsspezifischer Unterschied in dem Nutzen von einer Intensivierung der Chemotherapie festgestellt werden. Es sei jedoch zu berücksichtigen, dass sowohl in der TRIBE als auch TRIBE-2 Studie die Eskalation der Chemotherapie von einer Dublette auf eine Triplette untersucht wurde und insbesondere Toxizitäts- und Unverträglichkeitseffekte in den TRIBE-Kollektiven angesichts des jungen Alters der eingeschlossenen PatientInnen nicht von entscheidender Bedeutung gewesen sein dürften [45, 46, 179]. Bei Betrachtung der nachweislich prognostisch und prädiktiv relevanten patientInnen- und tumorspezifischen

Faktoren imponiert jedoch ein deutlicher Unterschied bezüglich des PatientInnenalters (älteres Kollektiv in XELAVIRI) und der Verteilung der molekularen Subtypen (mehr prognostisch günstige *RAS* WT Tumoren in XELAVIRI) zwischen der XELAVIRI und den TRIBE Studien. Unsere Beobachtungen werden bestätigt durch die Ergebnisse einer kürzlich publizierten klinischen Phase 3 Studie, die demonstrierte, dass ältere PatientInnen im Gegensatz zu den in klinischen Studien überrepräsentierten jüngeren mKRK PatientInnen keinen Überlebensvorteil durch eine Therapieintensivierung haben [180].

Zur Identifikation potenzieller Ursachen für die bekannten altersabhängigen Überlebensunterschiede bei mKRK PatientInnen haben wir in einer weiteren Analyse der XELAVIRI-Studie sowohl die Effektivität als auch die 60-Tage-Mortalität in Abhängigkeit vom PatientInnenalter untersucht [150]. Es existieren aktuell nur wenige klinische Studien, die sich den spezifischen Herausforderungen der Behandlung von älteren mKRK PatientInnen widmen. Die verfügbaren Daten deuten jedoch darauf hin, dass sowohl die Kombination aus FP und Bevacizumab als auch die Verwendung von dosisreduzierten chemotherapeutischen Dubletten sinnvolle Behandlungsoptionen für die ältere PatientInnenpopulation darstellen [112, 113, 181].

In der zugrundeliegenden Analyse der XELAVIRI-Studie betrug das mediane PatientInnenalter in den Therapiearmen 69 und 71 Jahre [182], sodass diese Studienkohorte die Population der realen Welt, in der das mediane Alter bei Erstdiagnose eines KRK über 70 Jahre beträgt, deutlich besser abbildet als zahlreiche andere Erstlinienstudien [2].

Wir konnten zeigen, dass jüngere PatientInnen (<65 Jahre) von einer initialen Kombinationschemotherapie mit Irinotecan deutlich mehr profitierten als ältere PatientInnen innerhalb der Studie [182]. Das OS in der Kohorte der  $\geq 75$ -Jährigen wurde durch die initiale Therapieintensivierung unabhängig vom *RAS*-Status nicht verbessert. Darüber hinaus ließ sich in der Kohorte  $\geq 75$ -Jahre eine 60-Tage-Mortalität von 8,7% bei PatientInnen nachweisen, die initial mit dem intensiveren Therapieregime behandelt wurden. In diesem Therapiearm war die Assoziation des Alters mit der 60-Tage-Mortalität statistisch signifikant im Gegensatz zum sequenziellen Therapiearm mit der initialen Applikation einer Monochemotherapie [182]. Einen möglichen Erklärungsansatz könnte die unterschiedliche Häufigkeit klinisch relevanter, substanzspezifischer Toxizitäten bieten, welche die Prognose (z.B. schwerwiegende thromboembolische Ereignisse) und die Therapieadhärenz (z.B. durch lebensqualitätseinschränkende Diarrhö) negativ beeinflussen können.

Die Ergebnisse bezüglich älterer mKRK PatientInnen sind insbesondere vor dem Hintergrund des in der Studie vorausgesetzten guten Aktivitätsstatus (ECOG 0-1) bemerkenswert und unterstreichen die Notwendigkeit einer sorgsam Auswahl der initialen Therapieintensität in diesem Kollektiv sowie die konsequente Entwicklung von Regimen für ältere PatientInnen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist unklar, inwiefern sich die

Beobachtungen in der XELAVIRI-Studie auf die Behandlung mit EGFR-Inhibitor-haltigen Regimen übertragen lässt.

Dass sich die im Rahmen klinischer Studien und retrospektiver Analysen gewonnenen Erkenntnisse möglicherweise auch auf andere Tumorentitäten übertragen lassen, demonstriert die von uns zur Identifikation prognostischer Faktoren bei PatientInnen mit PDAC durchgeführte Analyse [153].

Die 5-Jahresüberlebensrate von PDAC-PatientInnen ist im Vergleich zu PatientInnen mit KRK äußerst gering [183-185]. Neben dem Fehlen sinnvoller Vorsorgeuntersuchungen sind die Gründe hierfür nach bisherigem Kenntnisstand vor allem in der hohen Rezidivrate nach kurativ intendierter Primäresektion [186] und dem geringen progressionsfreien Überleben unter den aktuell verfügbaren antitumoralen Systemtherapien mit konsekutiver Verschlechterung des klinischen Zustandes der PatientInnen zu finden [170, 171, 187].

Mithilfe einer gepoolten Analyse von drei adjuvanten klinischen PDAC-Studien haben wir evaluiert, inwiefern das Überleben der PatientInnen von tumor- und patientInnenspezifischen Faktoren sowie der Auswahl der Systemtherapie nach Rezidivdiagnose beeinflusst wird [153].

Interessanterweise zeigte sich eine unabhängige Korrelation des zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose vorliegenden Metastasierungsmusters sowohl mit dem erkrankungsfreien Überleben als auch mit dem OS der PatientInnen [153]. Während die Anzahl der Metastasenlokalisationen als prognostischer Faktor gut mit der zugrundeliegenden Schwere der Erkrankung einschließlich der konsekutiven Organinsuffizienzen und des reduzierten Allgemeinzustandes der PatientInnen zu begründen ist, weist der prognostische Effekt der exakten Metastasenlokalisation auf biologische Unterschiede innerhalb der Entität hin. Die isolierte pulmonale Metastasierung erwies sich als unabhängiger Faktor für ein besseres erkrankungsfreies Überleben und Gesamtüberleben ab Rezidivdiagnose, während das Vorliegen einer isolierten hepatischen Metastasierung mit einem verringerten Überleben assoziiert war [153]. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen ergaben frühere Analysen, dass prognostisch ungünstige Tumoreigenschaften wie zum Beispiel ein großer Primärtumor, das Vorliegen einer Lymphknotenmetastasierung und/ oder eine schlechte Tumordifferenzierung zum Zeitpunkt der Primärdiagnose mit einer späteren Metastasierung in die Leber assoziiert waren [188]. Diese Beobachtung deutet auf eine im Vergleich zum PDAC mit isolierter Lungenmetastasierung höhere biologische Aggressivität hin.

PDAC mit einer indolenteren Biologie scheinen zuerst oder ausschließlich in die Lunge zu metastasieren [189]. Diese Hypothese wird durch die Erkenntnisse gestützt, dass PDAC-Langzeitüberlebende am häufigsten eine isolierte pulmonale Metastasierung aufweisen und bei diesen PatientInnen mit einer größeren Wahrscheinlichkeit Wildtypen der Gene p53 und DPC4 (*deleted in pancreatic cancer 4*) vorliegen [168, 190-192]. Im Gegensatz dazu konnte

gezeigt werden, dass der Verlust von DPC4 bei PDAC mit einer disseminierten Metastasierung deutlich häufiger nachweisbar ist als bei PatientInnen mit einer isolierten Lungenmetastasierung [168, 192]. Bei dem PDAC mit isolierter Lungenmetastasierung könnte es sich also tatsächlich um eine Subgruppe von Tumoren mit besonders indolenter Biologie und konsekutiv günstiger Prognose handeln, sodass der multimodale Therapieansatz- wie in der Behandlung des mKRK bereits etabliert- bei PDAC-PatientInnen mit lokal therapierbaren Lungenmetastasen eine klinische Berechtigung haben könnte. Diese Annahme wird durch die Daten aus kleinen PatientInnenkohorten unterstützt, in denen eine multidisziplinäre Behandlung von PDAC-PatientInnen zu Langzeitremissionen geführt hat [165-168]. Aufgrund der signifikanten Überlebensunterschiede in Abhängigkeit von der Metastasierungslokalisation des PDAC könnte darüber hinaus eine weitere Unterteilung der M-Kategorie innerhalb der TNM-Klassifikation- wie sie bereits beim mKRK vorgenommen wird- sinnvoll sein [169].

Limitiert werden die Ergebnisse unserer Analyse durch die alleinige Stratifizierung der PatientInnen aufgrund der radiologisch zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose festgestellten Metastasierungslokalisation und der isolierten Betrachtung von PatientInnen mit metachroner Metastasierung im Kontrast zur häufigeren synchronen Metastasierung des PDAC. Eine Berücksichtigung der möglicherweise ebenfalls prognostisch relevanten, im weiteren Erkrankungsverlauf aufgetretenen Metastasenmanifestationen ist nicht erfolgt, was potenziell zu einer weiteren Heterogenisierung des PDAC beigetragen hätte.

Das Metastasierungsmuster scheint also eine prognostische Relevanz beim PDAC zu besitzen. In einer Analyse zum Einfluss des Metastasierungsmusters auf die Überlebensparameter von mKRK PatientInnen ergaben sich analoge Ergebnisse [193]. Auch in dieser Entität war das Überleben von PatientInnen mit isolierter Lungenmetastasierung am besten, sodass es sich auch beim isoliert pulmonal metastasierten KRK um eine prognostisch günstige Patientensubgruppe zu handeln könnte. Inwiefern diese Ergebnisse auf weitere Tumorentitäten übertragbar sind, muss im Rahmen zukünftiger Studien untersucht werden.

Neben dem Metastasierungsmuster erwies sich in unserer Analyse die Vollständigkeit der intendierten adjuvanten Gemcitabin-basierten Therapie als unabhängiger prognostischer Faktor für PDAC-PatientInnen [153], was auf eine erhöhte Wirksamkeit der komplettierten Adjuvanz hindeuten oder als Bias eingeordnet werden könnte, da PatientInnen mit komplettierter Adjuvanz kein Frührezidiv entwickelten und/ oder in einem besseren Allgemeinzustand waren. Die durchgeführte Überlebensanalyse könnte- obwohl diese als *landmark* Analyse durchgeführt wurde- durch verschiedene *confounder* wie z.B. den Aktivitätsstatus der PatientInnen, den therapieassoziierten Toxizitäten und weiteren unbekanntem Faktoren beeinflusst worden sein [194], sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Gleichwohl liefern die Auswertungen einen Hinweis auf die mögliche Wichtigkeit der adjuvanten Therapieadhärenz für den weiteren Behandlungs- und

Erkrankungsverlauf von PDAC-PatientInnen. Die Übertragbarkeit der Daten auf die aktuelle Versorgungslandschaft ist nur bedingt möglich, da das deutlich intensivere Behandlungsregime mFOLFIRINOX, das infolge der CONKO-001 Studienergebnisse als damaligen Standard in der Adjuvanz definierte Gemcitabin inzwischen in der Behandlung fitter PatientInnen ersetzt hat.

### *Dynamiken des Therapieansprechens und der Erkrankungsprogression*

Die Publikationen 1 und 2 beschäftigen sich mit dem Stellenwert der Parameter *early tumor shrinkage* (ETS) und *depth of response* (DpR) für die frühe Prognostizierung des Therapieansprechens sowie deren Korrelation mit Überlebensendpunkten in den zugrundeliegenden klinischen Studien.

Die Wirksamkeit antitumoraler Systemtherapien innerhalb klinischer Studien wird regelhaft mithilfe der Überlebensendpunkte OS oder PFS untersucht. Der frühe Studienendpunkt ORR findet in klinischen Phase 3 Studien kaum Anwendung, was auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass eine Korrelation mit den klassischen Überlebensendpunkten nicht eindeutig belegt ist. Eine wichtige Limitation der ORR stellt die Beurteilung des Therapieansprechens gemäß RECIST 1.1 dar, die keine differenziertere Bewertung des Ansprechens innerhalb der RECIST-Kategorie der *stable disease* (SD) zulässt [130]. Tumorerkrankungen mit einer geringen Größenprogredienz und jene mit einer geringen Größenregredienz werden folglich unter einer Kategorie subsumiert, was unter krankheitsbiologischen Gesichtspunkten nicht sinnvoll erscheint.

Die Verwendung der Parameter ETS und DpR könnte eine frühzeitige Identifikation therapieresistenter beziehungsweise biologisch aggressiver Tumoren ermöglichen, um onkologische Therapiekonzepte individuell und zeitnah anzupassen. Besondere Relevanz könnte diese frühzeitige Feststellung des Therapieansprechens und der Tumorbiologie für die Planung lokalthérapeutischer Maßnahmen im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte haben. Neben den bereits bekannten, für das mKRK prognostisch relevanten Faktoren (z.B. molekularer Subtyp, Primariuslokalisation) könnte die Tumorbiologie also möglicherweise auch mithilfe der angegebenen Parameter des frühen Therapieansprechens und der Erkrankungsdynamik charakterisiert werden.

Eine Analyse der VOLFI-Studie ergab, dass mKRK PatientInnen mit prognostisch günstigen Faktoren (linksseitiger Primarius, *BRAF*WT) sowohl bessere Ergebnisse bezüglich der ETS als auch der DpR erzielen [142]. Eine Korrelation dieser Parameter des frühen Therapieansprechens mit den prognostisch relevanten molekularen Subgruppen des mKRK konnte in unserer Analyse der XELAVIRI-Studie bestätigt werden [148]. Der darüber hinaus festgestellte Vorteil bezüglich ETS und DpR für mKRK PatientInnen, die initial mit einer



Irinotecan-haltigen Kombinationstherapie behandelt wurden, ist gut vergleichbar mit den Verbesserungen der ETS-Raten und der DpR, die durch die Hinzunahme von anti-EGFR Antikörpern in der Behandlung von RAS WT PatientInnen in anderen klinischen Studien erzielt wurden [132, 139, 142]. Das Potenzial von Irinotecan, die Parameter des frühen Therapieansprechens und möglicherweise die von einem frühen Therapieansprechen abhängigen Parameter- wie zum Beispiel die im Rahmen der Analyse nicht untersuchte Rate an sekundären Metastasenresektionen- zu verbessern, scheint mit dem der anti-EGFR Antikörper vergleichbar zu sein.

Dass das Vorliegen eines frühen Therapieansprechens mit dem Langzeitüberleben von mKRK PatientInnen assoziiert ist, konnte durch diverse Publikationen bereits gezeigt [131-139] und durch unsere Analyse bestätigt werden [148]. Diese Korrelation lässt sich in der XELAVIRI-Studie unabhängig vom Behandlungsarm und somit unabhängig vom Therapieregime beziehungsweise der Therapieintensität nachweisen, sodass ETS ein geeigneter prognostischer Marker für FP- und Bevacizumab-haltige Kombinationstherapien (mit oder ohne Irinotecan) zu sein scheint, was mit den Erkenntnissen bezüglich anti-EGFR-basierter Therapien [132, 136-138] und anderer Zytostatikaregime übereinstimmt [131, 133].

Parameter, deren Wert für die Prognostizierung des Erkrankungs- und Therapieverlaufs bisher nicht untersucht wurden, stellen die Zeit bis zur DpR (*time to DpR*) und das post-DpR Überleben (pPFS- *post-DpR progression-free survival*, pOS- *post-DpR overall survival*) dar. Unter der Annahme, dass die Zeit bis zur DpR möglicherweise Rückschlüsse auf die Therapiesensitivität von mKRK zulässt, haben wir diesen explorativen Endpunkt in der VOLFI- und der XELAVIRI-Studie untersucht. Die Zeit bis zur DpR erwies sich jedoch nicht als sinnvoller Endpunkt im Zusammenhang mit den in den untersuchten Studien verwendeten Therapieschemata und den molekularen Subgruppen des mKRK [142, 148].

Interessanter waren die Ergebnisse bezüglich des (progressionsfreien) Überlebens nach Erreichen der DpR innerhalb der VOLFI-Studie [142]. Es konnte ein eindeutiger Vorteil im pPFS für mKRK PatientInnen mit günstigen gegenüber jenen mit ungünstigen prognostischen Faktoren (linksseitiger versus rechtsseitiger Primarius, BRAF WT versus BRAF MT) festgestellt werden. Ein kurzes pPFS könnte die Fähigkeit des mKRK widerspiegeln, Resistenzen- auch nach initialem Therapieansprechen- zu entwickeln und dementsprechend einen geeigneten Parameter für die Abschätzung der individuellen biologischen Aggressivität einer Tumorerkrankung darstellen. Die frühzeitige Identifikation von mKRK PatientInnen mit einer hohen Therapiesensitivität und dementsprechend gutem therapeutischen Ansprechen könnte ein schnelleres Zuführen der PatientInnen zu potenziell kurativen lokaltherapeutischen Maßnahmen im Rahmen multimodaler Behandlungskonzepte oder eine raschere Therapieeskalation bei sicher nicht resektabler Erkrankung ermöglichen, was wiederum einen günstigen Effekt auf therapieassoziierte Toxizitäten haben könnte.

## *Reduktion therapieassoziierter Toxizitäten*

Die Reduktion therapieassoziierter Nebenwirkungen gewinnt für die Behandlung von mKRK PatientInnen zunehmend an Bedeutung. Verbesserte Überlebensraten und verlängerte Überlebenszeiten erhöhen die Relevanz potenziell lebensqualitätseinschränkender Toxizitäten. Insbesondere für PatientInnen, die nicht in einer potenziell kurativen Intention therapiert werden, stellt sich die Frage nach dem tatsächlichen Nutzen einer intensiven antitumoralen Therapie unter Berücksichtigung des behandlungsassozierten Risikos.

Die kumulative Neurotoxizität des Oxaliplatin mit konsekutiver Notwendigkeit einer toxizitätsbedingten Therapieescalation hat zu der Entwicklung des Erhaltungstherapiekonzeptes geführt [32, 122, 195, 196]. Die Deeskalation einer Induktionschemotherapie mit FOLFOX auf FU/FA war in Bezug auf die Dauer der Erkrankungskontrolle und das PFS der Fortführung des Induktionsprotokolls nicht unterlegen; wies jedoch ein günstigeres Neurotoxizitätsprofil auf [66]. Eine vollständige Pausierung der antitumoralen Therapie hatte im Vergleich zur aktiven Erhaltungstherapie mit einem FP einen negativen Effekt auf die Parameter der Erkrankungskontrolle [67, 68], sodass zunächst eine Erhaltungstherapie mit einem FP das Standardvorgehen darstellte. Mit der Entwicklung der mAb und der Einführung dieser als Kombinationspartner für die konventionellen Chemotherapieregime stellte sich zunehmend die Frage nach dem Stellenwert in der Erhaltungstherapie. Die Verwendung einer alleinigen monoklonalen Antikörpertherapie in der Erhaltung erwies sich wiederholt als unzureichend aktiv [125, 129, 197-200]. Da die Kombination aus FP und Bevacizumab aus der Behandlung unfitter mKRK PatientInnen bereits bekannt und intensiv in klinischen Studien untersucht war, wurde diese Kombination rasch zum Standardregime der Erhaltungstherapie [128, 129]. Daten aus randomisierten klinischen Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der sich in der Behandlung von *RAS* WT mKRK PatientInnen als äußerst effektiv und insgesamt gut verträglich erwiesenen anti-EGFR-Antikörper existierten über einen langen Zeitraum nicht [127].

Die Phase 2 PanaMa-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Panitumumab (Pmab) und FU/FA im Vergleich zur alleinigen Gabe von FU/FA nach einer Induktionstherapie mit sechs Zyklen FOLFOX und Pmab bei PatientInnen mit *RAS* WT mKRK. Publikation 5 präsentiert und diskutiert die Ergebnisse dieser randomisierten klinischen Studie [115].

Der in der PanaMa-Studie prognostizierte Unterschied im PFS zugunsten der Erhaltungstherapie mit FU/FA und Pmab wurde erreicht. Unter isolierter Betrachtung der Wirksamkeitsparameter PFS und ORR erscheint somit die Kombination aus FU/FA und Pmab als Erhaltungstherapie für mKRK PatientInnen mit *RAS* WT als beste Behandlungsoption.

Bei differenzierter Betrachtung der Studienergebnisse zeigt sich jedoch, dass durch die Hinzunahme des anti-EGFR-Antikörpers zwar ein numerischer, aber kein statistisch signifikanter Vorteil im OS erzielt werden konnte. Eine Re-Eskalation der Induktionstherapie nach Versagen der Pmab-basierten Erhaltungstherapie scheint nur eine äußerst geringe Aktivität im Gesamtkollektiv zu besitzen und ist dementsprechend nicht generell empfehlenswert. Somit könnte für PatientInnen mit einem Tumorprogress unter Pmab-basierter Erhaltungstherapie der Wechsel auf ein klassisches Zweitlinienregime anstelle einer erneuten Verwendung der Induktionstherapie von Vorteil sein. Diese Beobachtung für die Behandlung mit anti-EGFR-Antikörpern „*beyond progression*“ steht im Kontrast zu der über den Tumorprogress hinaus nachgewiesenen Wirksamkeit von Angiogenesehemmern, die keiner tumorevolutionären Resistenzentwicklung gegenüber einer definierten Zielstruktur unterliegen [72, 117, 118].

Eine weitere mögliche Erklärung für den fehlenden OS-Unterschied in der zugrundeliegenden Publikation könnte die geringe Fallzahl in den jeweiligen Therapiearmen und die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch unzureichende Ereignisrate liefern. Die Veröffentlichung der endgültigen OS-Daten sollte aus diesem Grund für eine abschließende Interpretation der Ergebnisse abgewartet werden.

Die Erhaltungstherapie mit FU/FA und Pmab zeigte insgesamt eine gute Verträglichkeit [115]. Es bleibt jedoch anzumerken, dass die PatientInnen hinsichtlich des Ansprechens (mindestens SD gemäß RECIST 1.1) und der Verträglichkeit einer Pmab-basierten Therapie vor Studienrandomisierung ausgewählt und somit vorselektioniert wurden [115].

Die Rate der schwerwiegenden therapieassoziierten Nebenwirkungen entsprechend CTCAE  $\geq$  Grad 3 war dennoch höher unter Pmab-haltiger Erhaltungstherapie (43,2% versus 26,0%). Der größte Unterschied bestand erwartungsgemäß in dem Auftreten einer schwerwiegenden akneiformen Dermatitis (7,2% versus 0,0%). Wenn man diese Resultate im Kontext des aktuell fehlenden Hinweises auf einen Vorteil im OS betrachtet, so erscheint das Konzept einer durch die Pmab-Hinzunahme intensivierten Erhaltungstherapie fragwürdig, da das Auftreten schwerwiegender therapieassoziiierter Nebenwirkungen die Lebensqualität der PatientInnen maßgeblich beeinträchtigen kann.

Der fehlende OS-Vorteil konnte auch in weiteren klinischen Studien, welche eine aktive Erhaltungstherapie mit einer Therapiepause verglichen, beobachtet werden [123, 124]. Somit erscheint das Konzept der Erhaltungstherapie als uneingeschränkter Behandlungsstandard strittig. Eine Therapiepause als potenziell lebensqualitätsverbessernde Alternative sollte mKRK PatientInnen in ausgewählten Situationen (z.B. geringe Symptomlast durch Tumorerkrankung, schlechte Therapieverträglichkeit) angeboten werden.

Die PanaMa-Studie sollte unabhängig von der Beantwortung einer zweifellos klinisch relevanten Fragestellung auch im Kontext ihrer Limitationen diskutiert werden.

Die Auswahl des Vergleichsarms (FU/FA) und der damit postulierte Standard in der Erhaltungstherapie ist angesichts der verfügbaren Daten zur besseren Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit FP in Kombination mit Bevacizumab diskutabel [128, 129]. Somit könnten auch beide Therapiearme der PanaMa-Studie als experimentell angesehen werden. Darüber hinaus ist die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse mit anderen Erhaltungstherapiestudien aufgrund der vergleichsweise geringen Dauer der Induktionstherapie limitiert [115]. In der PanaMa-Studie wurden lediglich 6 Therapiezyklen entsprechend einer Behandlungszeit von drei Monaten appliziert, während die Dauer der Induktionstherapien in vergleichbaren Studien stets länger war [127-129]. Diesbezüglich kann argumentiert werden, dass in klinischen Studien die maximale Tiefe des Ansprechens auf eine anti-EGFR-basierte Therapie im Median nach drei bis vier Monaten erreicht wird [139, 142], sodass die in der PanaMa-Studie gewählte Dauer der Induktionstherapie durchaus als angemessen betrachtet werden kann. Die Frage, ob eine Verlängerung der Dauer insbesondere bei mKRC PatientInnen, die nicht in einer potenziell kurativen Intention mit der Zielsetzung einer sekundären Lokalthherapie von Metastasen behandelt werden, überhaupt sinnvoll ist im Hinblick auf das Überleben und die Lebensqualität, ist aktuell noch unbeantwortet.

Eine weitere Limitation besteht in der fehlenden molekularen Selektion des Studienkollektivs. In der PanaMa-Studie wurden nicht ausschließlich PatientInnen mit *RAS/ BRAF* WT Tumoren und linksseitigem Primarius eingeschlossen, bei denen der Vorteil durch die Behandlung mit einem anti-EGFR-Antikörper nachgewiesenermaßen am höchsten ist [5, 7, 107], sondern auch PatientInnen mit *BRAF* MT Tumoren, Tumoren mit rechtsseitiger Primariuslokalisation und Tumoren vom MSI Subtyp. Die durch eine fehlende Selektion nach Kriterien für ein potenziell gutes Therapieansprechen möglicherweise verschlechterten Ergebnisse im Hinblick auf ORR und Überleben werden möglicherweise durch die alleinige Randomisierung von PatientInnen mit einer mindestens stabilen Erkrankung unter Pmab-haltiger Induktionstherapie ausgeglichen.

Darüber hinaus besteht eine geringe Imbalance bezüglich der bekanntermaßen negativen prognostischen Faktoren: peritoneale Metastasierung und Anzahl von Metastasenlokalisationen zuungunsten des FU/FA Therapiearms mit einem daraus potenziell resultierenden Vorteil für die Behandlung mit FU/FA und Pmab [115].

Interessanterweise zeigte sich in der Analyse der PatientInnen entsprechend der Primariuslokalisation (linksseitig versus rechtsseitig) nicht der erwartete PFS-Vorteil für PatientInnen mit linksseitigem Primarius. Die Population der PatientInnen mit rechtsseitigem Primarius ist in der PanaMa-Studie jedoch deutlich unterrepräsentiert, was auf einen möglichen Selektionsbias vor Studieneinschluss durch die PrüferInnen oder einen Bias durch

die im Protokoll vorgeschriebene Selektion von PatientInnen mit mindestens stabiler Erkrankung unter Pmab-haltiger Induktionstherapie hindeutet.

Die Daten bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erhaltungstherapieregime entsprechend des *BRAF*-Mutationsstatus und des Vorliegens einer MSI liegen aktuell nicht vor und bedürfen einer Interpretation nach entsprechender Veröffentlichung.

Es lässt sich konkludieren, dass wenn im Anschluss an eine Induktionstherapie mit FOLFOX und Pmab eine aktive Erhaltungstherapie angestrebt wird, z.B. zur Verbesserung der Ansprechrates bei Tumor-assoziierten Symptomen, dann sollte- unter der Voraussetzung einer guten Verträglichkeit des anti-EGFR Antikörpers in der Induktion- die Erhaltungstherapie mit FU/FA und Pmab fortgesetzt werden. Inwiefern diese Empfehlung auf andere chemotherapeutische Regime und anti-EGFR-Antikörper (z.B. Cetuximab) übertragbar ist, muss zukünftig durch Daten weiterer randomisierter klinischer Studien belegt werden.

Die genannten Publikationen im Kontext der aktuell verfügbaren Literatur demonstrieren, wie entscheidend die frühe Prognostizierung eines Therapieansprechens, die Identifikation prognostisch ungünstiger Populationen und die risikoadaptierte Reduktion therapieassoziiierter Nebenwirkungen für die zukünftige Optimierung der antitumoralen Systemtherapie gastrointestinaler Tumoren ist.

## 4. Zusammenfassung

Trotz des demografischen Wandels in Deutschland konnte seit der Einführung der Vorsorgekoloskopien im Jahr 2002 eine kontinuierliche Abnahme der Inzidenz von KRK verzeichnet werden [201]. Die flächendeckende Inanspruchnahme der Vorsorgeuntersuchung führte zu einem Anstieg der in einem frühen Tumorstadium diagnostizierten Karzinome und zu einem Rückgang der synchron metastasierten Erkrankungen mit konsekutiver Senkung der Mortalität im Gesamtkollektiv [201]. Darüber hinaus zeigt sich bei der Betrachtung klinischer Studiendaten über die Jahre, dass die zunehmend molekular zielgerichtete Systemtherapie und die Etablierung multimodaler Therapiestrategien inklusive lokaler Metastasenbehandlungen zu einer Verbesserung der Überlebenszeiten und 5-Jahresüberlebensraten geführt haben [4].

Ungeachtet der Verbesserung der Früherkennungsmaßnahmen und der fortwährenden Optimierung der Therapie des mKRK starben im Jahr 2020 dem Statistischen Bundesamt zufolge mehr als 23.000 Menschen in Deutschland an dieser malignen Erkrankung. Aus dieser weiterhin hohen Anzahl an jährlichen Sterbefällen resultiert eine hohe sozioökonomische Relevanz des KRK.

Die insbesondere infolge der Verbesserung der medizinischen Versorgung steigende Lebenserwartung in Deutschland führt zu einem zunehmenden Bedarf an systemtherapeutischen Optionen für ein älteres und komorbides Patientenkollektiv. Die aktuell verfügbaren Studiendaten zur Behandlung des mKRK weisen jedoch Studienpopulationen mit einem medianen Alter von 60 bis 65 Jahren auf und das obwohl nahezu drei Viertel der PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 65 Jahre oder älter sind. Mehr als 12% der Erstdiagnosen werden in einem Alter von mindestens 85 Jahren gestellt [201]. Dementsprechend wird das größte und zugleich vulnerabelste PatientInnenkollektiv in aktuellen klinischen Studien nur unzureichend repräsentiert, wodurch die Übertragbarkeit der Studienergebnisse strittig bleibt. In der Konsequenz der demografischen Entwicklungen und des dringenden Bedarfs nach Therapiestudien für ein älteres beziehungsweise komorbides Kollektiv werden zunehmend auch aus deutschen Arbeitsgruppen heraus Studien mit angepassten Einschlusskriterien (höheres PatientInnenalter, reduzierter Aktivitätsstatus, beeinträchtigte Organfunktionen) konzipiert (NCT05007132, NCT03530267).

Die bereits in den vergangenen Jahren mit der Entwicklung monoklonaler Antikörper und Immuncheckpointinhibitoren sowie die in den aktuell gültigen Behandlungsleitlinien bei Erstdiagnose eines mKRK standardmäßig empfohlene Testung bezüglich des *RAS*- und *BRAF*-Mutationsstatus sowie des Vorliegens einer MSI haben zu einer zunehmend molekular stratifizierten Therapieselektion geführt. Dieser bereits beschrittene Weg der zunehmenden Individualisierung der Systemtherapie wird durch die aktuellen Bestrebungen einer verstärkten

Implementierung von *next generation sequencing* (NGS) in die Standardversorgung von mKRC PatientInnen fortgesetzt. Der in den vergangenen Jahren in der Pharmazeutischen Industrie auf die Entwicklung zielgerichteter antitumoraler Substanzen gelegte Fokus wird mutmaßlich zu einer komplexeren Therapiestruktur führen. Das Ursprungsorgan der Tumorerkrankung wird für die Therapieselektion zunehmend an Bedeutung verlieren und die in sogenannten *Basket*-Studien über die zielgerichtete Therapie von bestimmten genetischen Alterationen gewonnen Erkenntnisse werden zukünftig zu entitätsübergreifenden Medikamentenzulassungen führen.

Ein mit der Entwicklung neuer antitumoral wirksamer Substanzen in der Behandlung des mKRC weiterhin nicht bewältigtes Problem besteht in der Therapieresistenzentwicklung der behandelten Tumoren. Die Ansprechraten sinken mit der Anzahl der applizierten Therapielinien [50], was am ehesten in einer therapieinduzierten tumorgenetischen Evolution mit konsekutiv zunehmender biologischer Aggressivität begründet liegt, die sich klinisch in Form einer primären Therapieresistenz oder einer raschen sekundären Therapieresistenzentwicklung manifestiert.

Ziel der klinischen Forschung sollte es sein, Patientengruppen mit einem besonderen Bedarf einer Verbesserung der medizinischen Versorgung innerhalb des mKRC-Gesamtkollektivs zu identifizieren. Die Ermittlung ungünstiger prognostischer und prädiktiver Faktoren sollte in den Fokus zukünftiger Studien rücken, um für diese PatientInnen nicht nur eine erhöhte ärztliche Aufmerksamkeit zu schaffen, sondern auch, um eine an das jeweilige Risiko angepasste Therapie zu ermöglichen.

Neben der detaillierten Dokumentation patientInnenspezifischer Faktoren im Rahmen klinischer Studien, stellen ausgedehnte translationale Begleitprogramme mit Sammlung von Blutproben und Tumormaterial die Grundvoraussetzung für die nachfolgende Entwicklung individueller Behandlungsstrategien und neuer antitumoraler Medikamente im Sinne der reversen translationalen Forschung dar.

Mit der Verbesserung der Überlebensraten und Überlebenszeiten gewinnen darüber hinaus therapieassoziierte Nebenwirkungen in der Behandlung von mKRC PatientInnen zunehmend an Bedeutung. Insbesondere kumulative Toxizitäten, wie z.B. die Neurotoxizität des Oxaliplatin, können zu einer Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens und somit zu einem Verlust der PatientInnenautonomie und einer relevanten Reduktion der Lebensqualität führen. Besonders in der klinischen Situation einer nicht zu erzielenden Kuration der metastasierten Erkrankung sollte ein Fokus auf die Identifikation von PatientInnen gelegt werden, die keiner intensiven, potenziell nebenwirkungsreichen antitumoralen Systemtherapie oder einer multimodalen Therapiestrategie mit erhöhtem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bedürfen. Hierfür ist es erforderlich, die biologische Aggressivität der zugrundeliegenden Erkrankung zu erfassen und in die Auswahl der Therapie mit

einzubeziehen. Die alleinige Berücksichtigung des molekularen Subtyps genügt für eine zuverlässige Einschätzung des Erkrankungs- und Therapieverlaufs nicht, sodass weiterhin der Bedarf nach zuverlässigen prädiktiven und prognostischen Faktoren für das mKRK besteht.

Eine Ermittlung der Therapiebedürftigkeit durch den Nachweis von zirkulierender Tumor-DNS (ctDNA) mittels *liquid biopsies* rückt zunehmend in das Interesse aktueller Forschungsbestrebungen- insbesondere in der adjuvanten Behandlungssituation von KRK PatientInnen im UICC Stadium II, bei denen der Überlebensvorteil durch die Applikation einer adjuvanten Chemotherapie im Gesamtkollektiv nicht eindeutig gesichert ist [202, 203]. Eine aktuell in Deutschland rekrutierende klinische Studie widmet sich der Frage, ob die Durchführung von *liquid biopsies* für die Therapieselektion in besagtem PatientInnenkollektiv geeignet ist [204].

Im metastasierten Behandlungssetting existiert bisher eine unzureichende Evidenz für die klinische Relevanz der *liquid biopsies* [205]. Sinnvolle diagnostische Ziele stellen die Abschätzung des Rezidivrisikos und die zeitnahe Rezidivdiagnose nach stattgehabter Lokalthherapie kolorektaler Metastasen in potenziell kurativer Intention dar. Ferner könnten in Zukunft tumorbiologische Veränderungen, wie z. B. die Änderung des *RAS*-Mutationsstatus infolge einer tumorgenetischen Evolution nicht-invasiv bestimmt und für die nachfolgende Therapieselektion berücksichtigt werden [116].

Neben den aktuell für die Tumorverlaufskontrolle unter einer antitumoralen Behandlung zur Verfügung stehenden regelmäßigen radiologischen Untersuchungen, erweist sich die darüber hinaus im klinischen Alltag etablierte laborchemische Bestimmung des Tumormarkers CEA im Blut von mKRK PatientInnen als ein diagnostisches Instrument mit zahlreichen Limitationen. Der absolute Wert des CEA und die relative Veränderung korrelieren nicht zuverlässig mit der individuellen Tumormasse und dem radiologischen Ansprechen auf eine antitumorale Therapie [206, 207]. Darüber hinaus wird in den Tumorzellen eines relevanten Anteils der mKRK PatientInnen infolge einer Dedifferenzierung kein CEA produziert, sodass sich die laborchemische Bestimmung in diesem Kollektiv nicht für eine Verlaufskontrolle eignet [208].

Die entsprechend der aktuell gültigen Behandlungsleitlinien im Abstand von 8 bis 12 Wochen durchgeführten bildgebenden Verlaufskontrollen und die darüber hinaus fehlenden zuverlässigen Optionen für eine nicht-radiologische Tumorverlaufskontrolle haben zur Folge, dass auch primär unwirksame antitumorale Substanzen mit den entsprechenden behandlungsassoziierten Nebenwirkungen häufig für die Gesamtdauer des radiologischen Untersuchungsintervalls appliziert werden. Ein potenzieller Ansatz zur Vermeidung unwirksamer antitumoraler Therapien beziehungsweise zur Identifikation bestwirksamer systemischer Behandlungsoptionen in der Zukunft stellt möglicherweise die Herstellung und Verwendung patientInnenspezifischer Tumororganoide dar [209, 210].



Auch die Verminderung der durch die radiologischen Verlaufsbildgebungen mittels Computertomographie bedingten Strahlenbelastung sollte zukünftig in den Fokus der Aufmerksamkeit rücken, da strahlenassoziierte Spätfolgen aufgrund der verbesserten Überlebensraten und verlängerten Überlebenszeiten für mKRR PatientInnen zunehmend relevant werden. Die Untersuchungen zur Dauer des Therapieansprechens in den unterschiedlichen Therapielinien lassen zudem darauf schließen, dass die starre Terminierung der radiologischen Bildgebungen alle 8 bis 12 Wochen möglicherweise nicht adäquat ist. Eine nicht-radiologische Diagnostik von Tumorrezidiven beziehungsweise Tumorprogressionen könnte zusätzlich hilfreich sein, um die Durchführung von Computertomographien ohne Relevanz für die weitere onkologische Therapie zu vermeiden.

Die sukzessive Verbesserung des Überlebens von PatientInnen mit mKRR und anderen gastrointestinalen sowie pankreatobiliären Tumoren unter Erhalt der Lebensqualität und PatientInnenautonomie stellt das oberste Ziel der klinischen und klinisch-translationalen onkologischen Forschung dar. Die Bestrebungen zur Optimierung der Systemtherapie sollten zukünftig durch die Konzipierung optimaler multimodaler Behandlungsstrategien, die Verbesserung der Frühdiagnostik von Rezidiven und Tumorprogressionen sowie die zuverlässige Prognostizierung von Therapieansprechen und Erkrankungsverläufen ergänzt werden.

## 5. Literaturangaben

1. Statistisches Bundesamt, *Todesursachen nach Krankheitsarten in Deutschland*. 2022: Wiesbaden, Deutschland.
2. Robert Koch Institut, *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. Vol. 13. 2021, Berlin, Deutschland: Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
3. Yoshino, T., et al., *PARADIGM study: A multicenter, randomized, phase III study of mFOLFOX6 plus panitumumab or bevacizumab as first-line treatment in patients with RAS (KRAS/NRAS) wild-type metastatic colorectal cancer*. 2021. **39**(3\_suppl): p. 85-85.
4. Kopetz, S., et al., *Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy*. J Clin Oncol, 2009. **27**(22): p. 3677-83.
5. Tejpar, S., 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, 2016.
6. Taieb, J., et al., *Prognostic Effect of BRAF and KRAS Mutations in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin With or Without Cetuximab: A Post Hoc Analysis of the PETACC-8 Trial*. JAMA Oncol, 2016: p. 1-11.
7. Arnold, D., et al., *Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials*. Ann Oncol, 2017. **28**(8): p. 1713-1729.
8. Nordlinger, B., et al., *Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel*. Ann Oncol, 2009. **20**(6): p. 985-92.
9. Alberts, S.R., *Update on the optimal management of patients with colorectal liver metastases*. Crit Rev Oncol Hematol, 2012. **84**(1): p. 59-70.
10. Schmoll, H.J., 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): p. 2479-516.
11. Cervantes, A., et al., *Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2022.
12. Cervantes, A., et al., *Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2023. **34**(1): p. 10-32.
13. Nordlinger, B., et al., *Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(12): p. 1208-15.
14. Primrose, J., et al., *Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2014.
15. Raschzok, N., et al., *FIRE-9 - PORT / AIO-KRK-0418: a prospective, randomized, open, multicenter Phase III trial to investigate the efficacy of adjuvant/additive chemotherapy in patients with definitely-treated metastatic colorectal cancer*. BMC Cancer, 2022. **22**(1): p. 359.
16. Fong, Y., et al., *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases*. Ann Surg, 1999. **230**(3): p. 309-18; discussion 318-21.
17. Robles-Campos, R., et al., *Open versus minimally invasive liver surgery for colorectal liver metastases (LapOpHuva): a prospective randomized controlled trial*. Surg Endosc, 2019. **33**(12): p. 3926-3936.
18. Shin, J.K., et al., *Comparative study of laparoscopic versus open technique for simultaneous resection of colorectal cancer and liver metastases with propensity score analysis*. Surg Endosc, 2020. **34**(11): p. 4772-4780.
19. Kelly, M.E., et al., *Open versus laparoscopic liver resection of colorectal metastases: a meta-analysis of matched patient populations*. Ir J Med Sci, 2022. **191**(4): p. 1531-1538.
20. Solbiati, L., et al., *Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up*. Radiology, 2012. **265**(3): p. 958-68.
21. Van Tilborg, A.A., et al., *Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention*. Br J Radiol, 2011. **84**(1002): p. 556-65.
22. Gillams, A.R. and W.R. Lees, *Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation*. Eur Radiol, 2009. **19**(5): p. 1206-13.
23. Herfarth, K.K., J. Debus, and M. Wannemacher, *Stereotactic radiation therapy of liver metastases: update of the initial phase-I/II trial*. Front Radiat Ther Oncol, 2004. **38**: p. 100-5.

24. van der Pool, A.E., et al., *Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases*. Br J Surg, 2010. **97**(3): p. 377-82.
25. Ruers, T., et al., *Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial*. J Natl Cancer Inst, 2017. **109**(9).
26. Otto, G., et al., *Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery*. Ann Surg, 2010. **251**(5): p. 796-803.
27. Saxena, A., et al., *Impact of treatment modality and number of lesions on recurrence and survival outcomes after treatment of colorectal cancer liver metastases*. J Gastrointest Oncol, 2014. **5**(1): p. 46-56.
28. Tanis, E., et al., *Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983*. Eur J Cancer, 2014. **50**(5): p. 912-9.
29. Correa-Gallego, C., et al., *A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(13): p. 4278-83.
30. Agcaoglu, O., et al., *Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients*. World J Surg, 2013. **37**(6): p. 1333-9.
31. van Amerongen, M.J., et al., *Short term and long term results of patients with colorectal liver metastases undergoing surgery with or without radiofrequency ablation*. Eur J Surg Oncol, 2016. **42**(4): p. 523-30.
32. Van Cutsem, E., et al., *ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer*. Ann Oncol, 2016. **27**(8): p. 1386-422.
33. Choi, H.S., et al., *Tumor Control and Overall Survival after Stereotactic Body Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases from Colorectal Cancer: A Meta-Analysis*. Cancer Res Treat, 2020. **52**(4): p. 1188-1198.
34. de Baere, T., et al., *Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases*. Ann Oncol, 2015. **26**(5): p. 987-991.
35. Vogl, T.J., et al., *Thermal Ablation of Colorectal Lung Metastases: Retrospective Comparison Among Laser-Induced Thermotherapy, Radiofrequency Ablation, and Microwave Ablation*. AJR Am J Roentgenol, 2016. **207**(6): p. 1340-1349.
36. Franko, J., et al., *Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database*. Lancet Oncol, 2016. **17**(12): p. 1709-1719.
37. Quénet, F., et al., *Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*. The Lancet Oncology.
38. Turaga, K., et al., *Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(5): p. 1501-5.
39. Zhang, X., et al., *Oxaliplatin versus mitomycin C in HIPEC for peritoneal metastasis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies*. Int J Colorectal Dis, 2020. **35**(10): p. 1831-1839.
40. Nordlinger, B., et al., *Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial*. Lancet, 2008. **371**(9617): p. 1007-16.
41. Ychou, M., *FOLFIRINOX combined to targeted therapy according RAS status for colorectal cancer patients with liver metastases initially non-resectable: A phase II randomized Study—Prodige 14— ACCORD 21 (METHEP-2), a unicancer GI trial*. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 3512).
42. Gruenberger, T., et al., *Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial*. Ann Oncol, 2015. **26**(4): p. 702-708.
43. Modest, D.P., et al., *FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109)*. Journal of Clinical Oncology, 2019. **37**(35): p. 3401-3411.
44. Folprecht, G., et al., *Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2010. **11**(1): p. 38-47.

45. Cremolini, C., et al., *FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(13): p. 1306-15.
46. Cremolini, C., et al., *Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2020. **21**(4): p. 497-507.
47. Cremolini, C., et al., *Modified FOLFOXIRI plus panitumumab (mFOLFOXIRI/PAN) versus mFOLFOX6/PAN as initial treatment of patients with unresectable RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of the phase III randomized TRIPLETE study by GONO*. *Journal of Clinical Oncology*, 2022. **40**(17\_suppl): p. LBA3505-LBA3505.
48. Punt, C.J.A., et al., *FOLFOXIRI + bevacizumab versus FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) and right-sided and/or RAS/BRAFV600E-mutated primary tumor: Phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group*. 2022. **40**(17\_suppl): p. LBA3506-LBA3506.
49. Cremolini, C., et al., *Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer*. *J Clin Oncol*, 2020: p. JCO2001225.
50. Amonkar, M.M., et al., *Clinical outcomes of chemotherapy-based therapies for previously treated advanced colorectal cancer: a systematic literature review and meta-analysis*. *Int J Colorectal Dis*, 2023. **38**(1): p. 10.
51. Peng, C., et al., *Analysis of the impact of eliminating bolus 5-fluorouracil in metastatic colorectal cancer*. 2023. **41**(4\_suppl): p. 59-59.
52. Henricks, L.M., et al., *DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update*. *Ann Oncol*, 2017. **28**(12): p. 2915-2922.
53. Froehlich, T.K., et al., *Clinical importance of risk variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene for the prediction of early-onset fluoropyrimidine toxicity*. *Int J Cancer*, 2015. **136**(3): p. 730-9.
54. Wormann, B., et al., *Dihydropyrimidine Dehydrogenase Testing prior to Treatment with 5-Fluorouracil, Capecitabine, and Tegafur: A Consensus Paper*. *Oncol Res Treat*, 2020. **43**(11): p. 628-636.
55. Kim, S.T., et al., *S-1 plus oxaliplatin versus capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated results from a phase 3 trial*. *BMC Cancer*, 2014. **14**: p. 883.
56. Yamada, Y., et al., *S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLORE): a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial*. *Ann Oncol*, 2018. **29**(3): p. 624-631.
57. Devanabanda, B. and A. Kasi, *Oxaliplatin*, in *StatPearls*. 2022: Treasure Island (FL).
58. Bailly, C., *Irinotecan: 25 years of cancer treatment*. *Pharmacol Res*, 2019. **148**: p. 104398.
59. Falcone, A., et al., *Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(13): p. 1670-6.
60. Reyhanoglu, G. and T. Smith, *Irinotecan*, in *StatPearls*. 2022: Treasure Island (FL).
61. Mayer, R.J., et al., *Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(20): p. 1909-19.
62. Kohler, G. and C. Milstein, *Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity*. 1975. *J Immunol*, 2005. **174**(5): p. 2453-5.
63. Van Cutsem, E., et al., *Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(7): p. 692-700.
64. Amado, R.G., et al., *Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(10): p. 1626-34.
65. Yoshino, T., et al., *Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial*. 2022. **40**(17\_suppl): p. LBA1-LBA1.
66. Sobrero, A.F., et al., *EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(14): p. 2311-9.
67. Peeters, M., et al., *Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(1): p. 107-16.

68. Seymour, M.T., et al., *Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial*. *Lancet Oncol*, 2013. **14**(8): p. 749-59.
69. Fabbrocini, G., et al., *Acneiform Rash Induced by EGFR Inhibitors: Review of the Literature and New Insights*. *Skin Appendage Disord*, 2015. **1**(1): p. 31-7.
70. Micantonio, T., et al., *Efficacy of treatment with tetracyclines to prevent acneiform eruption secondary to cetuximab therapy*. *Arch Dermatol*, 2005. **141**(9): p. 1173-4.
71. Chung, C.H., *Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy*. *Oncologist*, 2008. **13**(6): p. 725-32.
72. Taberero, J., et al., *Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(5): p. 499-508.
73. Kubicka, S., et al., *Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings*. *Ann Oncol*, 2013. **24**(9): p. 2342-9.
74. Taberero, J., et al., *Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial*. *Eur J Cancer*, 2014. **50**(2): p. 320-31.
75. Taberero, J., et al., *Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line treatment of refractory metastatic colorectal cancer: The phase 3 randomized SUNLIGHT study*. *Journal of Clinical Oncology*, 2023. **41**(4\_suppl): p. 4-4.
76. Elice, F. and F. Rodeghiero, *Side effects of anti-angiogenic drugs*. *Thromb Res*, 2012. **129** **Suppl 1**: p. S50-3.
77. Grothey, A., et al., *Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet*, 2013. **381**(9863): p. 303-12.
78. Taberero, J., et al., *Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study*. *J Clin Oncol*, 2021. **39**(4): p. 273-284.
79. Sun, Q., et al., *Discovery of fruquintinib, a potent and highly selective small molecule inhibitor of VEGFR 1, 2, 3 tyrosine kinases for cancer therapy*. *Cancer Biol Ther*, 2014. **15**(12): p. 1635-45.
80. Li, J., et al., *Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2018. **319**(24): p. 2486-2496.
81. N.A. Dasari , S.L., R. Garcia-Carbonero, M.E. Elez Fernandez, T. Yoshino, A.F. Sobrero, J.C. Yao, P. García-Alfonso, J. Kocsis, A. Cubillo Gracian, A. Sartore Bianchi, T. Satoh, V. Randrian, J. Tomasek, G. Chong, Z. Yang, W. Schelman, M. Kania, J. Taberero, C. Eng, *FRESCO-2: A global phase III multiregional clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and safety of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer*. *Annals of Oncology*, 2022. **33**: p. S1391-S1392.
82. Scharpf, R., et al., *comprehensive pan-cancer analyses of RAS genomic diversity*. *Cancer Research*, 2020. **80**(16\_Supplement): p. 1095-1095.
83. Fakh, M.G., et al., *Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRAS(G12C) mutation (CodeBreak100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2022. **23**(1): p. 115-124.
84. Awad, M.M., et al., *Acquired Resistance to KRAS(G12C) Inhibition in Cancer*. *N Engl J Med*, 2021. **384**(25): p. 2382-2393.
85. Amodio, V., et al., *EGFR Blockade Reverts Resistance to KRAS(G12C) Inhibition in Colorectal Cancer*. *Cancer Discov*, 2020. **10**(8): p. 1129-1139.
86. Iranzo, P., et al., *Overview of Checkpoint Inhibitors Mechanism of Action: Role of Immune-Related Adverse Events and Their Treatment on Progression of Underlying Cancer*. *Front Med (Lausanne)*, 2022. **9**: p. 875974.
87. Diaz, L.A., Jr., et al., *Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study*. *Lancet Oncol*, 2022. **23**(5): p. 659-670.
88. Overman, M.J., et al., *Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer*. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(8): p. 773-779.

89. Lenz, H.J., et al., *First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study*. J Clin Oncol, 2022. **40**(2): p. 161-170.
90. Overman, M.J., et al., *Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study*. Lancet Oncol, 2017. **18**(9): p. 1182-1191.
91. Rossini, D., et al., *Upfront Modified Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan Plus Panitumumab Versus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin Plus Panitumumab for Patients With RAS/BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III TRIPLETE Study by GONO*. 2022. **40**(25): p. 2878-2888.
92. Stintzing, S., et al., *Randomized study to investigate FOLFOXIRI plus either bevacizumab or cetuximab as first-line treatment of BRAF V600E-mutant mCRC: The phase-II FIRE-4.5 study (AIO KRK-0116)*. 2021. **39**(15\_suppl): p. 3502-3502.
93. Yoshino, T., et al., *Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial*. Journal of Clinical Oncology, 2022. **40**(17\_suppl): p. LBA1-LBA1.
94. Stintzing, S., et al., *Randomized study to investigate FOLFOXIRI plus either bevacizumab or cetuximab as first-line treatment of BRAF V600E-mutant mCRC: The phase-II FIRE-4.5 study (AIO KRK-0116)*. Journal of Clinical Oncology, 2021. **39**(15\_suppl): p. 3502-3502.
95. Hill, M., *Embryology gastrointestinal tract development*. 2016.
96. Flemer, B., et al., *Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer*. Gut, 2017. **66**(4): p. 633-643.
97. Gao, Z., et al., *Microbiota dysbiosis is associated with colorectal cancer*. Front Microbiol, 2015. **6**: p. 20.
98. Nakatsu, G., et al., *Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis*. Nat Commun, 2015. **6**: p. 8727.
99. Salem, M.E., et al., *Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers*. Oncotarget, 2017. **8**(49): p. 86356-86368.
100. Shen, H., et al., *Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(21): p. 6470-8.
101. Breivik, J., et al., *Different genetic pathways to proximal and distal colorectal cancer influenced by sex-related factors*. Int J Cancer, 1997. **74**(6): p. 664-9.
102. Loupakis, F., et al., *Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer*. J Natl Cancer Inst, 2015. **107**(3).
103. Modest, D.P., 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): p. 212-8.
104. von Einem, J.C., et al., *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*. J Cancer Res Clin Oncol, 2014.
105. Seligmann, J., *Primary tumour location (PTL) as a prognostic and predictive factor in advanced colorectal cancer: data from 2075 patients in randomised trials*. Ann Oncol. 2014;25:iv167–iv209.
106. Zhang, Y., et al., *A prognostic analysis of 895 cases of stage III colon cancer in different colon subsites*. Int J Colorectal Dis, 2015. **30**(9): p. 1173-83.
107. Holch, J.W., et al., *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**: p. 87-98.
108. Tapia Rico, G., et al., *Right or Left Primary Site of Colorectal Cancer: Outcomes From the Molecular Analysis of the AGITG MAX Trial*. Clin Colorectal Cancer, 2019. **18**(2): p. 141-148.
109. Wong, H.L., et al., *Impact of Primary Tumor Site on Bevacizumab Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer*. Clin Colorectal Cancer, 2016. **15**(2): p. e9-e15.
110. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-55.
111. Wedding, U., *Geriatrische Onkologie*. Der Onkologe, 2018. **24**(8): p. 635-646.
112. Seymour, M.T., et al., *Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial*. Lancet, 2011. **377**(9779): p. 1749-59.
113. Cunningham, D., et al., *Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(11): p. 1077-85.

114. Aparicio, T., et al., *Bevacizumab+chemotherapy versus chemotherapy alone in elderly patients with untreated metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial-PRODIGE 20 study results*. Ann Oncol, 2018. **29**(1): p. 133-138.
115. Modest, D.P., et al., *Panitumumab Plus Fluorouracil and Folinic Acid Versus Fluorouracil and Folinic Acid Alone as Maintenance Therapy in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized PANAMA Trial (AIO KRK 0212)*. 2022. **40**(1): p. 72-82.
116. Sartore-Bianchi, A., et al., *Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial*. Nat Med, 2022. **28**(8): p. 1612-1618.
117. Van Cutsem, E., et al., *Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen*. J Clin Oncol, 2012. **30**(28): p. 3499-506.
118. Bennouna, J., et al., *Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(1): p. 29-37.
119. Drilon, A., et al., *Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children*. N Engl J Med, 2018. **378**(8): p. 731-739.
120. Sartore-Bianchi, A., et al., *Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial*. ESMO Open, 2020. **5**(5): p. e000911.
121. Siena, S., et al., *Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2021. **22**(6): p. 779-789.
122. Tournigand, C., et al., *OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study*. J Clin Oncol, 2006. **24**(3): p. 394-400.
123. Chibaudel, B., et al., *Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study*. J Clin Oncol, 2009. **27**(34): p. 5727-33.
124. Adams, R., et al., *Treatment breaks in first line treatment of advanced colorectal cancer: An individual patient data meta-analysis*. Cancer Treat Rev, 2021. **99**: p. 102226.
125. Koeberle, D., et al., *Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06)*. Ann Oncol, 2015. **26**(4): p. 709-714.
126. Aparicio, T., et al., *FOLFIRI+bevacizumab induction chemotherapy followed by bevacizumab or observation in metastatic colorectal cancer, a phase III trial (PRODIGE 9--FFCD 0802)*. Dig Liver Dis, 2015. **47**(4): p. 271-2.
127. Pietrantonio, F., et al., *Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial*. JAMA Oncol, 2019.
128. Simkens, L.H., et al., *Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group*. Lancet, 2015. **385**(9980): p. 1843-52.
129. Hegewisch-Becker, S., et al., *Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(13): p. 1355-69.
130. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer, 2009. **45**(2): p. 228-47.
131. Cremolini, C., et al., *Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest*. Ann Oncol, 2015. **26**(6): p. 1188-94.
132. Douillard, J.Y., et al., *Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer*. Eur J Cancer, 2015. **51**(10): p. 1231-42.
133. Giessen, C., et al., *Early tumor shrinkage in metastatic colorectal cancer: retrospective analysis from an irinotecan-based randomized first-line trial*. Cancer Sci, 2013. **104**(6): p. 718-24.
134. Heinemann, V., et al., *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): p. 1927-36.
135. Modest, D.P., et al., *Early tumor shrinkage in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line treatment with cetuximab combined with either CAPIRI or CAPOX: an analysis of the German AIO KRK 0104 trial*. Acta Oncol, 2013. **52**(5): p. 956-62.

136. Modest, D.P., et al., *Relation of early tumor shrinkage (ETS) observed in first-line treatment to efficacy parameters of subsequent treatment in FIRE-3 (AIOKRK0306)*. Int J Cancer, 2017. **140**(8): p. 1918-1925.
137. Piessevaux, H., et al., *Radiological tumor size decrease at week 6 is a potent predictor of outcome in chemorefractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab (BOND trial)*. Ann Oncol, 2009. **20**(8): p. 1375-82.
138. Piessevaux, H., et al., *Use of early tumor shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab*. J Clin Oncol, 2013. **31**(30): p. 3764-75.
139. Stintzing, S., 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): p. 1426-1434.
140. Kohne, C.H., et al., *Impact of Primary Tumour Location and Early Tumour Shrinkage on Outcomes in Patients with RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Following First-Line FOLFIRI Plus Panitumumab*. Drugs R D, 2019. **19**(3): p. 267-275.
141. Peeters, M., et al., *Relationships between tumour response and primary tumour location, and predictors of long-term survival, in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving first-line panitumumab therapy: retrospective analyses of the PRIME and PEAK clinical trials*. Br J Cancer, 2018. **119**(3): p. 303-312.
142. Kurreck, A., et al., *Dynamics in treatment response and disease progression of metastatic colorectal cancer (mCRC) patients with focus on BRAF status and primary tumor location: analysis of untreated RAS-wild-type mCRC patients receiving FOLFOXIRI either with or without panitumumab in the VOLFI trial (AIO KRK0109)*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2020. **146**(10): p. 2681-2691.
143. Douillard, J.Y., et al., *Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer*. N Engl J Med, 2013. **369**(11): p. 1023-34.
144. Heinemann, V., 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): p. 1065-75.
145. Kopetz, S., *Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406)*. Journal of Clinical Oncology 35, no. 4\_suppl (February 2017) 520-52.
146. Sartore-Bianchi, A., et al., *Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(6): p. 738-746.
147. Chibaudel, B., et al., *Alternative end points to evaluate a therapeutic strategy in advanced colorectal cancer: evaluation of progression-free survival, duration of disease control, and time to failure of strategy--an Aide et Recherche en Cancerologie Digestive Group Study*. J Clin Oncol, 2011. **29**(31): p. 4199-204.
148. Kurreck, A., et al., *Response and Disease Dynamics in Untreated Metastatic Colorectal Cancer With Bevacizumab-Based Sequential vs. Combination Chemotherapy-Analysis of the Phase 3 XELAVIRI Trial*. Front Oncol, 2022. **12**: p. 751453.
149. Wagner, A.D., et al., *Sex differences in efficacy and toxicity of first-line treatment of metastatic colorectal cancer (CRC): An analysis of 18,399 patients in the ARCAD database*. 2020. **38**(15\_suppl): p. 4029-4029.
150. Kurreck, A., et al., *Impact of age on efficacy and early mortality of initial sequential treatment versus upfront combination chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a subgroup analysis of a phase III trial (AIO KRK0110, XELAVIRI study)*. Eur J Cancer, 2020. **137**: p. 81-92.
151. Giessen, C., et al., *Prognostic factors for 60-day mortality in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): individual patient analysis of four randomised, controlled trials by the AIO colorectal cancer study group*. Ann Oncol, 2013. **24**(12): p. 3051-5.
152. Giessen, C., et al., *Analysis for prognostic factors of 60-day mortality: evaluation of an irinotecan-based phase III trial performed in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. Clin Colorectal Cancer, 2011. **10**(4): p. 317-24.
153. Kurreck, A., et al., *Impact of completeness of adjuvant gemcitabine, relapse pattern, and subsequent therapy on outcome of patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma - A pooled analysis of CONKO-001, CONKO-005, and CONKO-006 trials*. Eur J Cancer, 2021. **150**: p. 250-259.



154. Suenaga, M., et al., *Pattern of first recurrent lesions in pancreatic cancer: hepatic relapse is associated with dismal prognosis and portal vein invasion*. Hepatogastroenterology, 2014. **61**(134): p. 1756-61.
155. Kamisawa, T., et al., *Hematogenous metastases of pancreatic ductal carcinoma*. Pancreas, 1995. **11**(4): p. 345-9.
156. Kruger, S., et al., *Isolated pulmonary metastases define a favorable subgroup in metastatic pancreatic cancer*. Pancreatology, 2016. **16**(4): p. 593-8.
157. Jones, R.P., et al., *Patterns of Recurrence After Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Secondary Analysis of the ESPAC-4 Randomized Adjuvant Chemotherapy Trial*. JAMA Surg, 2019.
158. Tzung-Kai Chen, K.S., S. Papavasiliou, P. Arrangoiz, R. Gaughan, J. P. Hoffman, J. P., *Patterns of recurrence and outcomes in pancreatic cancer*. J Clin Oncol, 2013. **31**(4): p. 234.
159. Winter, J.M., C.J. Yeo, and J.R. Brody, *Diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in pancreatic cancer*. J Surg Oncol, 2013. **107**(1): p. 15-22.
160. Fernandez, A., et al., *Prognostic factors for survival with nab-paclitaxel plus gemcitabine in metastatic pancreatic cancer in real-life practice: the ANICE-PaC study*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 1185.
161. Le, N., et al., *Prognostic and predictive markers in pancreatic adenocarcinoma*. Dig Liver Dis, 2016. **48**(3): p. 223-30.
162. Brennan, M.F., et al., *Prognostic nomogram for patients undergoing resection for adenocarcinoma of the pancreas*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 293-8.
163. Vernerey, D., et al., *Prognostic nomogram and score to predict overall survival in locally advanced untreated pancreatic cancer (PROLAP)*. Br J Cancer, 2016. **115**(3): p. 281-9.
164. Hang, J., et al., *Prediction of overall survival for metastatic pancreatic cancer: Development and validation of a prognostic nomogram with data from open clinical trial and real-world study*. Cancer Med, 2018.
165. Downs-Canner, S., et al., *The indolent nature of pulmonary metastases from ductal adenocarcinoma of the pancreas*. J Surg Oncol, 2015. **112**(1): p. 80-5.
166. Kitasato, Y., et al., *Metastatic pulmonary adenocarcinoma 13 years after curative resection for pancreatic cancer: report of a case and review of Japanese literature*. JOP, 2012. **13**(3): p. 296-300.
167. Brieau, B., et al., *Resection of Late Pulmonary Metastases from Pancreatic Adenocarcinoma: Is Surgery an Option?* Cancer Invest, 2015. **33**(10): p. 522-5.
168. Arnaoutakis, G.J., et al., *Pulmonary resection for isolated pancreatic adenocarcinoma metastasis: an analysis of outcomes and survival*. J Gastrointest Surg, 2011. **15**(9): p. 1611-7.
169. Brierley, J.D., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition*. Vol. 8. 2017.
170. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer*. N Engl J Med, 2011. **364**(19): p. 1817-25.
171. Von Hoff, D.D., et al., *Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine*. N Engl J Med, 2013. **369**(18): p. 1691-703.
172. Sonbol, M.B., et al., *The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials*. JAMA Oncol, 2020. **6**(3): p. e194489.
173. Stintzing, S., et al., *Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study*. Eur J Cancer, 2017. **79**: p. 50-60.
174. Modest, D.P., et al., *The influence of KRAS and BRAF mutations on the efficacy of cetuximab-based first-line therapy of metastatic colorectal cancer: an analysis of the AIO KRK-0104-trial*. Int J Cancer, 2012. **131**(4): p. 980-6.
175. André, T., et al., *Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(23): p. 2207-2218.
176. Kopetz, S., et al., *Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer*. New England Journal of Medicine, 2019. **381**(17): p. 1632-1643.
177. Chibaudel, B., et al., *STRATEGIC-1: A multiple-lines, randomized, open-label GERCOR phase III study in patients with unresectable wild-type RAS metastatic colorectal cancer*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 496.
178. Yamashita, K., et al., *Gender differences in the dihydropyrimidine dehydrogenase expression of colorectal cancers*. Cancer Lett, 2002. **188**(1-2): p. 231-6.

179. Marmorino, F., et al., *Impact of age and gender on the safety and efficacy of chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies*. *Ann Oncol*, 2019. **30**(12): p. 1969-1977.
180. Hamaguchi, T., et al., *A randomized phase III trial of mFOLFOX7 or CapeOX plus bevacizumab versus 5-FU/LV or capecitabine plus bevacizumab as initial therapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: JCOG1018 study (RESPECT)*. 2022. **40**(4\_suppl): p. 10-10.
181. Tebbutt, N.C., et al., *Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(19): p. 3191-8.
182. Modest, D.P., et al., *Sequential Versus Combination Therapy of Metastatic Colorectal Cancer Using Fluoropyrimidines, Irinotecan, and Bevacizumab: A Randomized, Controlled Study-XELAVIRI (AIO KRK0110)*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(1): p. 22-32.
183. Dal Molin, M., et al., *Very Long-term Survival Following Resection for Pancreatic Cancer Is Not Explained by Commonly Mutated Genes: Results of Whole-Exome Sequencing Analysis*. *Clin Cancer Res*, 2015. **21**(8): p. 1944-50.
184. Yeo, C.J., et al., *Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients*. *Ann Surg*, 1995. **221**(6): p. 721-31; discussion 731-3.
185. Vincent, A., et al., *Pancreatic cancer*. *Lancet*, 2011. **378**(9791): p. 607-20.
186. Dunne, R.F. and A.F. Hezel, *Genetics and Biology of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015. **29**(4): p. 595-608.
187. Perri, G., et al., *Response and Survival Associated With First-line FOLFIRINOX vs Gemcitabine and nab-Paclitaxel Chemotherapy for Localized Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*. *JAMA Surg*, 2020. **155**(9): p. 832-839.
188. Zheng, B., et al., *Primary Recurrence in the Lung is Related to Favorable Prognosis in Patients with Pancreatic Cancer and Postoperative Recurrence*. *World J Surg*, 2017. **41**(11): p. 2858-2866.
189. Costa-Silva, B., et al., *Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver*. *Nat Cell Biol*, 2015. **17**(6): p. 816-26.
190. Katz, M.H., et al., *Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(4): p. 836-47.
191. Yachida, S., et al., *Clinical significance of the genetic landscape of pancreatic cancer and implications for identification of potential long-term survivors*. *Clin Cancer Res*, 2012. **18**(22): p. 6339-47.
192. Iacobuzio-Donahue, C.A., et al., *DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(11): p. 1806-13.
193. Rumpold, H., et al., *Prognostic value of metastatic pattern in colorectal cancer: a multicenter retrospective analysis in a real-life cohort*. *Acta Oncol*, 2021. **60**(2): p. 180-186.
194. Boeck, S., et al., *Importance of performance status for treatment outcome in advanced pancreatic cancer*. *World J Gastroenterol*, 2007. **13**(2): p. 224-7.
195. Grothey, A., et al., *Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer*. *N Engl J Med*, 2018. **378**(13): p. 1177-1188.
196. Adams, R.A., et al., *Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial*. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(7): p. 642-53.
197. Wasan, H., et al., *Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(6): p. 631-9.
198. Aranda, E., et al., *First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Phase II randomised MACRO2 TTD study*. *Eur J Cancer*, 2018. **101**: p. 263-272.
199. Munemoto, Y., et al., *SAPPHIRE: a randomised phase II study of planned discontinuation or continuous treatment of oxaliplatin after six cycles of modified FOLFOX6 plus panitumumab in patients with colorectal cancer*. *Eur J Cancer*, 2019. **119**: p. 158-167.
200. Pietrantonio, F., et al., *First-line FOLFOX plus panitumumab (Pan) followed by 5FU/LV plus Pan or single-agent Pan as maintenance therapy in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): The VALENTINO study*. 2018. **36**(15\_suppl): p. 3505-3505.
201. Cardoso, R., et al., *Incidence and Mortality of Proximal and Distal Colorectal Cancer in Germany-Trends in the Era of Screening Colonoscopy*. *Dtsch Arztebl Int*, 2021. **118**(16): p. 281-287.
202. Bockelman, C., et al., *Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature*. *Acta Oncol*, 2015. **54**(1): p. 5-16.

203. Quasar Collaborative, G., et al., *Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study*. Lancet, 2007. **370**(9604): p. 2020-9.
204. Folprecht, G., et al., *The CIRCULATE Trial: Circulating Tumor DNA Based Decision for Adjuvant Treatment in Colon Cancer Stage II Evaluation (AIO-KRK-0217)*. Clin Colorectal Cancer, 2022. **21**(2): p. 170-174.
205. Mauri, G., et al., *Liquid biopsies to monitor and direct cancer treatment in colorectal cancer*. Br J Cancer, 2022. **127**(3): p. 394-407.
206. Wang, W.S., et al., *Carcinoembryonic antigen in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer*. Int J Colorectal Dis, 2001. **16**(2): p. 96-101.
207. Fakih, M.G. and A. Padmanabhan, *CEA monitoring in colorectal cancer. What you should know*. Oncology (Williston Park), 2006. **20**(6): p. 579-87; discussion 588, 594, 596 passim.
208. Moertel, C.G., et al., *The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging, and prognosis of colorectal cancer*. Cancer, 1986. **58**(3): p. 603-10.
209. Ooft, S.N., et al., *Patient-derived organoids can predict response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients*. Sci Transl Med, 2019. **11**(513).
210. Vlachogiannis, G., et al., *Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers*. Science, 2018. **359**(6378): p. 920-926.

## Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Lars Bullinger, dem Ärztlichen Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie der Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, für die klinische Ausbildung und fortwährende Unterstützung meiner wissenschaftlichen Aktivitäten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Sebastian Stintzing und Herrn Prof. Dr. med. Dominik P. Modest für ihr Vertrauen, die individuelle Förderung, beharrliche Ermutigung und bedingungslose Unterstützung auf dem Weg zur Habilitation. Die Freude an der wissenschaftlichen Tätigkeit, der Entwicklung und Umsetzung klinischer Studienideen wird mir stets ein Vorbild sein.

Außerdem möchte ich mich bei meinen KollegInnen Herrn Dr. med. Arndt Stahler, Frau Dr. med. Annabel H. S. Alig, Frau Dr. med. Kathrin Heinrich, Frau Dr. med. Greta Sommerhäuser und Frau Johanna Meyer-Knees bedanken, die meine wissenschaftlichen Aktivitäten kollegial unterstützt haben und mir bei der Realisierung der zugrundeliegenden Projekte eine große Hilfe waren.

Außerdem danke ich den KollegInnen der Chirurgischen Klinik am Campus Charité Virchow Klinikum Herrn Dr. med. Simon Moosburner, Herrn PD Dr. med. Nathanael Raschzok, Frau PD Dr. med. Linda Feldbrügge und Frau Prof. Dr. med. Beate Rau für die freundliche Zusammenarbeit und Kooperation bei der Realisierung interdisziplinärer Studienprojekte.

Darüber hinaus möchte ich mich bei PD Dr. med. Jan Eucker und Dr. med. Jan Piet-Habel für die Heranführung an die klinische Wissenschaft im Rahmen meiner Promotion bedanken. Mein aufrichtiger Dank richtet sich außerdem an meine KollegInnen Herrn Dr. rer. nat. Giang Lam Vuong, Frau Dr. med. Jana Striefler, Frau Dr. med. Franziska Brandes, Frau Dr. med. Maren Schmiester, Frau Dr. med. Sophy Denker und Frau Dr. med. Anica Högner für ihre unaufhörliche Unterstützung und ihren unentwegten Zuspruch.

Schließlich möchte ich den KollegInnen der onkologischen Studienzentrale am Campus Charité Virchow Klinikum, den PrüfärztInnen, den Pflegekräften der onkologischen Ambulanz, den PatientInnen und ihren Angehörigen sowie den kooperierenden KollegInnen anderer Fachabteilungen und Institutionen danken. Der gemeinsame Einsatz für eine Verbesserung der medizinischen Versorgung von PatientInnen mit onkologischen Erkrankungen wird mir stets eine Inspiration für meine weitere wissenschaftliche und klinische Tätigkeit sein.

Mein herzlicher Dank geht an meine Familie und FreundInnen, die mich stets voller Verständnis in meinem beruflichen Werdegang unterstützten.

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité- Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift