

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums
Halle (Saale)
Direktor: Prof. Dr. med. Carsten Müller-Tidow

**Prädiktive und prognostische Faktoren beim metastasierten kolorektalen Karzinom unter
Chemotherapie mit Bevacizumab und/oder Cetuximab
– Eine Betrachtung der prätherapeutischen Werte von Alkalischer Phosphatase,
Carbohydrat-Antigen 19-9, Carcinoembryonalen Antigen und Laktatdehydrogenase**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Annemarie Cierpinski, geb. Günther
geboren am 11.März.1983 in Halle (Saale)

Gutachter/ Gutachterin

1. Prof. Dr. Carsten Müller-Tidow, Halle (Saale)
2. PD Dr. Bernd Schmidt, Halle (Saale)
3. PD Dr. Christoph Schliemann, Münster

07.07.2015

30.03.2016

Referat

Bevazimumab (Bev) und Cetuximab (Cet) als Therapiebestandteil des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) sind unbestritten. Für eine individualisierte Therapie ist es dabei wichtig prognostische und prädiktive Faktoren zu identifizieren.

Diese Arbeit untersucht mögliche Prognose- oder prädiktive Faktoren für das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (ÜL) unter Therapie mit Bev und/oder Cet. Betrachtet wurden die prätherapeutischen Werte von Alkalischer Phosphatase (AP), Carbohydrat-Antigen 19-9 (CA 19-9), Carcinoembryonales Antigen und Laktatdehydrogenase, sowie die Wahl des monoklonalen Antikörpers (mAb) insgesamt oder als Starttherapie.

Daten von 116 Patienten, zwischen 2002 und 2007 im Universitätskrankenhaus Halle aufgrund eines mCRC mit Bev und/oder Cet behandelt, wurden retrospektiv ausgewertet. Anhand uni- und multivariater Regression wurden entsprechende Prognosefaktoren ermittelt. Für univariat signifikante Variablen erfolgte die Berechnung der Sensitivität und Spezifität. Anhand von Kaplan Meier Kurven wurden die 1- und 2-Jahresüberlebensraten sowie das mediane ÜL/PFS errechnet. Mit Hilfe des log-rank Testes erfolgten die einzelnen Gruppenvergleiche, einfach oder paarweise über Schichten.

Keine der untersuchten Variablen war prädiktiv.

Multivariat bestätigte Prognosefaktoren für das ÜL waren AP und CA 19-9. Prognosefaktoren für das PFS waren CA 19-9 und die Starttherapie Bev oder Cet. Patienten mit einer prätherapeutischen $AP \leq$ vs. $> 2x$ oberer Normgrenzwert zeigten dabei ein medianes ÜL von 16,6 (8,2 – 24,9) Monaten vs. 12,7 (3,4 - 22,0) Monaten. Patienten mit prätherapeutischem $CA\ 19-9 \leq$ vs. > 37 ng/ml zeigten ein medianes ÜL von > 28 Monaten vs. 14,1 Monaten (12,1 – 16,1) beziehungsweise ein medianes PFS von 6,7 Monaten (4,6 - 8,7) vs. 3,7 Monaten (2,6 – 4,8). Patienten, die als ersten mAb Cet erhielten zeigten ein medianes PFS von 3,4 (2,4 - 4,4) Monaten, im Gegensatz zu Patienten, die Bev als ersten mAb erhielten, mit 6,4 (4,3 – 8,5) Monaten.

Die prätherapeutische $AP \leq$ vs. $> 2x$ oberer Normgrenzwert sowie das prätherapeutische $CA\ 19-9 \leq$ vs. > 37 ng/ml stellten Prognosefaktoren beim mCRC unter Bev- und/oder Cet-Therapie dar. Prognosefaktoren für das PFS waren das prätherapeutische $CA\ 19-9 \leq$ vs. > 37 ng/ml und die Wahl des ersten monoklonalen Antikörpers Bev oder Cet.

Cierpinski, Annemarie: Untersuchung prädiktiver und prognostischer Faktoren beim metastasierten kolorektalen Karzinom unter Chemotherapie mit den monoklonalen Antikörpern Bevazimumab und/oder Cetuximab – Eine Betrachtung der prätherapeutischen Werte von Alkalischer Phosphatase, Carbohydrat-Antigen 19-9, Carcinoembryonales Antigen und Laktatdehydrogenase, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 78 Seiten, 2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeine Informationen	1
1.1.1	Epidemiologische Daten	1
1.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	2
1.2	Klinische Gesichtspunkte	4
1.2.1	Screening	4
1.2.2	Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms	4
1.3	Prognose	5
1.4	Therapie des kolorektalen Karzinoms	6
1.5	Monoklonale Antikörper und ihre Rezeptoren	9
1.5.1	Endothelial Growth Factor-Rezeptor	9
1.5.2	Vascular Endothelial Growth Factor	11
1.6	Prognostische und prädiktive Marker	13
1.6.1	Carbohydrat-Antigen 19-9	14
1.6.2	Carcinoembryonales Antigen	15
1.6.3	Alkalische Phosphatase	16
1.6.4	Laktatdehydrogenase	17
2	Zielstellung	19
3	Material und Methodik	20
3.1	Beschreibung der Studienpopulation	20
3.2	Variablen	20
3.2.1	Betrachtete Laborparameter	20
3.2.2	Messmethoden der betrachteten Laborparameter	21
3.2.3	Weitere Variablen	23
3.3	Statistische Kenngrößen	24
3.3.1	Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben	24
3.3.2	Hazard ratio	24
3.3.3	Sensitivität und Spezifität	24
3.3.4	Konfidenzintervall	25
3.4	Statistische Anwendungen und Berechnungen	25
3.4.1	univariate und multivariate Cox Regression	26

3.4.2	Kaplan Meier Kurven und Überlebensraten	27
4	Ergebnisse	29
4.1	Deskriptive Statistik der Patientenpopulation	29
4.2	explorative Statistik	32
4.2.1	Gesamtüberleben: univariate und multivariate Cox-Regression	32
4.2.2	Progressionsfreies Überleben: univariate und multivariate Cox-Regression	33
4.2.3	Prädiktion des PFS: Sensitivität und Spezifität einzelner Variablen	35
4.2.4	Prädiktion des Überlebens: Sensitivität und Spezifität einzelner Variablen	37
4.2.5	Überlebensraten	41
4.2.6	Mediane Überlebenszeiten und mediane progressionsfreie Zeiten	41
5	Diskussion	47
5.1	allgemeine Kritikpunkte und Limitationen	47
5.2	Interpretation der Ergebnisse und Einordnung in den derzeitigen Forschungsstand	48
5.2.1	Medianes ÜL und medianes PFS der Gesamtpopulation	48
5.2.2	CA 19-9	49
5.2.3	CEA	51
5.2.4	AP	53
5.2.5	LDH	54
5.2.6	Alter und Geschlecht	55
5.2.7	mAb-Starttherapie und mAb-Substanzen	55
5.3	Ausblick	57
6	Zusammenfassung	59
7	Literaturverzeichnis	61
8	Thesen	78
9	Tabellarischer Lebenslauf	
10	Selbstständigkeitserklärung	
11	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
12	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
AIK	Akaike Informationkriterium
AMP	2-Amino-2-methyl-1-propanol Puffer
AP	alkalische Phosphatase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
Bev	Bevazizumab
BRAF	v-raf-murine-sarcoma-Virus -Onkogen B1
CA 19-9	Carbohydrat Antigen 19-9
CAPOX	Capecitabin/Oxaliplatin
CEA	carcinoembryonales Antigen
Cet	Cetuximab
CRC	kolorektales Karzinom
DFS	disease free survival
DNA	Desoxyribonucleinacid (<i>Desoxyribunukleinsäure</i>)
DNEbM	Deutsches Netzwerk evidenzbasierter Medizin e. V.
ECLIA	Elektrochemilumineszenz Immuno Assay
ECOG	European Cooperative Oncology Group
EGFR	endothelial growth factor receptor
EGTM	European Group on Tumour Markers
mAb-Starttherapie	Monoklonale Antikörper Starttherapie
EMA	europäische Arzneimittelbehörde
FA	Folinic acid (<i>Folinsäure</i>)
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis coli
FDA	Food and Drug Administration
HER	human epidermal growth factor
HNPCC	hereditary non polypoid colon carcinoma (<i>hereditäres nicht polypöses Kolonkarzinom</i>)
HR	Hazard ratio
IFCC	International Federation of clinical chemistry
Ig	Immunglobulin
JÜR	Jahresüberlebensraten
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma
LDH	Laktatdehydrogenase
M	Grad der Fernmetastasierung

mAb	monoklonale Antikörper
mCRC	metastasiertes kolorektales Karzinom
MV	Multivariat
N	nodaler Befall
NAD+	β -Nicotinamid-adenin-dinucleotid
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
PFS	progression free survival (<i>progressionsfreies Überleben</i>)
RAF	rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	rat sarcoma
RKI	Robert Koch-Institut
PTW	prätherapeutischer Wert
T	Tumorausbreitung
TGF	transforming growth factor
UICC	Union internationale contre le cancer
UKH	Universitätsklinikum Halle
ÜL	Gesamtüberleben
UNL	upper normal limit
UV	Univariat
VEGF	vascular endothelial growth factor
vs.	versus
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Informationen

1.1.1 Epidemiologische Daten

Das kolorektale Karzinom (CRC) stellt bei Frauen und Männern in Deutschland dem Robert Koch-Institut (2010) zufolge mit 16 % die zweithäufigste Krebserkrankung dar. In den meisten Fällen von CRC handelt es sich um Adenokarzinome (Robert Koch-Institut, 2010). Die nachfolgenden Angaben entstammen dem epidemiologischen Bericht des Robert Koch-Instituts, 2010. Das kolorektale Karzinom ist in Deutschland mit 12 - 14 % die zweithäufigste Krebstodesursache für beide Geschlechter. 2004 lag die Prävalenz des CRC bei 36.000 Frauen und 37.000 Männern, das entspricht einer Verdoppelung der Prävalenz bei Männern sowie einem Anstieg von 60 % bei Frauen im Vergleich zu 1980. Die altersstandardisierte Inzidenz stieg seit 1980 stetig an, ist jedoch seit Ende der 90er Jahre unverändert. Die rohe Neuerkrankungsrate je 100.000 Patienten betrug in Deutschland im Jahre 2006 für Männer 90 und 77,1 für Frauen. Während die altersstandardisierten Inzidenzen anstiegen, zeigten sich die altersstandardisierten Sterberaten rückläufig. So war seit Mitte der 80er Jahre bei Frauen ein Abfall von 35 % und bei Männern ein Abfall um 20 % zu verzeichnen. Im Jahre 2004 verstarben etwa 14.000 Männer und Frauen an einem Kolonkarzinom. Seit 1990 stieg die 5-Jahres-Prävalenz stetig an. Die Schätzungen für das Jahr 2010 gehen von 119.000 Frauen und 129.000 Männern aus. Altersspezifisch stiegen die Erkrankungsraten am stärksten bei den über 75jährigen Frauen und den 55- bis 74jährigen Männern (Robert Koch-Institut, 2010). Circa 70 % der CRC-Patienten sind über 65 Jahre alt. Bei Patienten unter 45 Jahren sind es gerade mal zwei Neuerkrankungen pro 100.000 pro Jahr (Labianca et al., 2010).

Weltweit liegt die Inzidenz bei 663 600 Fällen pro Jahr (Jemal et al., 2011). Das CRC stellt weltweit unter Männern die dritthäufigste Krebserkrankung dar. Bei Frauen ist es nach dem Mammakarzinom sogar die zweithäufigste Krebserkrankung. Die weltweite Inzidenz bei Frauen wird mit 570.100 Fällen angegeben. Dabei haben Australien und Neuseeland die jeweils höchsten Inzidenzraten, gefolgt von Europa und Nordamerika. Die niedrigsten Inzidenzraten werden in Afrika gefunden (Jemal et al., 2011). Allein in den USA sinken die Inzidenzraten sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Die Sterberaten hingegen sind in den meisten westlichen Ländern rückläufig (Jemal et al., 2011).

Die Überlebensraten beim CRC sind stark abhängig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem bestehenden Tumorstadium. Zum Diagnosezeitpunkt haben bereits 15 - 25 % aller CRC-Patienten Metastasen. Die Metastasierung kann lokal in die Lymphknoten oder hämatogen in andere Organe erfolgen (Tappenden, 2007). Bei den Fernmetastasen sind Leber und Lunge die bevorzugten Organe (Tappenden, 2007). Von den zunächst nicht metastasierten Patienten

entwickeln 25 - 30 % in den ersten 2 - 3 Jahren nach Diagnosestellung Lebermetastasen (Paschos et. al., 2008). Im Laufe der Krankheit entwickeln insgesamt 40 - 60 % der Patienten Fernmetastasen (van Cutsem et al., 2006; Kemeny, 2007). Für das Stadium des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC), welches in der hier vorliegenden Arbeit ein Einschlusskriterium war, wird die mediane Überlebenszeit mit Werten um die 24 Monate angegeben (Nordlinger et al., 2007). Die 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) beträgt hingegen weniger als 10 % (Geva et. al., 2010). Hurwitz et. al. (2004) zeigten eine Steigerung des Gesamtüberlebens (ÜL) von 15,6 auf 20,3 Monate für die Hinzunahme von Bevacizumab (Bev) zur herkömmlichen Chemotherapie. Im Rahmen der BEAT Studie wurde ein medianes Gesamtüberleben von 22,7 Monaten (95 % CI 21,7 – 23,8 Monate) und ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 10,8 Monaten (95 % CI 10,4 – 11,3 Monate) gezeigt (Van Cutsem et al., 2009b).

Das individuelle Risiko im Laufe des Lebens an einem CRC zu erkranken, beträgt 5 % (U.S. Preventive Services Task Force, 2008).

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Diätetische Faktoren

Bei der Mehrzahl der CRC handelt es sich um sporadische Fälle. Weniger als 5 % sind auf erbliche Ursachen zurückzuführen (Gatalica und Torlakovic, 2008). Migrationsstudien zeigten, dass es zu einem Anstieg der Inzidenz kommt, wenn eine Population von einem Niedrigrisiko-Gebiet wie zum Beispiel Japan in ein Hochrisikogebiet wie zum Beispiel die USA zieht (Dunn Jr., 1975). Daher lässt sich vermuten, dass unter anderem auch Ernährungsfaktoren eine Rolle in der Entstehung der CRC spielen (Labianca R., 2010). Eine Erhöhung des Risikos durch ernährungsbedingte Faktoren wird insbesondere bei ballaststoffarmer, fettreicher Nahrung mit einem hohen Anteil an rotem Fleisch (Corpet, 2011) und einem geringen Anteil an Gemüse, sowie regelmäßigem Alkoholkonsum diskutiert (WCRF-AICR, 2007; Robert Koch-Institut, 2010; Thompson, 2010).

Nicht diätetische Faktoren

Der Tabakkonsum stellt einen negativen Risikofaktor dar. Verschiedene Studien zeigten bei Rauchern ein gehäuftes Auftreten von großen kolorektalen Adenomen. Diese sind wiederum als mögliche Krebsvorstufe anerkannt (Winnawer et al., 1993, Labianca et al., 2010). Auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa scheinen das Risiko der Entstehung eines CRC zu erhöhen, wie eine Metanalyse zeigte (von Roon et al., 2007). Das relative Risiko betrug 2,59 (95 % CI 1,54 - 4,36). Ein weiterer Übersichtartikel von Eaden et al. (2001) fand einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko von Darmkrebs und Colitis ulcerosa, welches mit der Dauer der Krankheit anstieg und bei einer Pancolitis

zusätzlich erhöht war. Das metabolische Syndrom zeigt bei Männern eine geringgradig positive Assoziation mit dem CRC, nicht jedoch bei Frauen (Ahmed et al., 2006).

Ein regelmäßiger Gebrauch von nichtsteroidalen Antirheumatika scheint sich hingegen protektiv auszuwirken. Eine Review dreier randomisierter Studien zeigte, dass Aspirin[®] signifikant das Wiederauftreten von sporadischen adenomatösen Polypen verringert (Asano und McLeod, 2004). Eine andere Studie zeigte für den Gebrauch von Östrogenen plus Progesteron bei postmenopausalen Frauen eine verringerte Inzidenz der CRC (Chlebowski et al., 2004).

Genetische Faktoren

In älteren Publikationen wurde der Anteil CRC auf Grundlage genetischer Ursachen zwischen 5 - 20 % angegeben (Kussin et al., 1979; Danes et al., 1985). Gatalica und Torlakovic (2008) gehen von weniger als 5 % genetisch bedingter CRC aus. Es muss unterschieden werden zwischen Karzinomen aufgrund genetischer Mutationen und denen auf Grundlage von Adenomen, deren gehäuftes Auftreten wiederum durch eine genetische Grunderkrankung determiniert ist (Vogelstein et al., 1988; O'Brien et al., 1990). Adenome sind aufgrund der Adenom-Karzinom-Sequenz als Vorstufen in der Tumorgenese anerkannt (Fearon et al., 1990; Roncucci et al., 1991; Watne, 1997). Grundsätzlich lässt sich ein polypöses von einem nicht polypösen Grundleiden unterscheiden. Die häufigere Krankheit stellt die familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) dar, welche mit einer Mutation oder dem Verlust des FAP-Gens vergesellschaftet ist und autosomal dominant vererbt wird (Hamilton, 1992). Sie manifestiert sich häufig bereits im frühen Alter (Danes et al., 1985). Weitere polypöse Grundleiden sind die juvenile Polyposis, das Peutz-Jeghers-Syndrom und das Gardner-Syndrom (Kussin et al., 1979; Burt et al., 1988; Schmoll et al., 1999). Zu den nicht-polypösen Krankheiten zählt das hereditäre nicht polypöse Kolonkarzinom (HNPCC). Es wird autosomal dominant vererbt (Hamilton, 1992) und ist mit einer Keimbahnmutation in sechs DNA *mismatch-repair*-Genen verbunden. Es führt zu einem vermehrten Auftreten von Adenomen, die eine erhöhte Entartungstendenz haben (Hamilton, 1992), und somit zu einem erhöhten CRC-Risiko führen (Aarnio et al., 1999). Im Median tritt das HNPCC im 44. Lebensjahr auf. Das finnische *Cancer Registry* gibt die Zahl der über 70jährigen, an HNPCC erkrankten Patienten, die ein CRC entwickeln mit 82 % an (Labianca, 2010). Mehr als die Hälfte dieser Karzinome befinden sich im rechtsseitigen Kolon (Aarnio et al., 1995). Eine weitere nicht polypöse Grunderkrankung stellt das Lynch-Syndrom dar. Durch eine *mismatch-repair* Enzym-Mutation kommt es zum gehäuften Auftreten kolorektaler Adenokarzinome. Schmoll et al. (1999) gehen von 10 - 15 % aller CRC aus, die auf das Lynch-Syndrom zurückzuführen sind.

1.2 Klinische Gesichtspunkte

1.2.1 Screening

Patienten mit CRC weisen anfänglich oft keine oder nur unspezifische Symptome wie zum Beispiel Stuhlnunregelmäßigkeiten, Abdominalschmerzen oder Gewichtsverlust auf (Labianca et al., 2010). Eine anamnestiche Früherkennung ist daher schwierig. Zur Früherkennung dienen daher die nachfolgend erläuterten Screeningmethoden. Seit Ende 2002 besteht für gesetzlich versicherte Patienten ab dem 56. Lebensjahr ein Anspruch auf eine Vorsorge-Koloskopie. Eine Wiederholungsuntersuchung ist, bei unauffälligen Befund nach 10 Jahren angedacht. Alternativ zur Koloskopie kann alle zwei Jahre ein Hämokult-Test durchgeführt werden. Hier wird der Stuhl auf kleinste Blutbeimengungen untersucht. Ziel der Screeningmethoden ist die Früherkennung und Behandlung von Adenomen (Fearon et al., 1990; Roncucci et al., 1991; Labianca et al., 2010, Robert Koch Institut, 2010). Durch Abtragen der Adenome soll die Entwicklung eines Karzinoms verhindert werden (Winnawer et al., 1993). Das höchste Entartungsrisiko weisen Adenome auf, die größer als 10 mm sind, eine villöse Histologie haben und histologisch als *high-grade* intraepitheliale Neoplasien eingeordnet werden. Das Entartungsrisiko innerhalb von 10 Jahren liegt hier bei 25 - 43 % (Brenner et al., 2007). Ein Großteil der Adenome entartet jedoch nicht. Nach Entfernung von ein bis zwei Adenomen, die jeweils kleiner als 10 mm sind, wird eine Kontrollkoloskopie bereits nach 5 Jahren empfohlen (Lebermann et al., 2007). Wurden mehr als drei Adenome entfernt oder war ein entferntes Adenom größer als 10 mm, wird eine Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren empfohlen (Schmiegel et al., 2009). In diesem Patientenkollektiv beträgt das Risiko ein erneutes Adenom zu entwickeln 40 - 50 % (Martinez et al., 2009). Sollte ein Adenom bereits entartet sein, so hat der Patient aufgrund der frühzeitigen Diagnosestellung noch sehr gute Überlebenschancen (Accp. Advisory Committee on Cancer Prevention, 2000; Winnawer et al., 2003).

1.2.2 Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms

Die TNM-Klassifikation stellt ein duales System dar, welches eine klinische und pathologische (postoperative) Klassifikation ermöglicht. Hierbei steht das T für die Tumorausbreitung, das N für den nodalen Befall und das M für den Grad der Fernmetastasierung. Erfolgt die Klassifizierung anhand klinischer Gesichtspunkte, so spricht man von cTNM, bei der pathologischen Klassifikation anhand histologischer Untersuchungen von pTNM. Zur Beurteilung des N-Status wird die histologische Untersuchung von 12 - 14 Lymphknoten gefordert (Schmiegel et al., 2009). Zur Beurteilung der T- und M-Klassifikation stellt die Computertomographie von Thorax und Abdomen derzeit den Goldstandard dar. Die pathologische T-Klassifikation ist genauer, kann aber nur postoperativ vorgenommen werden. MRT-Untersuchungen oder Endosonographie sind im Speziellen zur Ausdehnungsbeurteilung beim Rektumkarzinom gebräuchlich und sinnvoll (Mathur et al., 2003; Labianca et al., 2010).

Als Rektumkarzinome gelten Karzinome, die weniger als 16 cm von der Anokutanlinie entfernt sind (Schmiegel et al., 2008). Die Rektumkarzinome werden neben der TNM-Klassifikation anhand ihrer Lage zur Anokutanlinie, die durch starre Endoskopie ermittelt werden soll, in drei Typen eingeteilt: unteres Drittel weniger als 6 cm ab Anokutanlinie, mittleres Drittel 6 – 12 cm ab Anokutanlinie und oberes Drittel mehr als 12 – 16 cm ab Anokutanlinie (UICC, 2002). Neben der reinen TNM-Klassifikation hat sich im klinischen Alltag die Gruppierung nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer), wie in Tabelle 1 ersichtlich, durchgesetzt. Diese nimmt in Anlehnung an die TNM-Klassifikation eine Gewichtung vor und erlaubt eine Prognoseabschätzung und bessere Therapieplanung.

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Kolonkarzinoms nach TNM 7 und UICC

UICC-Stadium	TNM-Staging des kolorektalen Karzinoms		
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II	T3, T4	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1-2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.3 Prognose

Durch die Früherkennung, die interdisziplinäre Zusammenarbeit und den geeigneten Einsatz der chemotherapeutisch zur Verfügung stehenden Mittel konnte das Gesamtüberleben bei Patienten mit mCRC innerhalb der letzten 25 Jahre von 6 auf circa 24 Monate erhöht werden (Nordlinger et al., 2007; Geva et al., 2010). Für die Therapieplanung und die Einschätzung der Prognose sind dabei die genaue TNM-Klassifikation und die sich daraus ergebende Stadieneinteilung nach UICC entscheidend. Das Stadium zum Diagnosezeitpunkt ist wesentlich mit der Prognose vergesellschaftet (Edler et al., 2002). Hierbei ist die Penetration der Serosa, also die T-Klassifikation, für die Eingruppierung in Hoch- gegenüber Niedrigrisikopatienten von großer Bedeutung (Labianca et al., 2010). Ein negativer Prognosefaktor ist das Ausmaß des nodalen Befalls (Schmiegel et al., 2009, Labianca et al., 2010), die N-Klassifikation. Auch das Vorhandensein von Fernmetastasen, die M-Klassifikation, stellt einen negativen Prognosefaktor dar. Die 5-JÜR nach chirurgischer Intervention betragen 30 - 60 % im Stadium III, 60 - 80 % im Stadium II und 85 - 95 % im Stadium I (Labianca et al., 2010). Bei Fernmetastasen, somit Stadium IV, wird die 5-JÜR mit weniger als 10 % angegeben (Geva et al., 2010). Klinische Hinweise auf eine schlechte Prognose sind beispielweise Ileus, Darmperforation oder andere Organkomplikationen (Ng et al., 2006).

Neben dem Gesamtüberleben wird in vielen Studien noch ein anderer Endpunkt gewählt, das progressionsfreie Überleben (PFS). Es korreliert beim mCRC stark mit dem Gesamtüberleben, auch unter Therapie mit monoklonalen Antikörpern, lässt sich aber schneller bestimmen (Sidhu et al., 2013).

Neben klinischen und histologischen Faktoren scheinen auch laborchemische Parameter eine Prognose zu erlauben. Verschiedene Studien zeigten zum Beispiel eine schlechte Prognose für Patienten mit erhöhten CEA und CA 19-9 Werten vor Beginn der Chemotherapie (Chapman et al., 1998; Morales-Gutierrez et al., 1999; Reiter et al., 2000; Stelzner et al., 2005; Herszényi et al., 2008). Weitere Parameter sind unter 1.6 Prognostische und prädiktive Marker dargestellt.

1.4 Therapie des kolorektalen Karzinoms

Die Therapiewahl richtet sich im Wesentlichen nach der Lokalisation des CRC, dem TNM beziehungsweise UICC-Stadium und der Konstellation molekularer Marker.

Die Therapie der Wahl im metastasenfremden Stadium des CRC ist die radikale chirurgische Resektion, wobei eine R0-Resektion angestrebt werden sollte. R0-Resektion bedeutet, dass der Tumor im Gesunden entfernt wurde, die Schnittländer mikroskopisch betrachtet im gesunden Gewebe liegen.

Im Stadium I ist eine adjuvante Therapie nicht indiziert (Schmiegel et al., 2009). Eine adjuvante Chemotherapie stellt eine Systemtherapie dar, welche postoperativ verabreicht wird. Ab Stadium II und dem Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren kann eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden, um eventuell disseminierte Tumorzellen zu eliminieren und somit das Langzeitüberleben zu verbessern (Schmiegel et al., 2009). Risikofaktoren stellen hierbei ein T4-Stadium, eine perioperative Tumorperforation, eine Operation unter Notfallbedingungen oder auch weniger als 12 untersuchte Lymphknoten dar (Schmiegel et al., 2009). Bei Vorliegen dieser Risikofaktoren soll laut S3-Leitlinie (Schmiegel et al., 2008) eine Chemotherapie mit Fluorpyrimidinen durchgeführt werden. Liegen im Stadium II keine Risikofaktoren vor, ist lediglich eine Chemotherapie mit Fluorpyrimidinen zu erwägen (Gray et al., 2007; Schmiegel et al., 2009). Im Stadium III sollten Patienten, welche in kurativer Absicht reseziert wurden, eine Kombinationschemotherapie aus einem infusionalen 5-Fluoruracil-Regime und Folsäure mit Oxaliplatin erhalten (Francini et al., 1994; O'Connell 1997; Schmiegel et al., 2009). Bei bestehenden Kontraindikationen für Oxaliplatin sollen Fluorpyrimidine eingesetzt werden, wobei das orale Capecitabin gegenüber dem infusionalen 5-Fluoruracil vorzuziehen ist (Schmiegel et al., 2009). Patienten über 70 Jahren sollten in Anbetracht der Organtoxizität eher zurückhaltend mit oxaliplatinhaltigen Präparaten behandelt werden (Schmiegel et al., 2009).

Im bereits metastasierten Stadium (Stadium IV) bestehen mehrere Möglichkeiten. Sind die Metastasen in Anzahl und Größe so vorhanden, dass sie R0 reseziert werden können, ist die

Resektion als kurativer Ansatz Mittel der Wahl. Andernfalls kann durch neoadjuvante (präoperative) Chemotherapiegabe eine Resezierbarkeit der Metastasen durch Verkleinerung der selbigen mit einem eventuell kurativem Ansatz erreicht werden. Bis zu 25 % der Patienten können durch eine Systemtherapie einer kurativen Metastasenresektion zugeführt werden (Schmiegel et al., 2009). Ist ein chirurgisch kurativer Ansatz nicht mehr möglich, bleibt der palliative Ansatz. Es kann eine Teilresektion mit dem Ziel des Erhaltes der Lebensqualität oder sogar einer Verbesserung durchgeführt werden (Schmiegel et al., 2009). Die S3-Leitlinie (Schmiegel et al., 2008) unterteilt Patienten mit einem mCRC in drei klinische Gruppen, jeweils mit unterschiedlicher Therapieempfehlung.

In die erste Gruppe fallen Patienten mit primär resektablen hepatischen und pulmonalen Metastasen. Bei der ersten Gruppe wird die Metastasenresektion mit adjuvanter Chemotherapie abhängig vom FONG-Score empfohlen (Fong et al., 1999; Schmiegel et al., 2008). Abbildung 1 zeigt die entsprechenden Kriterien (Schmiegel et al., 2008). Die einzelnen Kriterien werden addiert, so dass sich ein Zahlenwert zwischen Null und Fünf ergibt. Die sich daraus ergebenden 5-JÜR nach chirurgischer Resektion der Lebermetastasen können Tabelle 2 entnommen werden (Fong et al., 1999). Weitere Angaben für 5-JÜR nach R0-Resektion von hepatischen Metastasen gehen von Werten zwischen 25 - 38 % aus (Nordlinger et al., 1996; Fong et al., 1997; Scheele et al., 2001).

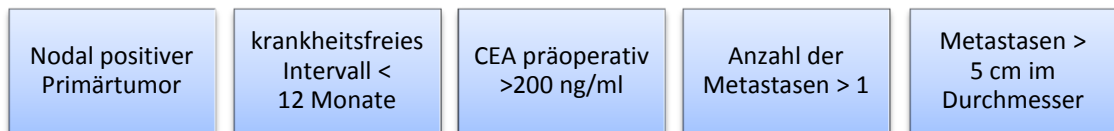


Abbildung 1: Kriterien für die Errechnung des FONG-Scores, 1 Punkt pro erfülltem Kriterium

Tabelle 2: 5-Jahresüberlebensraten nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen in Abhängigkeit vom FONG-Score

FONG-Score	5-JÜR nach Resektion
0	60 %
1	44 %
2	40 %
3	20 %
4	25 %
5	14 %

Die zweite Gruppe bilden Patienten mit potentiell resektablen Metastasen nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie ohne klinische Kontraindikationen. Aber auch Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder einem raschen Progress zählen zur zweiten Gruppe. Die Wahl der Intensität der Chemotherapie richtet sich in dieser Gruppe nach

der Komorbidität des Patienten (Schmiegel et al., 2008). Patienten der Gruppe zwei ohne Begleitsymptome sollen daher die effektivste Therapie erhalten, um eine sekundäre Resezierbarkeit zu erreichen. Chemotherapeutisch entspricht dies einer Kombination aus Fluoropyrimidinen, Irinotecan oder Oxaliplatin mit molekularer Therapie wie zum Beispiel Bevazizumab oder Cetuximab (Schmiegel et al., 2009). Die chirurgische Intervention sollte erfolgen, sobald eine R0-Resektion möglich erscheint. Bei Patienten mit tumorassoziierter Begleitsymptomatik richtet sich die weitere Therapie nach den Symptomen. Generell sollte die Therapie aber so effektiv wie möglich gewählt und bis zum Progress fortgeführt werden (Hurwitz et al. 2004; Saltz et al., 2008), da das PFS somit deutlich verbessert werden kann. Bei einer messbaren Tumorreduktion kann die Chemotherapie deeskaliert werden, um Nebenwirkungen zu verringern oder zu verhindern (Tournigand et al., 2006). Eine komplette Therapiepause wird nicht empfohlen (Schmiegel et al., 2009).

In die Gruppe drei werden Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (mCRC) gezählt, welche multiple Metastasen ohne die Option auf eine Resektion nach Metastasenrückbildung haben sowie tumorbezogene Symptome, Organkomplikationen und/oder schwere Komorbidität aufweisen (Schmiegel et al., 2008). Hier kann eine Monotherapie als Erstlinientherapie erwogen werden, insofern keine tumorassozierten schweren Begleitsymptome bestehen. Laut van Cutsem et al. (2010) gehören 15 - 20 % aller mCRC Patienten in diese Gruppe. Die CAIRO-Studie (Koopman et al., 2007) und die MRC-Focus-Studie (Seymour et al., 2007) konnten zeigen, dass die Überlebensraten bei Patienten, die zuerst eine Immuntherapie mit anschließender Kombinationstherapie erhalten haben, vergleichbar sind mit denen mit primärer Kombinationstherapie. Grundsätzlich zeigt sich, dass durch die gezielte Kombination der Chemotherapien einer Verbesserung des medianen Überlebens von 6 Monate auf 24 Monate im Vergleich zu *best-supportive-care* (BSC) erzielt werden konnte (Schmiegel et al., 2009; Geva et al., 2010). Dennoch ist die 5-JÜR beim metastasierten kolorektalen Karzinom ohne R0-Resektion gering. Je nach Literatur variieren die Angaben zwischen 5 % (Peeters et al., 2008) und weniger als 10 % (Geva et al., 2010).

Therapieoptionen zur Behandlung des Rektumkarzinoms

Für Rektumkarzinome Stadium I wird keine perioperative Therapie angeraten (Schmiegel et al., 2008), da sie bei alleiniger radikaler Operation eine niedrige Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungs-Rate haben. Die Operation ist dabei abhängig von der Höhenlokalisation des Karzinoms zu wählen. Bei Karzinomen im unteren und mittleren Drittel stellt die En-Bloc-Lymphknotendissektion mit totaler mesorektaler Exzision (TME) den chirurgischen Standard dar. Für Karzinome im oberen Drittel wird eine partielle mesorektaler Exzision empfohlen (Kapiteijn et al., 2001; Schmiegel et al., 2008). Für das Stadium II und III wird hingegen eine Radio- (Cammá et al., 2000) beziehungsweise Radiochemotherapie empfohlen

(Sauer et al., 2004). Für die Radiotherapie im UICC Stadium II oder III gibt es zwei verschiedene Optionen. Es kann eine Kurzzeitradiotherapie mit 5 x 5 Gy erfolgen oder eine kombinierte Radiochemotherapie über fünf Wochen mittels 5-Fluoruracil (FU) mit oder ohne Folsäure (FA) plus einer Bestrahlung von 45 – 50 Gy in 25 - 28 Fraktionen. Anschließend empfiehlt sich eine adjuvante Therapie mit 5-FU mit oder ohne FA auch in kompletter Remission (Sauer et al., 2004). Für das Rektumkarzinom im oberen Drittel kann anstatt der neoadjuvanten Radiochemotherapie auch eine adjuvante Therapie in Anlehnung an die Therapieempfehlungen für das Kolonkarzinom in Erwägung gezogen werden (Peeters et al., 2007; Schmiegel et al., 2008).

1.5 Monoklonale Antikörper und ihre Rezeptoren

1.5.1 Endothelial Growth Factor-Rezeptor

Der endothelial growth factor-Rezeptor (EGFR) ist ein Mitglied der HER/erbB Familie. Er zählt zu den Tyrosinkinase und ist auf dem Protoonkogen c-erb-B codiert (Peeters et al., 2008). Die Aktivierung erfolgt durch eine Liganden abhängige oder Liganden unabhängige vermehrte Rezeptorexpression. Als Liganden können EGF oder der *transforming growth factor alpha* (TGF α) dienen. Bei deren Bindung kommt es zu einer Änderung der Konformation des EGFR, was zu einer Dimerisierung des Rezeptors und konsekutiv zur Autophosphorylierung von verschiedenen Tyrosinresiduen führt. Es kommt unter anderem zur Aktivierung von RAS/RAF/mitotisch-aktivierten Proteinkinase, Phosphatidylinositol 3-Kinase und Phospholipase C Signalwegen (Yarden und Sliwkowski, 2001; Scaltriti und Baselga, 2006). Die Aktivierung des EGFR führt so zur Stimulation von Schlüsselprozessen in Tumorwachstum und Progression, wie Proliferation, Angiogenese, Invasion und Metastasierung (Peeters et al., 2008). Daher wurden Substanzen entwickelt, welche die extrazelluläre Domäne des EGFR blockieren. In nicht kleinzelligen Adenokarzinomen oder Plattenepithelkarzinomen vom Kopf-Hals-Typ werden Tyrosinkinaseinhibitoren wirksam eingesetzt. Diese haben beim mCRC bisher jedoch nur schlechte Ergebnisse gezeigt (Mackenzie et al., 2005). Monoklonale Antikörper gegen den EGFR, wie Cetuximab (Cet) oder Panitumumab stellen hingegen wirksame Therapieoptionen beim mCRC dar. Für diese Gruppe von monoklonalen Antikörpern gibt es bereits gesicherte Marker für die Prädiktion der Wirksamkeit. Somit ist es für die Substanzen Cet und Panitumumab bereits möglich, objektiv effektive und individualisierte Therapieentscheidungen zu treffen und unnötige Toxizitäten und Nebenwirkungen bei zu erwartend fehlendem Benefit zu vermeiden (Khambata-Ford et al., 2008). Dieser negativ prädiktive Marker ist das Kirsten-rat-sarcoma-virus Onkogen (KRAS) (Lièvre et al., 2008; Heinemann et al., 2008; Khambata-Ford et al., 2008; van Cutsem et al., 2009a; Ashgar et al., 2010; Douillard et al., 2011). KRAS dient als Mediator zwischen der extrazellulären Ligandenbindung und der intrazellulären Signaltransduktion zum Nucleus (Heinemann und Hoff, 2010). Einen mutanten

KRAS-Status weisen 30 - 50 % aller kolorektalen Karzinome auf (Andreyev et al., 2001; Lièvre et al., 2006). Es besteht eine Übereinstimmung des Tumor KRAS-Status mit dem KRAS-Status der Metastasen (Artale et al., 2008). Patienten mit KRAS-mutiertem Tumor sind für eine Therapie mit Cet oder Panitumumab nicht geeignet (Amado et al., 2008). Trotz dieser Auswahl sprechen 40 - 60 % der KRAS Wildtypen nicht auf diese Behandlung an (Linardou et al., 2008). Daher wird nach weiteren Prädiktoren für eine genauere Therapieplanung gesucht. Einen wichtigen prognostischen Faktor stellt das v-raf-murine-sarcoma-Virus-Onkogen B1 (BRAF) dar (Laurent-Puig et al., 2009; van Cutsem et al., 2011). Als prädiktiver Marker konnte es bisher jedoch nicht bestätigt werden (Bokemeyer et al., 2012). Es ist ein *downstream* Transmitter für KRAS im RAS/RAF/mitotisch-aktivierten Proteinkinase Signalweg. Wobei eine BRAF Tumormutation als Zeichen für eine schlechte Prognose angesehen wird (Ogino et al., 2009; van Cutsem et al., 2011) und in 6 - 10 % der mCRC auftritt (Loupakis et al., 2009; van Cutsem et al., 2011).

Panitumumab

Panitumumab ist ein humaner IgG2-EGFR monoklonaler Antikörper. Entwickelt wurde er mithilfe eines Xeno-Mausmodells (Yang et al., 2001). Panitumumab blockiert kompetitiv die Bindung von EGF und TGF- α und führt somit zu einer Internalisierung des Rezeptor-Antikörperkomplexes. Dies führt zu einer Aktivierung der Apoptose und Hemmung der Zellproliferation, des Zellwachstums und der Angiogenese (Yang et al., 1999; Foon et al., 2004). Panitumumab stellt eine effektive Monotherapieoption für Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem kolorektalen Karzinom dar (Douillard et al., 2010). Dabei darf Panitumumab nur bei kolorektalen Karzinomen mit KRAS-Wildtyp eingesetzt werden (Amado et al., 2008). Wird Panitumumab als Drittlinientherapie eingesetzt, so ist von einer Ansprechrate um die 20 % auszugehen (Peeters et al., 2008). Die PRIME-Studie (Douillard et al., 2010) konnte als eine randomisierte Studie für den Erstlinientherapie-Einsatz von Panitumumab in Ergänzung zur Chemotherapie eine gute Verträglichkeit und ein verbessertes progressionsfreies Überleben gegenüber Patienten nachweisen, welche nur Chemotherapie erhielten. Eine Nebenwirkung von Panitumumab stellt unter anderem das akneiforme Exanthem dar. Die Ausprägung beziehungsweise die Schwere des Exanthems korreliert einigen Studien zufolge mit dem Ansprechen. Je deutlicher die Exanthemausprägung, desto besser ist hiernach das PFS und das Gesamtüberleben (van Cutsem et al., 2007; van Cutsem et al., 2009a). Ein Ausbleiben der Hautreaktion wird jedoch nicht als Misserfolg der Therapie und somit als Grund für einen Therapiestopp gesehen (van Cutsem et al., 2010). Weitere Nebenwirkungen sind Infusionsreaktionen, gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Übelkeit oder Erbrechen und Hypomagnesiämie (Peeters et al., 2008).

Cetuximab

Cet ist ein rekombinanter chimärer humaner IgG1 Antikörper mit einem Anteil von 30 % murinen Sequenzen. Er bindet spezifisch an die extrazelluläre Domäne des EGFR und blockiert somit die Rezeptoraktivierung mit allen nachfolgenden Signalkaskaden (Khambata-Ford et al., 2008). Voraussetzung für die Wirksamkeit ist eine EGFR Expression und ein KRAS-Wildtyp, wie in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte (Toll et al., 2010; Rizzo et al., 2010; Heinemann und Hoff, 2010; Ashgar, 2010; van Cutsem et al. 2009a). Als monoklonaler IgG1 Antikörper kann Cet über eine antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität zur Tumorverkleinerung beitragen (Khambata-Ford et al., 2008). Die Wirksamkeit von Cet bei Patienten mit mCRC und KRAS-Wildtyp konnte mittlerweile auch für die Erstlinientherapie durch verschiedene randomisierte Studien bestätigt werden (van Cutsem 2009a; Folprecht et al., 2010; Bokemeyer 2012). Durch den Anteil an murinen Sequenzen ist das Risiko einer allergischen Reaktion *post infusionem* deutlich erhöht (Peeters et al., 2008). Die weiteren Nebenwirkungen gleichen größtenteils denen von Panitumumab (Lentz et al., 2007).

1.5.2 Vascular Endothelial Growth Factor

Der *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) ist ein lösliches Glykoprotein, welches auf gesunden und neoplastischen Zellen gefunden wird. VEGF stellt einen wichtigen Regulator für die physiologische aber auch die pathologische Angiogenese dar. Die Signalübertragung erfolgt über zwei Tyrosinkinase-Rezeptoren: VEGFR-1 und VEGFR-2 (Ferrara et al., 2003).

Bevazizumab

Bevazizumab (Bev) ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen den VEGF gerichtet ist. Bev ist seit 2005 für die Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms als Kombinationspartner mit verschiedenen Chemotherapieregimen zugelassen. So konnte die Wirkung von Bev in der Kombination mit Oxaliplatin- oder Irinotecanhaltiger Therapie bestätigt werden (Hurwitz et al., 2004; Saltz et al., 2008). Für die Kombination mit 5-Floururacil/Folinsäure und Capecitabin, beziehungsweise mit Capecitabin alleine, wurde ebenfalls über eine Verlängerung des PFS berichtet (Kabbinavar et al., 2005; Kabbinavar et al., 2009; Tebutt et al., 2010). Dabei soll die Bevazizumabtherapie immer bis zum Progress fortgeführt werden (Hurwitz et al., 2004; Schmiegel et al., 2008; Bagri et al., 2010). Für das Fortführen der Therapie über den Progress hinaus fehlen bisher Daten aus prospektiven Studien (Grothey et al., 2008; Heinemann und Hoff, 2010). Auch in der Zweitlinientherapie zeigt Bev vielversprechende Ergebnisse (Giantonio et al., 2007; Kwan et al., 2007; Lièvre et al., 2009; Moriwaki et al., 2012; Nakayama et al., 2012; Tsutsumi et al., 2012).

Bev inhibiert direkt den VEGF-A Rezeptor, ein wichtiger Regulator der Angiogenese (Heinemann und Hoff, 2010). Neben der Blockierung der Angiogenese im Tumor scheint Bev die Tumolvaskularisation so zu verändern, dass der interstitielle Druck im Tumor abnimmt.

Dadurch kann die Chemotherapie den Tumor besser erreichen (Jain, 2001; Willet et al., 2004). Ellis et al. (2006) beschrieben den Wirkungsmechanismus von Bev folgendermaßen: es hemme die Entwicklung neuer Gefäße, führe zu einer Regression von aberanten Tumorgefäßen und somit zur Normalisierung des Blutflusses im Tumor. Direkte Effekte auf den Tumor wurden ebenfalls beschrieben.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Bev stellen Hypertension und Proteinurie dar. Die Häufigkeit wird mit 5 - 20 % angegeben. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie gastrointestinale Perforation (1,5 - 2 %), Wundheilungstörungen (1 - 2,1 %) und arterielle Thrombembolien (1 - 5 %) werden ebenfalls beschrieben (Hurwitz et al., 2004; Grothey et al., 2008; Klinger et al., 2009). Aufgrund des arteriellen Thromboembolierisikos, aber auch des erhöhten Blutungsrisikos, muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei Patienten mit Angina pectoris, Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese erfolgen (Pereg und Lishner, 2008). Diese Patienten erhalten ohnehin eine lebenslange Antikoagulation und haben somit ein verstärktes Blutungsrisiko (Pereg und Lishner, 2008).

Bev wirkt unabhängig vom KRAS-, BRAF- oder p53-Status (Ince et al., 2005). Ein Marker für die Prädiktion der Wirksamkeit von Bev ist derzeit nicht vorhanden (Heinemann und Hoff, 2010). Das *baseline-level* von VEGF wurde als möglicher prädiktiver Faktor für die Wirksamkeit von Bev untersucht, konnte jedoch nicht als prädiktiver (Kopetz et al., 2010), sondern nur als prognostischer Marker für das ÜL und das PFS bestätigt werden (Jürgensmeier et al., 2013). Untersuchungen zu prognostischen Markern für Bev gibt es viele, mit sehr heterogenen Ergebnissen, siehe Prognostische und prädiktive Marker Der Erhalt von Bev stellte jedoch in keiner dieser Untersuchungen ein Einschlusskriterium dar.

Kombination von zwei molekularen Antikörpern

Die Phase II BOND2 Studie zeigte einen Vorteil für die Kombination von Bev und Cet plus Irinotecan (Saltz et al., 2007; Cunningham et al., 2004). Ähnliche Ergebnisse für die Kombination in der Viertlinientherapie zeigte eine dänische Studie (Larsen et al., 2011). Die CAIRO II Studie, eine Phase III Studie (Tol et al., 2008), zeigte hingegen ein schlechteres progressionsfreies Überleben für die Kombination Bev plus Cet mit CAPOX im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Bev und CAPOX. Für die Kombination von Bev und Panitimumab mit Irinotecan zeigte die PACCE-Studie ein schlechteres progressionsfreies Überleben bei gesteigerter Toxizität im Vergleich zu Bev mit Irinotecan allein (Hecht et al., 2009). Auch die Ergebnisse bei Koopmann et al. (2007) sprechen gegen eine Kombination und eher für eine sequentielle Therapie. Die Kombination von Panitimumab oder Cet mit Bev scheint derzeit also keine klinischen Vorteile zu bringen (Heinemann und Hoff, 2010).

1.6 Prognostische und prädiktive Marker

Verschiedene Studien mit unterschiedlichen Ansätzen haben verschiedene Marker im Hinblick auf ihre Verwendbarkeit als prognostische oder prädiktive Marker untersucht. Hierbei zeigten sich sehr heterogene Ergebnisse. Marker können prognostisch, prädiktiv oder auch beides sein (van Cutsem et al., 2010), die Unterscheidung zwischen prognostischem und prädiktivem Marker wurde jedoch häufig nicht genau differenziert. Prognostische Marker identifizieren Patienten mit unterschiedlichen Risiken für das Auftreten eines bestimmten Ereignisses. Anhand eines prognostischen Markers alleine ist keine direkte Therapieentscheidung zu treffen. Ein prädiktiver Marker hilft, den Therapieverlauf einer spezifischen Therapie vorherzusagen. Er ist somit maßgeblich für die Therapieauswahl (Sargent et al., 2005a). Bei den prädiktiven Markern muss man zwischen Markern unterscheiden, die vor Beginn einer Therapie vorhanden sind und somit die Entscheidung über einen Therapiestart beeinflussen. Zum Anderen gibt es prädiktive Marker, die erst während einer Therapie auftreten und die Entscheidung zum eventuellen Therapieabbruch beeinflussen (van Cutsem et al., 2010).

Als prognostische Marker des mCRC wurden bisher in mehreren Studien bestätigt: der Index zur Lebensqualität der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (Sargent et al., 2009, Chibaudel et al., 2011), die Höhe der Leukozyten im Blut, eine erhöhte alkalische Phosphatase (Kohne et al., 2002; Tournigand et al., 2004), eine erhöhte Laktatdehydrogenase (Koukourakis et al., 2005, Chibaudel et al., 2011), sowie BRAF-Mutationen. Speziell für die Prognose des *Disease free survivals* konnte der CEA-Verlauf unter Therapie bei BRAF-Mutationen (Ogino et al., 2009; van Cutsem et al., 2010) bestätigt werden. Als postoperatives Monitoring wurde der messmethodenspezifische prätherapeutische CEA-Wert bestätigt (Kemeny und Braun 1983, Tournigand et al., 2004). Zusätzlich stellen das Krankheitsstadium zum Diagnosezeitpunkt sowie die Lokalisation der Metastasen wichtige prognostische Marker dar. Patienten mit Lebermetastasen haben demnach ein kürzeres Überleben im Vergleich zu Patienten mit Lungenmetastasen (Kemeny und Braun, 1983, Kohne et al., 2002).

Die prädiktiven Marker müssen immer im Hinblick auf einzelne Therapiesubstanzen betrachtet werden (van Cutsem et al., 2010). Für eine anti-EGFR-Therapie gelten als prädiktive Marker: der KRAS-Mutationsstatus (Heinemann et al., 2008; Khambata-Ford et al., 2008; Lièvre et al., 2008; van Cutsem et al., 2009a; Ashgar et al., 2010; Douillard et al., 2011) und die Hauttoxizität unter der Therapie (van Cutsem et al., 2007; 2009). Für eine Capecitabin-haltige Therapie hat sich gezeigt, dass bei einer Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate von 30 - 50 ml/min/1.73 m² die Toxizität und damit das Auftreten schwerer Nebenwirkungen deutlich erhöht ist (Poole et al., 2002). Patienten mit Irinotecan-haltiger Therapie zeigten ein erhöhtes Neutropenie Grad 3 und Grad 4 Risiko, wenn sie vor Therapiebeginn erhöhte Bilirubinwerte aufwiesen (Freyer et al., 2000). Bei einer 5-FU-haltigen Therapie führt ein Mangel der

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase zu einer erhöhten Toxizität mit gehäuften schweren Nebenwirkungen (Koopman et al., 2009).

In den nachfolgenden Abschnitten soll ein Ausschnitt der Studienlage bezüglich der prognostischen und prädiktiven Wertigkeit der vier Laborparameter gegeben werden, die in dieser Arbeit untersucht wurden.

1.6.1 Carbohydrat-Antigen 19-9

Das Carbohydrat-Antigen 19-9 (CA 19-9) ist ein Sialylderivat der Lacto-N-Fucopentaose II, einem Hapten der menschlichen Lewis(a)-Blutgruppenderminanten (Gupta, 1985). Es entsteht durch Fucosylierung aus der Vorstufe Carbohydrat 50. CA 19-9 ist ein normaler Bestandteil vieler Schleimhautzellen und Sekretionsprodukte (Charité, 2011). 10 - 15 % der Bevölkerung können jedoch kein CA 19-9 exprimieren, da sie vom Genotyp Lewis-negativ sind (Kawai et al., 2008). Die Spezifität und Sensitivität von CA 19-9 für die Detektion von CRC ist eingeschränkt. Falsch hohe CA 19-9 Werte findet man etwa bei Leberzirrhose, bei chronischer Pankreatitis, beim Pankreaskarzinom oder bei Gallenblasen- oder Gallenwegserkrankungen (Iarûmov et al., 1998; Maestranzi et al., 1998; Duffy et al., 2010). Der CA 19-9 Wert vor Therapiebeginn wurde in einer Vielzahl von Studien als Prognosefaktor für das Überleben bestätigt (Kouri et al., 1992, 1993; Grem 1997; Reiter et al., 2000; Herszény et al., 2008). Sato et al. (2010) schränkten die prognostische Relevanz von CA 19-9 auf eine gleichzeitige E-Selektin Erhöhung ein. Kouri et al. (1992) beschrieben das mediane Überleben bei nicht erhöhtem prätherapeutischen CA 19-9 mit 30 Monaten im Vergleich zu 10 Monaten bei einem erhöhten prätherapeutischen Wert. Die prognostische Relevanz von CA 19-9 wurde in dieser Veröffentlichung sogar höher eingestuft als die des CEA. Auch eine Korrelation mit dem progressionsfreien Überleben wird beschrieben (Wang et al., 2002). Hanke et al. (2002) zeigten, dass ein CA 19-9 Abfall von 60 % bei 95 % der Patienten einen Progress ausschließen kann. Kawamura et al. (2009) beschrieben ein spezielles Patientenkollektiv. 9,8 % aller Patienten weisen CA 19-9 Werte < 2 ng/ml auf. Bei diesem Kollektiv steigt der Wert auch bei einem Progress nicht an.

Einige Studien bestätigten CA 19-9 sogar als prädiktiven Faktor (Reiter et al., 2000; Fornica et al., 2009). Dabei zeigten Fornica et al. (2009), dass nur Patienten mit abnormen CA 19-9 Werten von einer bevazikumabhaltigen Chemotherapie profitieren. Sasaki et al. (2005) wiesen eine Korrelation zwischen der Risikoerhöhung für extrahepatische Metastasen und einer CA 19-9 Erhöhung im Therapieverlauf nach.

Insgesamt ist die Datenlage sehr heterogen, daher wird CA 19-9 derzeit nicht als Routinefaktor für das Monitoring beim CRC empfohlen (Schmiegel et al., 2009; van Cutsem et al., 2010).

1.6.2 Carcinoembryonales Antigen

Das Carcinoembryonale Antigen (CEA) wurde erstmalig 1965 beschrieben (Gold und Freedman 1965a, b). Es ist ein Glykoprotein, welches als intrazelluläres Adhäsionsmolekül und als Promotor für die zelluläre Aggregation dient (Benchimol et al., 1989). Eine Überexpression von CEA an der Oberfläche von Kolonkarzinomzellen führt zu einer Unterbrechung der intrazellulären Kollagen-Bindungen und erleichtert so die abnorme histopathologische Zellanordnung, zelluläre Emigration und Metastasierung (Goldstein und Mitchel, 2005).

Der prätherapeutische CEA-baseline-Wert wurde in vielen Studien als prognostischer Marker im Hinblick auf das Überleben bestätigt, ohne das es jedoch einheitliche cut-off Werte gab (Kemeny et al., 1983; Kouri et al., 1992, 1993; Ward et al., 1993; Hohenberger et al., 1994; Wang et al. 2000; Bannura et al., 2004; Tournigand et al., 2004; Park et al., 2009; Strimpakos et al., 2010; Chew et al., 2012). Aldrighetti et al. (2005) zeigten für einen cut-off Wert von 5 ng/ml eine 5-JÜR bei hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinompatienten von 15,5 %, wenn der CEA-baseline-Wert erhöht war und eine 5-JÜR von 51,5 %, wenn keine Erhöhung vorlag. Für den gleichen cut-off Wert konnten Pfannschmidt et al. (2003) eine 5-JÜR für pulmonal metastasierte Patienten von 22,7 % bei erhöhtem baseline-Wert im Vergleich zu 48,3 % bei nicht erhöhtem Wert zeigen. Ein CEA-baseline-Wert größer als 5 ng/ml weist eine Sensitivität von 70,4 % mit einer Spezifität von nur 52,4 % für vorhandene Lebermetastasen auf (Wu et al., 2010). Die geringe Spezifität ist bedingt durch eine Vielzahl von anderen, meist benignen, Ursachen für eine CEA-Erhöhung über 5 ng/ml. Dazu zählen Nikotinabusus und Lebererkrankungen, wie zum Beispiel Hepatitis, Zirrhose, aber auch Gallenblasen- und Gallenwegserkrankungen, wie Cholezystolithiasis, Cholestase oder Cholangitis (Alsabti und Kamel, 1978; Iarúmov et al., 1998; Maestranzi et al., 1998). Andere Karzinome führen ebenfalls zu einer CEA-Erhöhung, wie zum Beispiel hepatozelluläre Karzinome (Maestranzi et al., 1998), Bronchialkarzinome und Prostatakarzinome (Alsabti und Kamel, 1978). Wang et al. (2000) bezeichneten CEA sogar als besten prädiktiven Marker für das Überleben bei einem cut-off Wert von 5 ng/ml.

Für das Therapiemonitoring zeigte sich eine Signifikanz zwischen einem Anstieg des CEA-Wertes und dem Risiko eines Rezidivs (Morita et al. 2004; Park et al., 2009). Der CEA-Verlauf eignet sich demnach zum Monitoring des Therapieansprechens (Wang et al., 2001; Iwanicki et al., 2008). Ein stetiger Anstieg von CEA ist dringend kontrollbedürftig. Postoperativ fortbestehend hohe CEA-Werte gelten ebenfalls als Hinweis für eine schlechte Prognose (Hohenberger et al., 1994; Grem 1997). Ein CEA-Abfall während der Therapie schließt hingegen zu 99 % einen Progress aus (Hanke et al., 2001). Ein präoperativer CEA-Wert um die 30 ng/ml spricht für resektable Lebermetastasen und somit für ein längeres Überleben, Patienten mit teilresektablen Metastasen oder irresektablen Metastasen weisen präoperative CEA-Werte um die 50 ng/ml (Bakalagos et al., 1999) auf. Die 2006 erschienenen Richtlinien

zum Gebrauch von Tumormarkern bei gastrointestinalen Karzinomen der *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) und die 2007 erschienen Richtlinien der *European Group on Tumour Markers* (EGTM) empfehlen, aufgrund der Datenlage, CEA zum Monitoring des Therapieansprechens für das mCRC (Locker et al., 2006; Duffy et al., 2007).

1.6.3 Alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase (AP) ist ein Enzym, das die Hydrolyse von Phosphatestern katalysiert (Reichling und Kaplan, 1988). Sie ist ein membrangebundenes Enzym, welches an der äußeren Oberfläche der Zellmembran als Tetramer gebunden ist. Dieses wird durch die Phospholipase C und D abgelöst und liegt dann als Dimer im Blutkreislauf vor (Thomas, 2005). Die AP besteht aus Isoenzymen, welche durch vier Genloci kodiert werden (Thomas, 2005). Die Isoformen besitzen eine identische primäre Proteinstruktur und unterscheiden sich im Ausmaß der Sialidierung, welches die elektrophoretische Beweglichkeit beeinflusst (Thomas, 2005). Die alkalische Phosphatase stammt hauptsächlich aus der Leber, den Knochen und in geringerem Umfang aus dem Gastrointestinaltrakt, der Plazenta, den Nieren und den Leukozyten (Friedmann et al., 1996). Eine Erhöhung erfolgt durch eine beschleunigte de-novo Synthese mit anschließender Abgabe ins Serum (Reichling und Kaplan, 1988; Friedmann et al., 1996). Eine hohe AP beruht zumeist auf Erkrankungen der Leber oder des Skelettsystems (Thomas, 2005). Eine Erhöhung der Knochen-AP kann viele verschiedene Ursachen haben. So können Krankheiten wie Morbus Paget, Osteomalazie, Vitamin-D-Mangel, multiples Myelom, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie, Hyperthyreose, primäre Knochentumoren oder Knochenmetastasen zu einer Erhöhung führen. Bei Tumoren mit osteoblastischen Metastasen wie dem Prostatakarzinom ist eine AP-Erhöhung häufig (Thomas, 2005). Bei osteolytischen Metastasen ist die AP-Erhöhung abhängig von der kompensatorischen Osteoblastenaktivität (Thomas, 2005). Als Ursachen einer Leber-AP-Erhöhung seien die extrahepatische biliäre Obstruktion, die intrahepatische Cholestase, die Lebermetastasierung sowie Hepatitiden genannt (Saif et al., 2005; Klompje et al. 1987). Ein AP-Anstieg ist also keinesfalls gleich ein Indikator für Lebermetastasen. Daher wurde für die AP in verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Chemotherapieregimen ein cut-off Wert gesucht, der signifikant mit einem vermehrten Auftreten von Lebermetastasen, dem OS oder dem PFS und somit der Prognose vergesellschaftet ist. Saif et al. (2005) wählten einen cut-off Wert von 160 U/l. Wobei 37 - 117 U/l als Norm galten. In dieser Studie zeigte sich, dass Patienten mit präoperativ erhöhten AP-Werten über dem cut-off ein deutlich höheres Risiko für Lebermetastasen hatten als Patienten mit einem AP-Wert unterhalb des cut-offs. Ein Anstieg um 120 U/l kann dabei zusätzliche Hinweise auf einen Progress geben (Saif et al., 2005). Chang et al. (1985) zeigten, dass Patienten mit einem prätherapeutischen Wert > 175 U/l ein dreifach höheres Risiko hatten, zu versterben. Vibert et al. (2007) definierten als cut-off Wert einen Wert, der dem doppelten

der oberen Norm entspricht (*2 x upper normal limit*, 2xUNL). Sie konnten in univariater Analyse die Signifikanz dieser Erhöhung als Prognosefaktor für ein Versterben innerhalb von drei Monaten nach Operation der Lebermetastasen bestätigen. Den gleichen cut-off Wert, 2xUNL, legten auch Bensmaïne et al. (2001) zugrunde und zeigten ein verringertes progressionsfreies Überleben und ein verringertes Gesamtüberleben. Yuste et al. (2003) wählten einen cut-off Wert von 150 U/l. Patienten mit einem höheren prätherapeutischen Wert zeigten ein geringeres progressionsfreies Überleben und ein geringeres Gesamtüberleben. Eine Erhöhung des prätherapeutischen AP-Wertes als Prognosefaktor für das PFS wurde in verschiedenen weiteren Studien bestätigt (Cérdan et al., 1995; Fountzilias et al., 1996; de Gramont et al., 2000; Saltz et al., 2000; Köhne et al., 2002; Tournigand et al., 2004). Wiederum andere Studien konnten in multivariater Analyse AP nicht als Prognosefaktor bestätigen (Steinberg et al., 1992; Vibert et al., 2007). Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse wird die AP derzeit nicht als Marker für das Monitoring beim mCRC empfohlen (Duffy et al., 2007).

1.6.4 Laktatdehydrogenase

Die Laktatdehydrogenase (LDH) ist ein Wasserstoff übertragendes Enzym. Sie dient als Katalysator bei der Oxidation von L-Laktat zu Pyruvat. Hierbei dient das Hilfsenzym NAD⁺ als Wasserstoffionen-Akzeptor. Bei physiologischem pH-Wert ist das Gleichgewicht der reversiblen Reaktion zu Gunsten der Reduktion von Pyruvat zu Laktat verschoben (Thomas, 2005). Jedes LDH-Molekül besteht aus vier Untereinheiten mit einem jeweiligen Molekulargewicht von 34 kDa. Die Untereinheiten können in einen Herz (H)- und Muskel (M)-Typ unterschieden werden. Diese sind durch zwei Genloci determiniert. Der H-Typ ist in Geweben mit hohem Sauerstoffverbrauch vorherrschend, der M-Typ hingegen in Geweben mit vorwiegend glykolytischer Aktivität (Thomas, 2005). Aus der Kombination der Untereinheiten ergeben sich fünf Isoenzyme der LDH, welche bestimmten Geweben beziehungsweise Organen zuzuordnen sind. Tabelle 3 beschreibt das Vorkommen und die Zusammensetzung der jeweiligen Isoenzyme sowie deren Häufigkeit. Die LDH ist mit unterschiedlicher Enzymaktivität in allen Körperzellen zytoplasmatisch gelöst vorhanden. Die Aktivität in Geweben ist 500fach höher als im Serum. Dabei setzt sich die im Serum messbare LDH aus den Aktivitätsanteilen der fünf Isoenzyme zusammen (Thomas, 2005). Bereits bei kleinen Gewebeschäden kann es daher zu einer Erhöhung der LDH-Aktivität im Serum kommen (Huijgen et al., 1997; Thomas, 2005). Lediglich die LDH-1 kann aufgrund ihrer Eigenschaft 2-Oxobutyrat zu Hydroxybutyrat umzusetzen, getrennt als Hydroxybutyrat-Dehydrogenase gemessen werden (Thomas, 2005). Eine Spezifizierung der anderen Isoenzyme ist nur mittels Elektrophorese möglich (Thomas, 2005). Jedes Isoenzym hat eine bestimmte Halbwertszeit. So beträgt die Halbwertszeit von LDH-5 acht bis zwölf Stunden, dies entspricht in etwa einem Zehntel der Halbwertszeit der LDH-1. Da in der Leber nur die LDH-5 vorkommt, kann ein

lebertypisches LDH-Enzymmuster nur kurzfristig gemessen werden. Eine LDH-1 Erhöhung durch Myokardschäden oder Hämolyse kann hingegen auch langfristig gemessen werden (Schmidt und Schmidt, 1984). Neben der unspezifischen Erhöhung aufgrund des Vorkommens in allen Zellen und Steigerung der Aktivität im Serum bei Gewebeschäden (Huijgen et al., 1997), kann die LDH-Aktivität *in vivo* auch durch verschiedene Medikamente erhöht sein. Hierzu zählen unter anderem Allopurinol, Amiodaron, Acetylsalicylsäure, Captopril, Cisplatin, Paracetamol, Ranitidin, Verapamil und Valproinsäure (Thomas, 2005).

Tabelle 3: LDH-Isoenzyme: Vorkommen und Häufigkeit (nach Thomas, 2005)

Isoenzym	Untereinheiten	Häufigkeit in %	Vorkommen
LDH-1	HHHH (H ₄)	15-23	Herzmuskel, Erythrozyten, Niere
LDH-2	HHHM (H ₃ M)	30-39	
LDH-3	HHMM (H ₂ M ₂)	20-25	Milz, Lymphknoten, Lunge, Thrombozyten, endokrine Drüsen
LDH-4	HMMM (HM ₃)	8-15	Leber, Skelettmuskel
LDH-5	MMMM (M ₄)	9-14	

Verschiedene Studien zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und dem Serum LDH-Wert (Chang et al., 1989; Cérdan et al., 1995; Fountzilias et al., 1996; de Gramont, 2000; Saltz et al., 2000; Yuste et al., 2003; Tournigand et al., 2004). In diesen Studien wurden jedoch unterschiedliche cut-off Werte zu Grunde gelegt. Steinberg et al. (1992) konnten keine prognostische Relevanz für die Serum-LDH bei mCRC-Patienten bestätigen. Wiggers et al. (1988) konnten die LDH als prognostischen Marker im Hinblick auf das Gesamtüberleben ebenfalls nicht bestätigen. Chibaudel et al. (2011) hingegen konnten in einer Metaanalyse den prätherapeutischen LDH-Wert als Hauptprognosefaktor in Bezug auf das Gesamtüberleben bestätigen. Hierbei war bereits eine Erhöhung des prätherapeutischen Wertes von mehr als 1 x UNL ausreichend. In keiner der in die Metaanalyse eingegangenen Studien wurde eine monoklonale Antikörpertherapie in der Erstlinientherapie verabreicht (Chibaudel et al., 2011).

2 Zielstellung

Die Bedeutung von Bevacizumab (Bev) und Cetuximab (Cet) in der Therapie des mCRC ist unbestritten. Für eine individualisierte Therapie ist es wichtig, prognostische und prädiktive Faktoren für die Therapie zu identifizieren.

Ziel dieser Arbeit ist es anhand einer retrospektiven Datenanalyse zu ermitteln, ob bereits der prätherapeutische Wert der betrachteten Laborparameter Alkalischen Phosphatase, Carboanhydrat 19-9, Carcinoembryonales Antigen und Laktatdehydrogenase eine sichere Prognose des Gesamtüberlebens und/oder des progressionsfreien Überlebens zulässt. Eine Voraussetzung für den Einschluss in die Beobachtung stellte die Behandlung mit Bevacizumab und/oder Cetuximab bei einem metastastasiertem kolorektalen Karzinom dar.

Durch multivariate Regression soll desweiteren ein Modell erstellt werden, mit dem man anhand der Ausprägung der eingeschlossenen Variablen das zu erwartende ÜL und/oder PFS errechnen könnte. Die Ergebnisse dieser Arbeit erlauben dabei aufgrund der retrospektiven Natur dieser Arbeit keine endgültigen Berechnungen des ÜL und des PFS oder daraufhin getroffene Therapieentscheidungen. Vielmehr sollen analytische Vorgaben für die Erstellung eines Modells generiert werden, die es dann in einer prospektiven Studie umzusetzen gilt.

3 Material und Methodik

3.1 Beschreibung der Studienpopulation

Grundlage dieser Arbeit war eine Datenbasis, die durch retrospektive Analyse von Patientendaten beziehungsweise Patientenakten entstand. Zur Datengewinnung wurden elektronische und herkömmliche Patientenakten herangezogen. Eingeschlossen wurden alle Patienten über 18 Jahren, welche zwischen dem 01.01.2002 und dem 28.02.2007 in der Klinik für Innere Medizin IV am Universitätsklinikum Halle (UKH) aufgrund eines mCRC behandelt wurden. Weitere Einschlusskriterien waren der Erhalt von mindestens einer monoklonalen Antikörpertherapie in Form von Bev und/oder Cet, das Vorhandensein mindestens einer Messung der jeweils untersuchten Laborparameter CA 19-9, CEA, LDH und AP zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Bev und/oder Cet. Das Abnahmedatum durfte hierbei bis zu einer Woche vor beziehungsweise einer Woche nach Datum des Therapiestarts liegen.

3.2 Variablen

3.2.1 Betrachtete Laborparameter

Die untersuchten Laborparameter waren AP, LDH, CEA und CA 19-9. Werte zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Bev und/oder Cet wurden für alle vier Parameter betrachtet. Dieser Wert wurde als prätherapeutischer Wert (PTW) definiert. Auf Grundlage der prätherapeutischen Werte wurden jeweils zwei Patientengruppen gebildet: \leq vs. $>$ Norm und \leq vs. $>$ cut-off. Anschließend wurde untersucht, ob die jeweiligen Gruppen einen signifikanten Unterschied im ÜL oder PFS aufwiesen. Der Normwert ergab sich aufgrund der Messmethode und dem somit vom Labor festgelegten oberen Normgrenzwert. Die cut-off Werte wurden anhand vorliegender Studien ausgewählt, die sich mit den entsprechenden Variablen als Prognosefaktor beim CRC beschäftigten. Die einzelnen cut-off Werte und die entsprechend zu Grunde gelegten Studien können Tabelle 4 entnommen werden. Die Auswahl der Studien erfolgte aufgrund möglichst ähnlicher Patientenkollektive oder ähnlichen methodischen Ansätzen, wie die Betrachtung der prätherapeutischen Werte und deren Einfluss auf das ÜL beziehungsweise PFS.

Chew et. al., 2012 betrachteten bei 728 mCRC Patienten im Zeitraum zwischen 1999 und 2007 die prätherapeutischen CEA-Werte. Reiter et al. (2000) gruppierten die Patienten wie in der vorliegenden Arbeit anhand der prätherapeutischen CA 19-9 Werte. Eingeschlossen waren alle Stadien, es erfolgte jedoch eine stadienspezifische Betrachtung der 2-JÜR und relativen Risiken. Saltz et al. (2000) zeigten anhand eines *randomised controlled trials* an 683 Patienten, dass der prätherapeutische LDH-Wert eine Prognose des ÜL erlaubt. Chibaudel et al. (2011) bestätigten den entsprechenden cut-off Wert in einer Metaanalyse von prospektiven CRC Studien. Bensmaïne et al. (2001) betrachteten bei 481 Patienten mit fortgeschrittenem CRC den Einfluss

einer prätherapeutischen AP-Erhöhung. Und Vibert et al. (2007) bestätigten denselben cut-off als prognostische Grenze bei mCRC Patienten.

Tabelle 4: cut-off Werte der Laborparameter und zugrundeliegende Studien

	Normwert	cut-off	Einheit	analog Studie
CEA	4,7	40	ng/ml	Chew et al., 2012
CA 19-9	37	60	ng/ml	Reiter al., 2000
LDH	4,13	5	$\mu\text{mol/l*s}$	Saltz et al., 2000; Chibaudel et al., 2011
AP w ab 2006	1,75	3,5 (2xUNL)	$\mu\text{mol/l*s}$	Bensmaïne et al., 2001; Vibert et al., 2007
AP m ab 2006	2,2	4,4 (2xUNL)	$\mu\text{mol/l*s}$	
AP w vor 2006	2,8	5,6 (2xUNL)	$\mu\text{mol/l*s}$	
AP m vor 2006	3,7	7,4 (2xUNL)	$\mu\text{mol/l*s}$	

Abkürzungen: m: männlich; UNL: upper normal limit; w: weiblich

3.2.2 Messmethoden der betrachteten Laborparameter

Die Bestimmung aller vier Laborparameter erfolgte im Zentrallabor des UKH. Im Folgenden werden die Messmethoden der jeweiligen Laborparameter ausführlich erläutert.

Alkalische Phosphatase

Die Messung der alkalischen Phosphatase (AP) erfolgte bis zum 31.01.2006 mittels des Synchron CX[®]-Systems der Firma Beckmann Coulter. Die Normgrenzwerte bei dieser Messmethode lagen für Frauen bei 1,5 - 2,8 $\mu\text{mol/l*s}$ und für Männer zwischen 1,9 - 3,7 $\mu\text{mol/l*s}$. Die Messmethodenbeschreibung und Angabe der Grenzwerte erfolgt anhand des Methodenblatt 389707 AE, Stand August 2010 der Firma Beckman Coulter. Mit Hilfe eines ALPd-Reagenz wurde die Aktivität der AP im Humanserum quantitativ bestimmt. Dies ist eine kinetische Methode, die unter Verwendung eines Diethanolamin/HCl-Puffers die Extinktionsänderung bei 410 nm misst. Diese ist direkt proportional zur AP-Aktivität in der Probe. Aufgrund der durch die AP katalysierte Hydrolyse des farblosen organischen Phosphataseester-Substrats p-Nitrophenylphosphat zu gelbem p-Nitrophenol und Phosphat kommt es zur Extinktionsänderung. Diese chemische Reaktion erfolgt bei einem alkalischen pH von 9,8. Das Synchron CX[®]-System dosiert automatisch entsprechende Proben und Reagenzvolumina in die Küvette und berechnet anhand der gemessenen Extinktionsänderung die AP-Aktivität im Humanserum.

Nach dem 31.01.2006 wurde auf das Synchron LX[®]-System der Firma Beckmann Coulter mit neuen Referenzbereichen umgestellt. Die Grenzwerte lagen dabei für Frauen zwischen 0,6 - 1,75 $\mu\text{mol/l*s}$, bei Männern galten Werte bis 2,2 $\mu\text{mol/l*s}$ als normwertig. Die Messmethodenbeschreibung und die Angabe der Grenzwerte erfolgt auf Grundlage des Methodenblatt A18450 AF, Stand September 2008 der Firma Beckman Coulter. Das ALP-Reagenz dient zur quantitativen Bestimmung der Aktivität der AP im Humanserum. Eine kinetische Methode unter der Verwendung eines 2-Amino-2-methyl-1-propanol Puffers (AMP)

dient als Grundlage. Die AP katalysiert, unter einem alkalischen pH von 10,3, die Hydrolyse des farblosen organischen Phosphat-Substrats p-Nitrophenylphosphat zu gelbem p-Nitrophenol und Phosphat. Das Gerät misst die entstehende Extinktionsänderung bei 410 nm, die proportional zur ALP-Aktivität der Probe ist und errechnet mithilfe dieser die AP-Aktivität im Serum. Dosierung und Berechnung erfolgen automatisch durch das System.

Laktatdehydrogenase

Ab dem 27.03.2003 erfolgte eine Anpassung der Messmethode an die Vorgaben der Internationalen Vereinigung für klinische Chemie (International Federation of clinical chemistry, IFCC) (Schumann et al., 2002). Da keiner der eingegangenen Werte vor diesem Datum abgenommen wurden, wird auf eine Beschreibung der älteren Messmethode verzichtet. Die verwendete Messmethode mittels LD-Reagenz unter der Verwendung des SYNCHRON® Enzym-Validator-Set der Firma Beckman Coulter dient der quantitativen Bestimmung der Laktatdehydrogenase im Humanserum. Das verwendete LD-Reagenz katalysiert die reversible Oxidation von L-Laktat zu Pyruvat. Gleichzeitig wird β -Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD⁺) zu β -Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NADH) reduziert, was zu einer messbaren Extinktionsänderung bei 340 nm führt. Diese ist direkt proportional zur LDH-Aktivität der Probe, daher kann anhand der gemessenen Extinktionsänderung die Laktatdehydrogenaseaktivität und somit die LDH Konzentration im Serum berechnet werden. Die Grenzwerte bei dieser Messmethode lagen für Frauen bei 4,12 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$ und für Männer bei 4,13 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$. Die Messmethodenbeschreibung und die Angabe der Grenzwerte erfolgt auf Grundlage des Methodenblattes A18514 AD, Stand September 2007, der Firma Beckman Coulter.

Carcinoembryonales Antigen

Die quantitative Bestimmung des CEA in Humanserum und -plasma erfolgte mittels ELECSYS® der Firma Roche unter Benutzung des Elektrochemilumineszenz Immuno Assays (ECLIA). Das Testprinzip beruht auf einem Sandwichprinzip und umfasst mehrere Inkubations- sowie Auswaschschritte (Roche Diagnostics, 2010a). Zuerst wird die Probe mit einem biotinylierten monoklonalen CEA-spezifischen Antikörper und einem Ruthenium-Komplex markierten monoklonalen CEA-spezifischen Antikörper inkubiert. Es kommt zur Bildung eines Sandwichkomplexes. Dann werden Streptavidin beschichtete Mikropartikel zugegeben. Der entstandene Komplex wird über eine Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an eine Festphase gebunden. In der Messzelle werden die Mikropartikel durch eine magnetische Wirkung an der Oberfläche der angelegten Elektrode fixiert. Danach wird das Reaktionsgemisch mit ProCell®-Lösung gespült, um ungebundene Substanzen zu entfernen. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission angeregt und mithilfe eines Fotomultipliers gemessen. Die CEA-Konzentration wird anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Selbige wird

durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert (Roche Diagnostics, 2010a). Der obere Grenzwert liegt sowohl für Männer als auch Frauen bei 4,7 ng/ml.

Carbohydrat Antigen 19-9

Die Bestimmung der CA 19-9 Konzentration in Humanserum und -plasma erfolgte quantitativ anhand eines immunologischen *in vitro*-Tests. Genau wie bei CEA erfolgt dies mittels des ELECSYS® der Firma Roche unter Anwendung des ECLIA (Roche Diagnostics, 2010b). Das Testprinzip beruht auf den gleichen Hilfssubstanzen wie bei CEA, mit dem Unterschied, dass bei dieser Messmethode markierte monoklonale CA 19-9 spezifische Antikörper zur Messung kommen. Anhand der gemessenen Chemilumineszenzemission kann mit Hilfe eines Fotomultipliers anhand einer Kalibrationskurve die CA 19-9 Konzentration im Serum ermittelt werden (Roche Diagnostics, 2010b). Der obere Grenzwert liegt für Männer und Frauen bei 37 ng/ml.

3.2.3 Weitere Variablen

Neben den genannten Laborparametern wurden weitere Variablen als mögliche Prognosefaktoren für das ÜL und/oder das PFS untersucht. Diese sind Geschlecht, Alter zu Therapiebeginn, mAb-Starttherapie und mAb-Substanzen. Die Variablen wurden im Hinblick auf einen bereits in früheren Studien diskutierten Einfluss oder hinsichtlich eines anderweitig zu vermutenden Einflusses ausgewählt. In Abbildung 2 findet sich eine Zusammenfassung aller betrachteten Variablen. Die Variable mAb-Starttherapie bezieht sich auf die jeweilige monoklonale Antikörpertherapie, welche die Patienten als Erstes erhielten. So ergeben sich die Untergruppen: Patienten mit Bev, Cet oder Bev und Cet. Die Variable mAb-Substanzen betrachtet die monoklonalen Antikörper, die im Laufe des Beobachtungszeitraumes gegeben wurden. Die Patienten werden somit in drei Gruppen kategorisiert: Patienten, die nur Bev während des gesamten Beobachtungszeitraumes erhielten, Patienten, die nur Cet erhielten, und Patienten, die sowohl Bev als auch Cet erhielten.

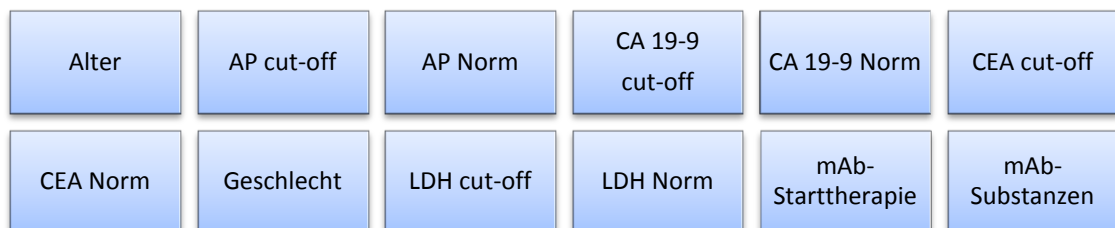


Abbildung 2: Übersicht aller, in der vorliegenden Arbeit analysierten Variablen

3.3 Statistische Kenngrößen

3.3.1 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben

Die Progress- und Sterbedaten der jeweiligen Patienten wurden aus den Akteneinträgen gesammelt. Waren diese Daten in den Akten nicht ersichtlich, wurden sie durch Nachfrage bei den Hausärzten oder Krankenkassen versucht zu ergänzen. Das ÜL wurde als die Zeit charakterisiert, welche zwischen dem Startdatum der ersten Therapie und dem Zeitpunkt des Todes des Patienten lag. Das PFS wurde als Zeit definiert, die zwischen dem Startdatum der ersten Bev- und/oder Cet-haltigen Therapie und dem nachgewiesenen Progress lag. Dieser Progress konnte ein radiologisch dokumentierter oder ein klinischer Progress, zum Beispiel Tod durch das Karzinom sein. War weder ein radiologisch dokumentierter Progress noch das Ereignis Tod bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes eingetreten, galten diese Patienten als zensiert. Patienten, die vor Eintreten des Progresses oder des Todes von der Beobachtung, aus welchem Grund auch immer, abschieden, galten als *lost to follow-up* und wurden ebenfalls als zensierte Fälle betrachtet.

3.3.2 Hazard ratio

Die Hazard ratio (HR) im Hinblick auf das Ereignis Tod oder in zweiter Analyse auf das Ereignis Progress setzt bezogen auf ein Zeitintervall die Ereignisrate der Kontrollgruppe in ein Verhältnis zu der Ereignisrate in der Vergleichsgruppe (Spruance et al., 2004). Eine $HR < 1$ bedeutet, dass im kommenden Zeitintervall für die Vergleichsgruppe ein geringeres Risiko für den Eintritt des Ereignisses besteht. Demzufolge besteht für die Vergleichsgruppe bei einer $HR > 1$ ein erhöhtes Risiko für das Eintreten des Ereignisses im kommenden Zeitintervall.

3.3.3 Sensitivität und Spezifität

Für die Prädiktion des ÜL oder des PFS anhand der Ausprägung der univariat signifikanten Variablen wurden in der vorliegenden Arbeit die Sensitivität und die Spezifität berechnet. Für die Variable mAb-Starttherapie galt die Annahme, dass die Verabreichung von Cet dem positiven Testergebnis entspricht. Für die metrischen Variablen galt ein prätherapeutischer Wert oberhalb des Grenzwertes als positives Testergebnis. Für die Variablen, welche sich nach der multivariaten Analyse im endgültigen Modell befanden, wurden zusätzliche Subanalysen durchgeführt: eine zeitliche, eine mAb-Starttherapie-orientierte und eine mAb-Substanzen-orientierte. Untersucht wurde so, ob die die Sensitivität einer Variable höher ist, wenn beispielsweise Bev statt Cet als mAb-Starttherapie gegeben wurde. Die zeitliche Subanalyse bezog sich auf die Zeit nach Therapiestart mit Bev und/oder Cet.

Die Sensitivität gilt als Maß für die Empfindlichkeit der jeweiligen Variable. Die Sensitivität gibt den Anteil der Fälle an, die aufgrund der Variablenausprägung dem Eintreten des Ereignisses Tod beziehungsweise Progress zugeordnet werden von allen Fällen, bei denen das

Ereignis innerhalb des Beobachtungszeitraumes tatsächlich eingetreten ist (DNEbM, 2011). Dies bedeutet zum Beispiel für die vorliegende Arbeit, dass die Sensitivität den Anteil der gestorbenen Patienten von allen Verstorbenen angibt, die aufgrund einer Werterhöhung dem Ereignis Tod zugeordnet wurden. Die Gruppe der Verstorbenen beinhaltet aber auch alle Patienten mit Werten \leq Grenzwert.

Die Spezifität hingegen ist ein Maß für die Genauigkeit der Variablen. Sie gibt den Anteil der Fälle an, die aufgrund der Variablenausprägung dem Nicht-Eintreten des Ereignisses zugeordnet werden von all denen, bei denen das Ereignis tatsächlich innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht eingetreten ist (DNEbM, 2011). In der vorliegenden Arbeit ist die Spezifität beispielhaft der Anteil der lebenden Patienten, die aufgrund des prätherapeutischen Wertes \leq Grenzwert dem Nicht-Eintreten des Ereignisses Tod zugeordnet wurden bezogen auf alle Überlebenden.

Sensitivität und Spezifität lassen sich mithilfe einer Kreuztabelle, wie in Tabelle 5 dargestellt, errechnen:

Tabelle 5: Kreuztabelle zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität

	Ereignis liegt vor	Ereignis liegt nicht vor	Gesamt
Positiv [zugeordnet]	a	b	a+b
Negativ [zugeordnet]	c	d	c+d
Gesamt	a+c	b+d	

Wobei sich Sensitivität und Spezifität anhand der Kreuztabelle wie folgt errechnen lassen:

$$\text{Sensitivität} = a/(a+c) \text{ und } \text{Spezifität} = d/(b+d)$$

3.3.4 Konfidenzintervall

Das Konfidenzintervall (KI) für die entsprechenden Werte dieser Arbeit ist auf 95 % festgelegt. Es entspricht einem Wertebereich, in welchem der wahre Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt. Die Berechnung der entsprechenden Konfidenzintervalle erfolgte mittels des Statistikprogrammes PASW[®]18.00 (Predictive Analytics Software) (SPSS GmbH Software, München).

3.4 Statistische Anwendungen und Berechnungen

Die patientenbezogenen Daten wurden zunächst in Form von Datenbanken in Microsoft[®] Access[®] aggregiert. Anschließend über entsprechende Abfragen nach Microsoft[®] Excel[®]2007 (Microsoft Corporation, Unterschleißheim) exportiert und damit weiter aufbereitet. Für die statistischen Analysen erfolgte ein Export in das Statistikprogramm PASW[®]18.00 (SPSS GmbH Software, München). Die Erstellung von Tabellen und Diagrammen geschah mit Hilfe von Microsoft[®] Excel[®]2007 (Microsoft Corporation, Unterschleißheim) oder PASW[®]18.00 (SPSS GmbH Software, München). Die univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalysen, die

Kreuztabellen zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität, sowie die Kaplan-Meier-Diagramme wurden mit Hilfe von PASW[®]18.00 (SPSS GmbH Software, München) erstellt. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als Zeichen für eine statistische Signifikanz angesehen. Die Angabe der jeweiligen Ergebnisse erfolgt, wenn nicht anders angeführt, als Wert mit dem entsprechenden Konfidenzintervall in Klammern: Zahl (KI).

3.4.1 univariate und multivariate Cox Regression

Das von David Cox im Jahre 1972 eingeführte Regressionsmodell (Cox, 1972) wurde eingesetzt, um einen eventuellen Zusammenhang der in dieser Arbeit betrachteten Ausprägung der Variablen und dem ÜL beziehungsweise PFS zu analysieren. Hierfür wurde im ersten Schritt eine univariate Regressionsanalyse mit der Methode „Einschluss“ für jede Variable separat durchgeführt. Im Ergebnis zeigte sich, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen Variablenausprägung und dem ÜL beziehungsweise PFS besteht. Die jeweiligen Referenzgrößen der kategorialen Variablen und die p-Werte der einzelnen Regressionen werden im Ergebnisteil dargestellt, siehe Tabelle 7 und Tabelle 8. Ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang bei einem p-Wert $\leq 0,05$, wurden diese Variablen zur Überprüfung eventueller Interaktionseffekte zwischen den einzelnen Variablen einer multivariaten Cox-Regression unterzogen. Es erfolgte die Testung für ÜL beziehungsweise PFS mit jeweils zwei Methoden. Zum einen wurde die multivariate Cox-Regression mit der Methode „rückwärts-schrittweise (Likelihood-Quotient)“ durchgeführt. Hierbei wurden zunächst alle zu untersuchenden Variablen in das Modell aufgenommen und danach schrittweise die Variable entfernt, welche keine Signifikanz ($p > 0,05$) zeigte. Das Verfahren wurde beendet, sobald alle im Modell befindlichen Variablen eine Signifikanz mit $p \leq 0,05$ zeigten. Zum anderen wurden alle univariat signifikant getesteten Variablen einer multivariaten Cox-Regression mit der Methode „vorwärts-schrittweise (Likelihood-Quotient)“ getestet. Bei diesem Verfahren wurde zunächst die Variable mit dem kleinsten p-Wert in das Modell aufgenommen. Dies ist die Variable, welche den höchsten Beitrag zum Modell gab. So wird mit allen Variablen verfahren, bis die hinzugenommene Variable keinen signifikanten Beitrag mehr leisten kann, der p-Wert $> 0,05$ wird. Aufgrund dieser zwei Testmethoden ergeben sich zwei unterschiedliche Modelle. Um zu entscheiden, welches der beiden erhaltenen Modelle die höhere Güte hat, wurde das Akaike Informationskriterium (AIC) betrachtet. Dieses kann folgendermaßen berechnet werden:

$$AIC = - 2 \log \text{Likelihood} + 2 * \text{Anzahl der im Modell befindlichen Variablen}$$

Umso niedriger das AIC, desto höher ist die Güte des entsprechenden Modells (Akaike, 1974; Bozdogan, 2000). Die Variablen aus dem Modell mit dem kleineren AIC, also der höheren

Güte, wurden dann zur Generierung des endgültigen Modells zur Abschätzung des ÜL/PFS einer multivariaten Cox-Regression mit der Methode „Einschluss“ unterzogen. Aus diesem Modell ergaben sich die jeweiligen Hazard ratios der einzelnen Variablen in Bezug auf das Ereignis Versterben beziehungsweise Progress.

3.4.2 Kaplan Meier Kurven und Überlebensraten

Für die univariat signifikanten Variablen wurden Kaplan-Meier-Kurven im Hinblick auf das ÜL beziehungsweise das PFS erstellt. Der Vergleich der Untergruppen jener Variablen erfolgte mithilfe des log-rank Testes. Ist der p-Wert $\leq 0,05$, so ist davon auszugehen, dass die Null-Hypothese verworfen werden kann. Diese besagt, dass die jeweiligen Untergruppen keine Unterschiede im ÜL beziehungsweise PFS aufweisen. Zeigte sich ein $p \leq 0,05$, bedeutet es zunächst nur, dass sich die Untergruppen unterscheiden. Bei mehr als zwei Untergruppen kann man durch diesen einfachen Vergleich allerdings nicht sagen, welche der jeweiligen Gruppen sich voneinander unterscheiden. Um dies genauer zu spezifizieren, wurde ein paarweiser Vergleich über Schichten mit Hilfe des log-rank Testes durchgeführt. Dieser Test vergleicht jede Untergruppe getrennt miteinander. So zeigt sich welches ÜL/PFS der Untergruppen sich signifikant voneinander unterscheidet. Da es sich in diesem Fall jedoch um multiple Paarvergleiche handelt, kann es zur Kumulierung des Alphafehlers kommen, somit zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Fehlers erster Art und folglich einer falschen Schlussfolgerung. Der Alphafehler gibt dabei die Wahrscheinlichkeit an, dass die Nullhypothese fälschlicherweise verworfen wird und ein Unterschied angenommen wird, welcher gar nicht vorhanden ist (DNEbM, 2011). In der vorliegenden Arbeit wird eine Wahrscheinlichkeit für den Alphafehler von 5 % (α -Niveau) akzeptiert. Um eine Fehleinschätzung durch Kumulation des Alpha-Fehlers zu vermeiden, muss das entsprechende α -Niveau auf ein neues Niveau korrigiert werden. Dies erfolgte anhand der Bonferroni-Methode (Hochberg 1988; Bland und Altman 1995). Das neue α -Niveau ergibt sich aus der festgelegten Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$ geteilt durch die Anzahl der durchgeführten Tests (n):

$$\alpha_{neu} = 0,05/n$$

Um die Nullhypothese verwerfen zu können, muss der p-Wert des jeweiligen Gruppenvergleiches der Variablen $\leq \alpha_{neu}$ sein.

Für die Variablen, deren Unterschied signifikant war, wurde die mediane Überlebenszeit beziehungsweise mediane progressionsfreie Zeit angegeben. Dafür wurde der mediane Kaplan-Meier-Schätzer der jeweiligen Untergruppe anhand der durch die Kaplan-Meier-Analyse generierten Überlebenstabellen ermittelt.

Anhand der Überlebenstabellen erfolgte weiterhin die Ermittlung der 1-JÜR und der 2-JÜR für die Untergruppen der jeweiligen Variablen. Auf die Bestimmung der 5-JÜR wurde aufgrund des Patientenkollektives (mCRC) und der nach aktuellem Studienstand medianen Überlebenszeit

von 24 Monaten (Nordlinger et al., 2007; Geva et al., 2010) verzichtet. Bei den jeweiligen Überlebensraten handelt es sich um absolute Überlebensraten. Diese geben an, wie viel Prozent des Patientenkollektivs nach dem jeweiligen Intervall überlebt haben. Eine 1-JÜR von 60 % bedeutet also, dass von 100 Patienten nach einem Jahr noch 60 Patienten leben. Die Angabe aller Werte erfolgt immer als Zahl (KI).

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik der Patientenpopulation

235 Patienten wurden aufgrund eines mCRC zwischen dem 01.01.2002 und dem 28.02.2007 in der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Halle (UKH) behandelt. 116 Patienten erhielten innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine Chemotherapie mit Bev und/oder Cet. Diese 116 Patienten werden im Nachfolgenden als Patientenpopulation bezeichnet.

Die Patientenpopulation bestand zu 62,1 % aus Männern (72 Patienten) und zu 37,9 % aus Frauen (44 Patientinnen). Der Altersmedian betrug 62 Jahre für die Gesamtpopulation sowie für die männliche und weibliche Subpopulation.

In den nachfolgenden Abschnitten werden immer, wenn nicht explizit getrennt aufgeführt, beide Geschlechter einbezogen, wenn von Patienten gesprochen wird.

Am Ende des Untersuchungszeitraumes waren noch 31 Patienten (26,7 %) am Leben. 38 Patienten (32,8 %) waren verstorben und bei 47 Patienten (40,5 %) konnte aufgrund der Datenlage (*lost-to-follow-up*) keine Aussage zum Überlebensstatus gemacht werden.

Einen Progress wiesen 83 Patienten (71,6 %) während des Beobachtungszeitraumes auf. 33 Patienten (28,4%) hatten während des Beobachtungszeitraumes hingegen keinen dokumentierten Progress.

96 von 116 Patienten (82,8 %) hatten einen dokumentierten prätherapeutischen CEA-Wert. Die Prozentangaben der einzelnen Geschlechter beziehen sich im Nachfolgenden immer auf die jeweilige Untergruppe des entsprechenden Laborparameters. Der Altersmedian in der CEA-Gruppe betrug 61,5 Jahre. Unter den insgesamt 96 Patienten gab es 58 männliche (60,5 %) und 38 weibliche Patienten (39,5 %).

94 von 116 Patienten (81 %) zeigten einen prätherapeutischen CA 19-9-Wert, der Altersmedian betrug 61,5 Jahre. Die CA 19-9 Patientengruppe wurde von 55 Männern (58,5 %) und 39 Frauen (41,5 %) gebildet.

86 von 116 Patienten (74 %) hatten einen dokumentierten prätherapeutischen LDH-Wert. Der Altersmedian dieser Gruppe betrug 62 Jahre. Diese Gruppe bestand aus 55 männlichen Patienten (63,9 %) und 31 weiblichen Patientinnen (36 %).

Ein prätherapeutischer AP-Wert war bei 110 von 116 Patienten (94,8 %) dokumentiert. Der Altersmedian lag bei 62 Jahren. Diese Untergruppe bestand aus 69 Männern (62,7 %) und 41 Frauen (37,3 %).

Die mAb-Starttherapie teilte sich wie folgt auf: 72 Patienten (62,1 %) erhielten Cet, 39 Patienten (33,6 %) Bev und 5 Patienten (4,3 %) Bev und Cet in Kombination. Davon wurde Cet bei 46 Patienten als Erstlinientherapie verabreicht, bei 14 Patienten als Zweitlinientherapie und bei 12 Patienten als Drittlinientherapie oder höhere Therapielinie. Bev erhielten

29 Patienten in Betrachtung aller Chemotherapiezyklen als Erstlinientherapie, 6 Patienten als Zweitlinientherapie und 4 Patienten als Drittlinientherapie oder höhere Therapielinie. Alle 5 Patienten, die Cet und Bev als mAb-Starttherapie erhielten, bekamen diese als Erstlinientherapie.

Im weiteren Verlauf kam es zu Therapieumstellungen, so dass von Bev auf Cet oder umgekehrt umgestellt wurde. 30 Patienten (25,9 %) erhielten während des Beobachtungszeitraumes ausschließlich Bev, 46 Patienten (39,7 %) erhielten allein Cet und 40 Patienten (34,5 %) erhielten während des gesamten Beobachtungszeitraumes Cet und Bev.

Durch Therapiepausen, Therapieabbrüche und Therapieumstellungen konnte ein Patient mehrere mAb-haltige Chemotherapiezyklen erhalten. 63 Patienten (54,3 %) erhielten nur einen mAb- Zyklus, 39 Patienten (33,6 %) zwei Zyklen und 14 Patienten (12,1 %) drei und mehr mAb-haltige Zyklen.

Alle Zahlenangaben, auch zu den entsprechenden Untergruppen, sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: deskriptive Statistik der Patientenpopulation

		Gesamtanzahl	% von Patientenpopulation	Altersmedian in Jahren	männlich in %	weiblich in %
Patienten mit mCRC und mAb-Therapie		116	100,0	62	62,1	37,9
Überlebensstatus						
Überleben bis 28.02.2007		31	26,7	63	61,3	38,7
Versterben im Beobachtungszeitraum		38	32,8	60	60,5	39,5
Lost to follow-up		47	40,5	63	63,8	36,2
mAb-Starttherapie						
Bevazizumab		39	33,6	63	74,4	25,6
Cetuximab		72	62,1	62	56,9	43,1
Bevazizumab und Cetuximab		5	4,3	55	40,0	60,0
mAb-Substanzen						
nur Bevazizumab		30	25,9	64	70,0	30,0
nur Cetuximab		46	39,7	63,5	56,5	43,5
Bevazizumab und Cetuximab		40	34,5	55	62,5	37,5
Anzahl der Zyklen mit mAb-Therapie						
1		63	54,3	63	54,0	46,0
2		39	33,6	61	74,4	25,6
3		10	8,6	61,5	70,0	30,0
≥3		14	12,1	55	64,3	35,7
CEA	PTW dokumentiert	96	82,8	61,5	60,4	39,6
CA 19-9	PTW dokumentiert	94	81,0	61,5	58,5	41,5
LDH	PTW dokumentiert	86	74,1	62	64,0	36,0
AP	PTW dokumentiert	110	94,8	62	62,7	37,3

Abkürzungen: mAb: monoklonale Antikörper, mCRC: metastasiertes kolorektales Karzinom, PTW: Prätherapeutischer Wert

4.2 explorative Statistik

4.2.1 Gesamtüberleben: univariate und multivariate Cox-Regression

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse nach Cox für das Gesamtüberleben. Die Aufschlüsselung bei mehr als zwei Untergruppen erfolgt nur im Falle einer Signifikanz. Eine Signifikanz zeigten CA 19-9 cut-off ($p = 0,009$), LDH cut-off ($p = 0,032$), AP cut-off ($p = 0,015$), CA 19-9 Norm ($p = 0,034$).

Tabelle 7: Gesamtüberleben: univariate und multivariate Regression nach Cox

Variablen	Referenz	UV p-Wert	MV p-Wert	HR	95 % KI
mAb-Starttherapie	Bevazizumab	0,298			
mAb-Substanzen	nur Bevazizumab	0,168			
Alter kat. (Median)	≤61 Jahre	0,371			
Alter metrisch		0,224			
Geschlecht	männlich	0,159			
CEA-cut off	≤40 ng/ml	0,154			
CA 19-9 -cut off	≤60 ng/ml	0,009	NS		
LDH-cut off	≤5 μmol/l*s	0,032	NS		
AP-cut off	≤2xUNL	0,015	0,015	2,622	1,202 - 5,719
CEA-Norm	≤4,7 ng/ml	0,192			
CA 19-9-Norm	≤37 ng/ml	0,034	0,019	4,209	1,263 - 14,021
LDH-Norm	≤4,13 μmol/l*s	0,163			
AP-Norm	≤ 1xUNL w (≤ 1,75 /2,8 μmol/l*s) m (≤ 2,2 /3,72 μmol/l*s)	0,223			

Abkürzungen: HR: Hazard ratio, kat: kategorisiert, KI: Konfidenzintervall, m: männlich, MV: multivariat, NS: nicht signifikant, UNL: upper normal limit, UV: univariat, w: weiblich

Unterzog man die kategorialen Variablen (CA 19-9 cut-off, LDH cut-off, AP cut-off und CA 19-9 Norm) einer multivariaten Regressionsanalyse nach Cox mit der Methode „vorwärts schrittweise (Likelihood-Quotient)“, zeigte sich lediglich $AP \leq$ vs. $> 2xUNL$ ($p = 0,034$) als Prognosefaktor für das ÜL. Das Akaike Informationskriterium (AIC) betrug für diese Analyse 132,329. Die multivariate Regressionsanalyse mit der Methode „rückwärts schrittweise (Likelihood-Quotient)“ lieferte die Variablen $AP \leq$ vs. $> 2xUNL$ ($p = 0,036$) und $CA 19-9 \leq$ vs. > 37 ng/ml ($p = 0,040$) als Prognosefaktoren. Das AIC betrug für dieses Modell 128,098. Somit sind die Ergebnisse der „rückwärts schrittweise“ bedingten Regressionsanalyse aufgrund des niedrigeren AIC den weiteren Betrachtungen zu Grunde zu legen.

Wurde nun mit AP cut-off und CA 19-9 Norm eine multivariate Regression mit der Methode „Einschluss“ durchgeführt, erhielt man ein hoch signifikantes Modell ($p = 0,001$), mit dem die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit anhand der Ausprägung der prätherapeutischen Werte beider Variablen möglich wäre. Dieses Modell beinhaltet 30 Todesfälle (25,9 %), 57

Patienten (49,1 %) überlebten oder galten als *lost to follow-up* und waren somit als zensiert zu betrachten. Bei 27 Fällen (23,3 %) fehlten die Daten für die Variable CA 19-9 beziehungsweise AP. Dieses Modell bestätigte im Einzelnen die Bedeutung von CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml ($p = 0,019$) und AP \leq vs. $>$ 2xUNL ($p = 0,015$). Die HR für AP betrug 2,622 (1,202 - 5,719). Patienten mit einer prätherapeutischen AP $>$ 2xUNL (cut-off) haben also, im Vergleich zu Patienten mit einer prätherapeutischen AP \leq 2xUNL, für das kommende Zeitintervall ein erhöhtes Risiko zu versterben. Für CA 19-9 betrug die HR 4,209 (1,263 - 14,021). Dies bedeutet, dass Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 $>$ 37 ng/ml (Norm), im Vergleich zu Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 \leq 37 ng/ml, ein erhöhtes Risiko haben im kommenden Zeitintervall zu versterben.

4.2.2 Progressionsfreies Überleben: univariate und multivariate Cox-Regression

Prognosefaktoren für das PFS in der univariaten Cox Regressionsanalyse waren: mAb-Starttherapie ($p = 0,007$), mAb-Substanzen bezogen auf Bev im Vergleich zu Cet ($p = 0,029$), CA 19-9 \leq vs. $>$ 60 ng/ml ($p = 0,005$) und CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml ($p = 0,002$). Die Ergebnisse der univariaten Analyse aller Variablen bezogen auf das PFS zeigt Tabelle 8.

Unterzog man die univariat signifikanten Variablen einer multivariaten Regression nach Cox, so zeigten die Methoden „vorwärts schrittweise (Likelihood-Quotient)“ und „rückwärts schrittweise (Likelihood-Quotient)“ gleiche Ergebnisse bei gleichem AIC von 483,853. Die mAb-Starttherapie ($p = 0,001$), bezogen auf Bev gegenüber Cet, und CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml ($p = 0,004$) sind demnach Prognosefaktoren für das PFS.

Die multivariate Regression nach Cox dieser beiden Faktoren mit der Methode „Einschluss“ zur Generierung des endgültigen Modells zeigte ein hochsignifikantes Modell ($p < 0,001$). Dieses beinhaltet 72 Fälle (62,1 %) mit Progress, 22 zensierte Fälle (19 %) und 22 Fälle (19 %) mit fehlenden Werten bei CA 19-9. In dem Modell konnte die Signifikanz von CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml ($p = 0,004$) und mAb-Starttherapie ($p = 0,005$) bestätigt werden. Für die mAb-Starttherapie zeigte sich eine HR von 2,454 (1,412 - 4,266) mit $p = 0,001$ für den Vergleich zwischen Cet gegenüber Bev. Progressionsfreie Patienten mit Cet als mAb-Starttherapie haben somit ein erhöhtes Risiko für einen Progress im kommenden Zeitintervall im Vergleich zu progressionsfreien Patienten, die Bev als mAb-Starttherapie erhielten. Der Vergleich von Patienten mit einer Kombinationstherapie (Bev und Cet) als mAb-Starttherapie im Vergleich zu Patienten mit Bev oder Cet als mAb-Starttherapie zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,932$ oder $0,248$).

Für CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml beträgt die HR 2,489 (1,339 - 4,630). Progressionsfreie Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 $>$ 37 ng/ml haben also ein erhöhtes Risiko für einen Progress im kommenden Zeitintervall im Vergleich zu progressionsfreien Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 \leq 37 ng/ml.

Tabelle 8: Progressionsfreies Überleben: univariate und multivariate Regression nach Cox

Variablen	Referenz	Untergruppe	UV p-Wert	MV p-Wert	HR	95 % KI
mAb-Starttherapie			0,007	NS		
	Bev	Cet	0,003	0,001	2,454	1,412 - 4,266
		Bev und Cet	0,932			
	Cet	Bev und Cet	0,248			
mAb-Substanzen			0,086			
	nur Bev	nur Cet	0,029	NS		
		Bev und Cet	0,179			
	nur Cet	Bev und Cet	0,309			
Alter kat. (Median)	≤ 61 Jahre		0,205			
Alter (metrisch)			0,488			
Geschlecht	männlich	m/w	0,165			
CEA-cut off	≤40 ng/ml	≤cut-off/>cut-off	0,113			
CA 19-9 -cut off	≤60 ng/ml	≤cut-off/>cut-off	0,005	NS		
LDH-cut off	≤5 µmol/l*s	≤cut-off/>cut-off	0,286			
AP-cut off	≤2xUNL	≤cut-off/>cut-off	0,219			
CEA-Norm	≤4,7 ng/ml	≤ Norm/> Norm	0,176			
CA 19-9-Norm	≤37 ng/ml	≤Norm/>Norm	0,002	0,004	2,489	1,339 - 4,630
LDH-Norm	≤4,13 µmol/l*s	≤Norm/>Norm	0,624			
AP-Norm	≤ 1xUNL w (≤ 1,75/2,8 µmol/l*s) m (≤ 2,2/3,72 µmol/l*s)	≤Norm/>Norm	0,158			

Abkürzungen: Bev: Bevaziumab, Cet: Cetuximab, HR: Hazard ratio, kat: kategorisiert, KI: Konfidenzintervall, MV: multivariat, NS: nicht signifikant, UNL: upper normal limit, UV: univariat

4.2.3 Prädiktion des PFS: Sensitivität und Spezifität einzelner Variablen

Sensitivität und Spezifität für die Prädiktion des PFS wurden für die univariat signifikant getesteten Variablen berechnet. Eine Übersicht der einzelnen Werte liefert Tabelle 9.

Die Sensitivität für die Prädiktion des PFS anhand CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml betrug 77,8 % (66,9 - 85,8), die Spezifität 40,9 % (23,3 - 61,3). Anhand von CA 19-9 \leq vs. $>$ 60 ng/ml betrug die Sensitivität 66,7 % (55,2 - 76,5), die Spezifität 50,0 % (30,7 - 69,3).

Der Unterschied des PFS von Patienten, die allein Bev erhielten vs. allein Cet, zeigte sich in der univariaten Analyse signifikant. Die Sensitivität für die Prädiktion des PFS aufgrund des erhaltenen Antikörpers betrug 61,2 % (47,2 - 73,6), die Spezifität 40,7 % (24,5 - 59,3).

Die Sensitivität für die Prädiktion des PFS auf Grundlage der mAb-Starttherapie Bev vs. Cet betrug 68,8 % (57,9 - 77,8), die Spezifität 45,2 % (29,2 - 62,2).

Tabelle 9: Prädiktion des PFS: Sensitivität und Spezifität univariat signifikanter Variablen

Variable	Untergruppen	Sensitivität	95 % KI	Spezifität	95 % KI
mAb-Starttherapie	Bev vs. Cet	68,8 %	57,9 - 77,8	45,2 %	29,2 - 62,2
mAb-Substanzen	Bev vs. Cet	61,2 %	47,2 - 73,6	40,7 %	24,5 - 59,3
CA 19-9 Norm	\leq vs. $>$ 37 ng/ml	77,8 %	66,9 - 85,8	40,9 %	23,3 - 61,3
CA 19-9 cut-off	\leq vs. $>$ 60 ng/ml	66,7 %	55,2 - 76,5	50,0 %	30,7 - 69,3

Abkürzungen: Bev: Bevacizumab, Cet: Cetuximab, KI: Konfidenzintervall, PFS: progressionsfreies Überleben. vs: versus

Für die Prädiktion des PFS anhand CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml zeigte sich in den Subanalysen eine hohe Sensitivität von 78,6 % (52,4 – 92,4) bei Patienten, die nur Bev erhielten. Bei Patienten mit Bev als mAb-Starttherapie betrug die Sensitivität 73,7 % (51,2 - 88,2), bei Cet als mAb-Starttherapie 80,0 % (67,0 – 88,8).

Die Sensitivität von CA 19-9 als auch der mAb-Starttherapie für die Prädiktion des PFS ist innerhalb der ersten 3 bis 6 Monate nach Therapiestart höher als für einen Zeitraum von 12 oder 24 Monaten.

Die Spezifitäten beider Variablen in allen Untergruppen liegen deutlich unter 60 %. Alle Werte können im Einzelnen den Tabelle 10 und Tabelle 11 entnommen werden.

Tabelle 10: Prädiktion des PFS: Sensitivität und Spezifität von CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml und mAb-Starttherapie unterteilt für Zeit nach Therapiestart

Zeit nach Therapiestart	Variable							
	CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml				mAb-Starttherapie Bev vs. Cet			
	Sensitivität	KI	Spezifität	KI	Sensitivität	KI	Spezifität	KI
3 Monate	90,3	75,1 - 96,7	20	5,7 - 51,0	86,1	71,3 - 93,9	44,4	24,6 - 66,3
6 Monate	87,2	74,8 - 94,0	33,3	16,3 - 56,3	78,6	66,2 - 87,3	37	21,5 - 55,8
12 Monate	80,6	69,1 - 88,6	38,1	20,8 - 59,1	70	58,5 - 79,5	43,3	27,4 - 60,8
24 Monate	77,8	66,9 - 85,8	40,9	23,3 - 61,3	68,8	57,9 - 77,8	45,2	29,2 - 62,2
Beobachtungszeitraum	77,8	66,9 - 85,8	40,9	23,3 - 61,3	68,8	57,9 - 77,8	45,2	29,2 - 62,2

Abkürzungen: Bev: Bevazizumab, Cet: Cetuximab, KI: Konfidenzintervall, mAb: monoklonaler Antikörper, PFS: progressionsfreies Überleben

Tabelle 11: Prädiktion des PFS: Sensitivität und Spezifität von CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml unterteilt für Zeit nach Therapiestart und mAb-Starttherapie/-Substanzen

		CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml							
		nach mAb-Starttherapie				nach mAb-Substanzen			
Zeit nach Therapiestart		Sensitivität	KI	Spezifität	KI	Sensitivität	KI	Spezifität	KI
Bevazizumab	3 Monate	100,0	43,9 - 100	33,3		100	43,9 - 100	50	9,5 - 90,5
	6 Monate	85,7	48,7 - 97,4	40,0	11,8 - 76,9	100	51,0 - 100	50	15,0 - 85,0
	12 Monate	80,0	54,8 - 93,0	50,0	21,5 - 78,5	83,3	55,2 - 95,3	50	18,8 - 81,2
	24 Monate	73,7	51,2 - 88,2	55,6	26,7 - 81,1	78,6	52,4 - 92,4	57,1	25,0 - 84,2
	Beobachtungszeitraum	73,7	51,2 - 88,2	55,6	26,7 - 81,1	78,6	52,4 - 92,4	57,1	25,0 - 84,2
Cetuximab	3 Monate	89,3	72,8 - 96,3	16,7	3,0 - 56,4	80	54,8 - 93,0	20	3,6 - 62,4
	6 Monate	87,2	73,3 - 94,4	27,3	9,7 - 56,6	76,2	54,9 - 89,4	30	10,8 - 60,3
	12 Monate	81,8	68,0 - 90,5	27,3	9,7 - 56,6	66,7	46,7 - 82,0	30	10,8 - 60,3
	24 Monate	80,0	67,0 - 88,8	27,3	9,7 - 56,6	66,7	47,8 - 81,4	30	10,8 - 60,3
	Beobachtungszeitraum	80,0	67,0 - 88,8	27,3	9,7 - 56,6	66,7	47,8 - 81,4	30	10,8 - 60,3

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, mAb: monoklonaler Antikörper, PFS: progressionsfreies Überleben

4.2.4 Prädiktion des Überlebens: Sensitivität und Spezifität einzelner Variablen

Für die Prädiktion des ÜL wurden Sensitivität und Spezifität für univariat signifikant getestete Variablen berechnet, siehe Tabelle 12.

Die Sensitivität von CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml für die Prädiktion des ÜL betrug 87,1 % (71,1 - 94,9), die Spezifität nur 33,3 % (22,9 - 45,6). Für CA 19-9 \leq vs. $>$ 60 ng/ml betrug die Sensitivität 80,6 % (63,7 - 90,8), die Spezifität 46 % (34,3 - 58,2).

Die Sensitivität von LDH \leq vs. $>$ 5 μ mol/l*s für die Prädiktion des ÜL betrug 59,3 % (40,7 - 75,5), die Spezifität 55,9 % (43,3 - 67,8).

Für AP \leq vs. $>$ 2xUNL betrug die Sensitivität 35,1 % (21,8 - 51,2), die Spezifität 72,6 % (61,4 - 81,5).

Tabelle 12: Prädiktion des Überlebens: Sensitivität und Spezifität der univariat signifikanten Variablen

Parameter	Sensitivität	95 % KI	Spezifität	95 % KI
CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml	87,1 %	71,1 - 94,9	33,3 %	22,9 - 45,6
CA 19-9 \leq vs. $>$ 60 ng/ml	80,6 %	63,7 - 90,8	46,0 %	34,3 - 58,2
LDH \leq vs. $>$ 5 μ mol/l*s	59,3 %	40,7 - 75,5	55,9 %	43,3 - 67,8
AP \leq vs. $>$ 2xUNL	35,1 %	21,8 - 51,2	72,6 %	61,4 - 81,5

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, UNL: upper normal limit

Innerhalb von 24 Monaten nach Therapiestart verstarb kein Patient mit einem prätherapeutischen CA 19-9 \leq 37 ng/ml, der allein Bev erhalten hatte. Bei alleiniger Cet-Therapie galt dies nur für die ersten 6 Monate nach Therapiestart. Die Sensitivität des prätherapeutischen CA 19-9 für die Prädiktion des ÜL 12 und 24 Monate nach Therapiestart betrug bei Patienten, die nur Cet erhielten 87,5 % (52,9 - 97,8) und 88,9 % (56,5 - 98,0). Unabhängig von der mAb-Starttherapie starb kein Patient innerhalb von 6 Monaten nach Therapiestart mit einem prätherapeutischen CA 19-9 \leq 37 ng/ml. Die Sensitivität der Prädiktion des ÜL 12 und 24 Monate nach Therapiestart war bei Patienten mit Cet als mAb-Starttherapie mit 92,9 % (68,5 - 98,7) und 95,5 % (78,2 - 99,2) deutlich höher als bei Patienten mit Bev als mAb-Starttherapie mit 83,3 % (43,6 - 97,0) und 75,0 % (48,7 - 97,4). Die Spezifität betrug in allen Subgruppen weniger als 50 %.

Hohe Spezifitäten zeigten sich jedoch für die prätherapeutische AP \leq vs. $>$ 2xUNL. Die Spezifität für die Prädiktion des ÜL bei Patienten, die allein Bev erhielten, betrug über die Zeit nach Therapiestart 75 - 76,5 %. Erhielten Patienten Cet allein, betrug die Spezifität lediglich 61,5 - 70,6 %. Die Untersuchung des Einflusses der mAb-Starttherapie auf die Spezifität zeigte, dass bei Patienten mit Bev als mAb-Starttherapie die Sensitivität der AP höher ist als bei Patienten mit Cet als mAb-Starttherapie. Für den Zeitraum von 3 Monaten nach Therapiestart betrug die Spezifität von AP \leq vs. $>$ 2xUNL bei Bev als mAb-Starttherapie 66,7 % (30,0 - 90,3). Für den Zeitraum von 12 und 24 Monaten nach Therapiestart betrug die Spezifität

75,0 % (50.5 - 89.8) und 77,3 % (56.6 - 89.9). Bei Patienten mit Cet als mAb-Starttherapie betrug die Spezifität über alle Zeiträume hinweg weniger als 71 %. Die Sensitivität lag in den Subgruppenanalysen zumeist unter 50 %. Alle Werte im Einzelnen können Tabelle 13 - Tabelle 15 entnommen werden.

Tabelle 13: Prädiktion des Überlebens: Sensitivität und Spezifität von CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml und AP \leq vs. $>$ 2xUNL unterteilt für Zeit nach Therapiestart

Zeit nach Therapiestart	Variable							
	CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml				AP \leq vs. $>$ 2xUNL			
	Sensitivität	KI	Spezifität	KI	Sensitivität	KI	Spezifität	KI
3 Monate	100,0	51 - 100	12,5	3,5 - 36,0	16,7	3,0 - 56,4	60,9	40,8 - 77,8
6 Monate	100,0	70,1 - 100	24,3	12,8 - 41,0	38,5	17,7 - 64,5	65,1	50,2 - 77,6
12 Monate	85,7	65,4 - 95	29,5	18,2 - 44,2	37,5	21,2 - 57-3	67,9	54,8 - 78,6
24 Monate	87,1	71,1 - 94,9	32,5	22,1 - 45,6	35,1	21,8 - 51,2	71,0	59,4 - 80,4
Beobachtungszeitraum	87,1	71,1 - 94,9	33,3	22,9 - 45,6	35,0	21,8 - 51,2	72,6	61,4 - 81,5

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall

Tabelle 14: Prädiktion des Überlebens: Sensitivität und Spezifität von CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml und AP \leq vs. $>$ 2xUNL unterteilt für Zeit nach Therapiestart und mAb-Starttherapie

mAb-Starttherapie	Zeit nach Therapiestart	CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml				AP \leq vs. $>$ 2xUNL			
		Sensitivität	KI	Spezifität	KI	Sensitivität	KI	Spezifität	KI
Bevazizumab	3 Monate	Kein Pat. verstorben		33,3	6.15 - 79.2	Kein Pat. verstorben		66,7	30.0 - 90.3
	6 Monate	100,0	34,2 - 100	33,3	9,7 - 70,0	75,0	30,1 - 95,4	70,0	39,7 - 89,2
	12 Monate	83,3	43,6 - 97,0	40,0	16,8 - 68,7	42,9	15,8 - 75,0	75,0	50,5 - 89,8
	24 Monate	75,0	48,7 - 97,4	41,2	21,6 - 64,0	40,0	16,8 - 68,7	77,3	56,6 - 89,9
	Beobachtungszeitraum	75,0	40,9 - 92,9	40,0	21,9 - 61,3	45,5	21,3 - 72,0	83,3	64,1 - 93,3
Cetuximab	3 Monate	100,0	51,0 - 100	8,3	1,5 - 35,4	16,7	3,0 - 56,4	56,3	33,2 - 76,9
	6 Monate	100,0	64,6 - 100	20,0	8,9 - 39,1	22,2	6,3 - 54,7	64,5	46,9 - 78,9
	12 Monate	92,9	68,5 - 98,7	26,7	12,2 - 42,1	37,5	18,5 - 61,4	66,7	50,3 - 79,8
	24 Monate	95,5	78,2 - 99,2	29,7	17,5 - 45,8	34,6	19,4 - 53,8	69,8	54,9 - 81,4
	Beobachtungszeitraum	95,5	78,2 - 99,2	30,8	18,6 - 46,4	34,6	19,4 - 53,8	70,5	55,8 - 81,8

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, Pat: Patienten, UNL: upper normal limit

Tabelle 15: Prädiktion des Überlebens: Sensitivität und Spezifität der Variablen CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml und AP \leq vs. $>$ 2xUNL unterteilt für Zeit nach Therapiestart und mAb-Substanzen

mAb-Substanzen	Zeit nach Therapiestart	CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml				AP \leq vs. $>$ 2xUNL			
		Sensitivität	KI	Spezifität	KI	Sensitivität	KI	Spezifität	KI
Bevazizumab	3 Monate	Kein Pat. Verstorben		50	09,5 - 90,5	Kein Pat. verstorben		75	30,1 - 95,4
	6 Monate	100	34,2 - 100	40	11,8 - 76,9	75	30,1 - 95,4	75	40,9 - 92,9
	12 Monate	100	51,0 - 100	37,5	13,7 - 69,4	50	18,8 - 81,2	75	46,8 - 91,1
	24 Monate	100	51,0 - 100	42,9	21,4 - 67,4	42,9	15,8 - 75,0	76,5	52,7 - 90,4
	Beobachtungszeitraum	100	51,0 - 100	41,2	21,6 - 64,0	42,9	15,8 - 75,0	80	58,4 - 91,9
Cetuximab	3 Monate	100	51,0 - 100	11,1	20,0 - 43,5	16,7	3,0 - 56,4	61,5	35,5 - 82,3
	6 Monate	100	64,6 - 100	25	11,2 - 46,9	22,2	6,3 - 54,7	69,2	50,0 - 83,5
	12 Monate	87,5	52,9 - 97,8	33,3	18,0 - 53,3	30	10,8 - 60,3	70	52,1 - 83,3
	24 Monate	88,9	56,5 - 98,0	39,3	23,6 - 57,6	36,4	15,2 - 64,6	70,6	53,8 - 83,2
	Beobachtungszeitraum	88,9	56,5 - 98,0	39,3	23,6 - 57,6	36,4	15,2 - 64,6	70,6	53,8 - 83,2

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, Pat: Patienten, UNL: upper normal limit

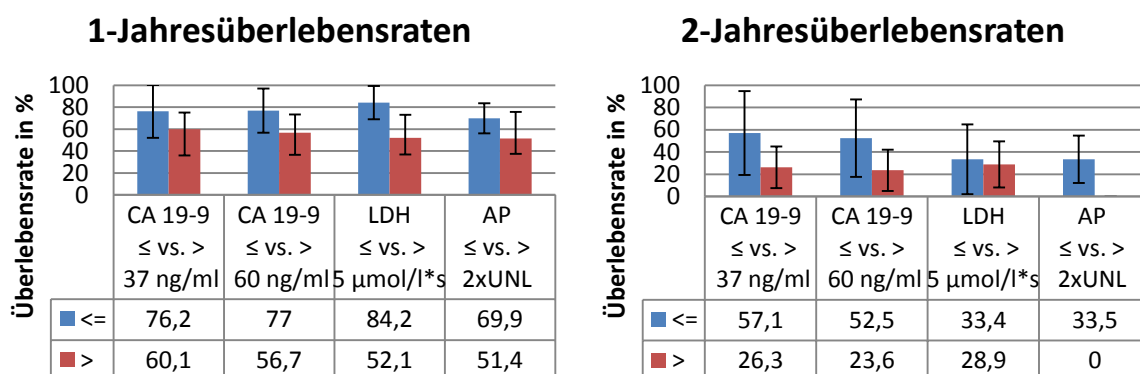
4.2.5 Überlebensraten

Betrachtet wurden die Überlebensraten, die sich auf Basis der univariat signifikant getesteten Variablen ergaben. Die 1-JÜR der Patienten mit einem prätherapeutischen CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml (Norm) betragen 76,2 % (52 - 100) vs. 60,1 % (44,9 - 75,3). Entsprechend zeigten sich 2-JÜR von 57,1 % (19,5 - 94,7) vs. 26,3 % (7,7 - 44,9).

Patienten mit einem prätherapeutischen CA 19-9 \leq vs. $>$ 60 ng/ml (cut-off) zeigten 1-JÜR von 77 % (56,8 - 97,2) vs. 56,7 % (40,1 - 73,3). Die entsprechenden 2-JÜR betragen 52,5 % (17,7 - 87,3) vs. 23,6 % (5,00 - 42,2).

Die 1-JÜR der Patienten mit einer prätherapeutischen LDH \leq vs. $>$ 5 μ mol/l*s (cut-off) betragen 84,2 % (69 - 99,4) vs. 52,1 % (31,1 - 73,1). Die 2-JÜR 33,4 % (2,00 - 64,8) vs. 28,9 % (8,1 - 49,7).

Patienten mit einer prätherapeutischen AP \leq vs. $>$ 2xUNL (cut-off) zeigten 1-JÜR von 69,9 % (56,1 - 83,7) vs. 51,4 % (27,2 - 75,6). Die 2-JÜR für Patienten mit einer prätherapeutischen AP \leq 2xUNL betrug 33,5 % (12,1 - 54,9). Kein Patient mit einer prätherapeutischen AP $>$ 2xUNL überlebte den Zweijahreszeitraum, so dass die 2-JÜR 0 % betrug. Die 1-JÜR und 2-JÜR aller vier Variablen können Abbildung 3 entnommen werden.



Abkürzungen: UNL: upper normal limit

Abbildung 3: 1-Jahresüberlebensraten (links) und 2-Jahresüberlebensraten (rechts): Analyse der univariat signifikanten Variablen

4.2.6 Mediane Überlebenszeiten und mediane progressionsfreie Zeiten

Medianes Überleben

Den Beobachtungszeitraum überlebten mehr als 50 % der Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 \leq 37 ng/ml und CA 19-9 \leq 60 ng/ml. Die mediane Überlebenszeit kann somit anhand der Überlebenstabellen nur näherungsweise mit $>$ 28 Monate angegeben werden. Das mediane ÜL der Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 $>$ 37 ng/ml betrug 14,1 Monate (12,1 - 16,1). Dies entspricht einer Überlebenszeitdifferenz von mindestens 13,9 Monaten ($p = 0,025$), siehe Abbildung 4.

Das mediane ÜL der Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 > 60 ng/ml (cut-off) betrug 12,8 Monate (8,4 - 17,3). Der Überlebenszeitverlust gegenüber Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 ≤ 60 ng/ml entsprach somit mindestens 15,1 Monaten (p = 0,006), siehe Abbildung 4. Patienten mit einer prätherapeutischen LDH ≤ vs. > 5µmol/l*s (cut-off) zeigten ein medianes ÜL von 22,4 Monaten (13,3 - 31,4) vs. 12,7 Monaten (6,2 - 19,1) (p = 0,028). Der Überlebenszeitverlust für Patienten mit prätherapeutischer LDH > 5µmol/l*s betrug somit 9,7 Monate, siehe Abbildung 5.

Das mediane Überleben von Patienten mit prätherapeutischer AP ≤ vs. > 2xUNL (cut-off) betrug 16,6 Monate (8,2 - 24,9) vs. 12,7 Monate (3,4 - 22,0) (p = 0,012). Der Überlebenszeitverlust für Patienten mit prätherapeutischer AP > 2xUNL betrug somit 3,9 Monate, siehe Abbildung 5.

Die medianen Überlebenszeiten aller univariat signifikanten Variablen können Tabelle 16 entnommen werden.

Tabelle 16: medianes Überleben: Analyse univariat signifikanter Variablen

Variable		medianes Überleben in Monaten	KI
CA 19-9 Norm	≤ 37 ng/ml	>28	
	> 37 ng/ml	14,1	12,1 - 16,1
CA 19-9 cut-off	≤ 60 ng/ml	>28	
	> 60 ng/ml	12,8	8.4 - 17.3
LDH cut-off	≤ 5µmol/l*s	22,4	13.3 - 31.4
	> 5µmol/l*s	12,7	6.2 - 19.1
AP cut-off	≤ 2xUNL	16,6	8.2 - 24.9
	> 2xUNL	12,7	3.4 - 22.0

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, UNL: upper normal limit

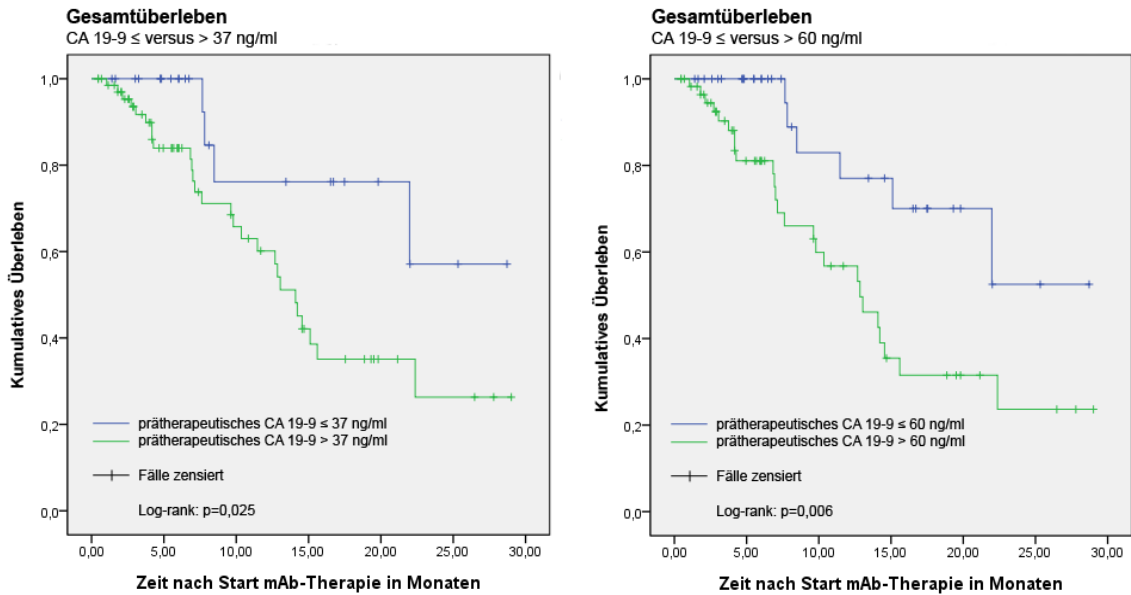
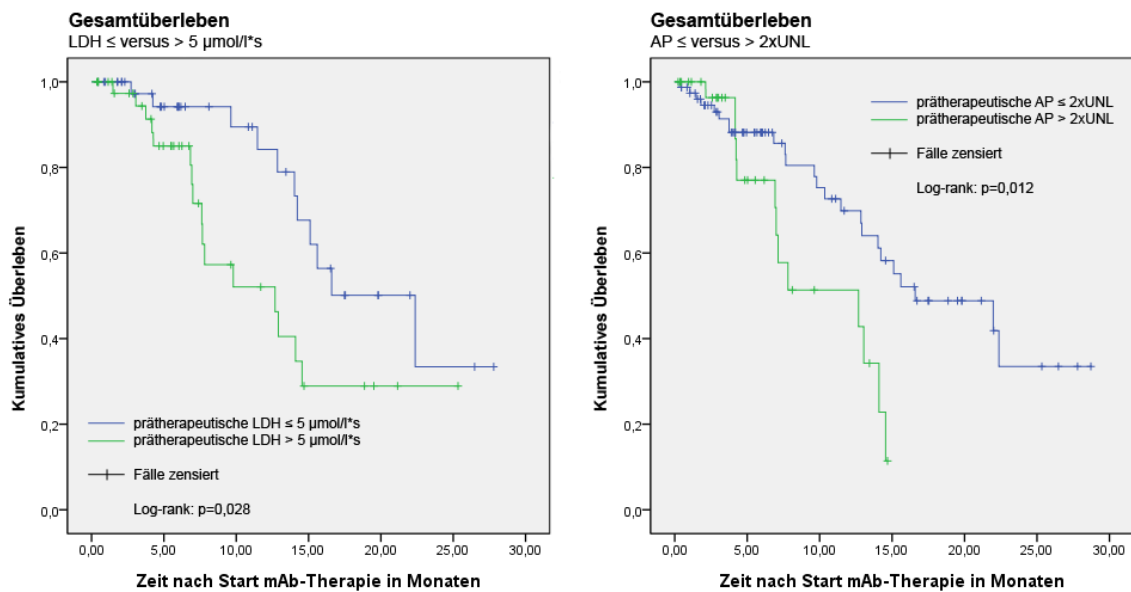


Abbildung 4: Überleben der Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 \leq 37 ng/ml versus CA 19-9 $>$ 37 ng/ml (links) und Überleben der Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 \leq 60 ng/ml versus CA 19-9 $>$ 60 ng/ml (rechts) ; Patienten, die vor ihrem Tod aus der Beobachtung ausschieden, wurden als zensiert betrachtet und durch senkrechte Markierung in den Kaplan-Meier-Kurven gekennzeichnet, Signifikanz bei $p \leq 0,05$



Abkürzungen: UNL: upper normal limit

Abbildung 5: Überleben der Patienten mit prätherapeutischer LDH \leq 5 µmol/l*s versus LDH $>$ 5 µmol/l*s (links) und Überleben der Patienten mit prätherapeutischer AP \leq 2xUNL versus AP $>$ 2xUNL (rechts); Patienten, die vor ihrem Tod aus der Beobachtung ausschieden, wurden als zensiert betrachtet und durch senkrechte Markierung in den Kaplan-Meier-Kurven gekennzeichnet, Signifikanz bei $p \leq 0,05$

Medianes progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS von Patienten mit Bev als mAb-Starttherapie betrug 6,4 Monate (4,3 - 8,5), von Patienten mit Cet als mAb-Starttherapie nur 3,4 Monate (2,4 - 4,4). Patienten mit Bev und Cet als mAb-Starttherapie zeigten ein medianes PFS von 6,7 Monaten (5,2 - 8,1). Nicht signifikant waren die Vergleiche der progressionsfreien Zeiten von Patienten mit Bev als mAb-Starttherapie gegenüber Bev und Cet als mAb-Starttherapie ($p = 0,887$), sowie von Patienten mit Cet als mAb-Starttherapie gegenüber Bev und Cet ($p = 0,251$). Da es sich um einen multiplen Paarvergleich handelte, erfolgte zur Reduzierung der Wahrscheinlichkeit des Alphafehlers die Bonferroni-Korrektur. Der neue Alphawert betrug 0,017. Beide p-Werte waren größer als der neue Alphawert, somit nicht signifikant. Univariat unterschiedlich war nur der Vergleich der medianen PFS der Untergruppen Bev vs. Cet. Hier zeigte sich ein Unterschied von 3 Monaten zugunsten Bev ($p = 0,003$), siehe Abbildung 7. Das mediane PFS der Patienten, die während des gesamten Beobachtungszeitraumes allein Bev/allein Cet sowie Cet und Bev erhielten, betrug 6,6 Monate (4,3 - 8,9)/ 3,7 Monate (2,4 - 5,1) und 3,7 Monate (1,9 - 5,6). Nach entsprechender Bonferroni-Korrektur bei multipltem Paarvergleich ergibt sich $\alpha_{\text{neu}} = 0,017$. Keiner dieser Vergleiche erreichte damit das Signifikanzniveau. Der Vergleich des medianen PFS der Patienten mit Bev und Cet gegenüber Bev allein ergab $p = 0,168$. Der Vergleich der medianen PFS von Patienten mit Cet allein gegenüber Cet und Bev ergab $p = 0,394$. Einen deutlichen Trend zeigte jedoch der Vergleich des medianen PFS von Patienten mit Bev allein vs. derer mit Cet allein. Patienten, die nur Cet erhielten hatten ein 2,9 Monate kürzeres medianes PFS ($p = 0,022$), siehe Abbildung 7.

Patienten mit einem prätherapeutischen CA 19-9 \leq vs. > 37 ng/ml (Norm) hatten ein medianes PFS von 6,7 Monaten (4,6 - 8,7) vs. 3,7 Monaten (2,6 - 4,8). Der Verlust der progressionsfreien Zeit beträgt demnach 3,0 Monate für Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 > 37 ng/ml ($p = 0,001$), siehe Abbildung 6.

Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 \leq vs. > 60 ng/ml (cut-off) zeigten ein medianes PFS von 6,3 Monaten (5,6 - 7,0) vs. 3,2 Monaten (2,3 - 4,2). Der Verlust der progressionsfreien Zeit beträgt demnach 3,1 Monate für Patienten mit einem prätherapeutischen CA 19-9 > 60 ng/ml ($p = 0,004$), siehe Abbildung 6.

Die medianen PFS aller univariat signifikanten Variablen können Tabelle 17 entnommen werden.

Tabelle 17: medianes progressionsfreies Überleben: Analyse univariat signifikanter Variablen

Variable		medianes PFS in Monaten	KI
CA 19-9 Norm	≤ 37 ng/ml	6,7	4,6 - 8,7
	> 37 ng/ml	3,7	2,6 - 4,8
CA 19-9 cut-off	≤ 60 ng/ml	6,3	5,6 - 7,0
	> 60 ng/ml	3,2	2,3 - 4,2
mAb-Starttherapie	Bev	6,4	4,3 - 8,5
	Cet	3,4	2,4 - 4,4
	Bev und Cet	6,7	5,2 - 8,1
mAb-Substanzen	Bev	6,6	4,3 - 8,9
	Cet	3,7	1,9 - 5,6
	Bev und Cet	3,7	2,4 - 5,1

Abkürzungen: Bev: Bevacizumab, Cet: Cetuximab, KI: Konfidenzintervall, PFS: progressionsfreies Überleben

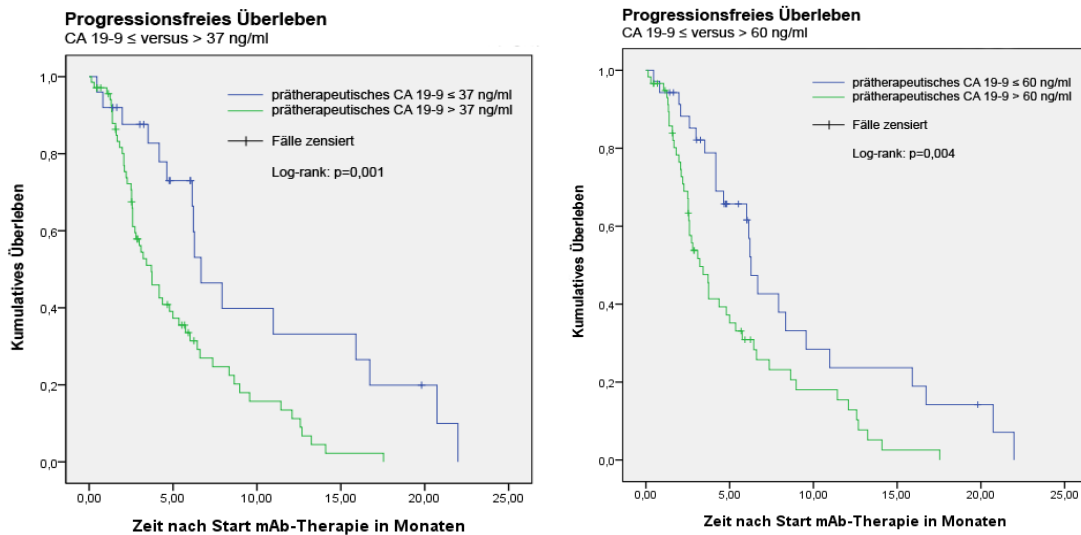
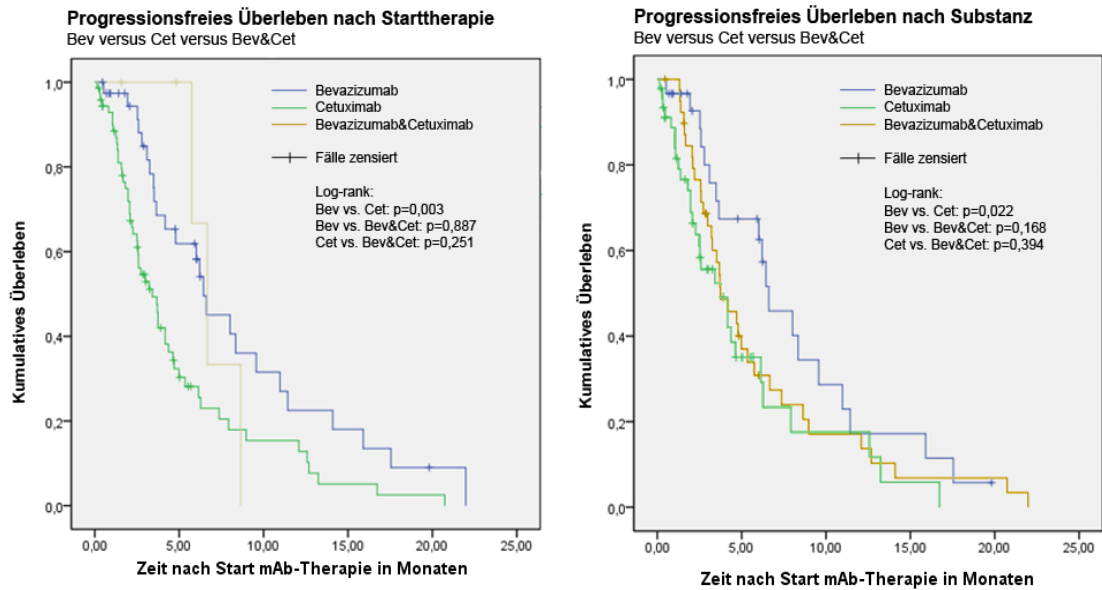


Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 ≤ 37 ng/ml versus CA 19-9 > 37 ng/ml (links) und Progressionsfreies Überleben von Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 ≤ 60 ng/ml versus CA 19-9 > 60 ng/ml (rechts); Patienten, die vor ihrem klinisch oder radiologisch nachgewiesenen Progress aus der Beobachtung ausschieden, wurden als zensiert betrachtet und durch senkrechte Markierung in den Kaplan-Meier-Kurven gekennzeichnet, Signifikanz bei $p \leq 0,05$



Abkürzungen: Bev: Bevacizumab, Cet: Cetuximab

Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit Starttherapie Bevacizumab und/oder Cetuximab (links) und Progressionsfreies Überleben von Patienten mit dem Erhalt von Bevacizumab und/oder Cetuximab in den Therapieschemata (rechts); Patienten, die vor ihrem klinisch oder radiologisch nachgewiesenen Progress aus der Beobachtung ausschieden, wurden als zensiert betrachtet und durch senkrechte Markierung in den Kaplan-Meier-Kurven gekennzeichnet; wegen des Vergleichs von mehr als 2 Gruppen erfolgte ein paarweiser Vergleich über Schichten mit Hilfe des log-rank Testes und zur Minimierung des Alphafehlers eine Bonferroni-Korrektur, eine Signifikanz wurde bei $p \leq 0,017$ angenommen

5 Diskussion

5.1 allgemeine Kritikpunkte und Limitationen

Aufgrund des retrospektiven Ansatzes dieser Arbeit konnte nur mit Daten gearbeitet werden, die bereits vorhanden waren, ohne Einfluss auf die Erhebung dieser nehmen zu können. In der vorliegenden Arbeit war es daher nicht möglich, den zeitlichen Verlauf der Laborparameter und deren Bedeutung für die Prognose des ÜL oder PFS zu untersuchen. Es gab nicht genug Werte pro Patient und Therapie, um für Bev oder Cet getrennt den Verlauf der Laborparameter zu betrachten. Die Abnahmepunkte waren individuell zudem so unterschiedlich, dass eine Vergleichbarkeit unter den Patienten nicht möglich war. Ein möglicher Zusammenhang der einzelnen Laborparameterverläufe mit dem ÜL oder dem PFS wäre mit Hilfe einer zeitabhängigen Kovariate bei festen Abnahmeschemata zu überprüfen. Eine Verzerrung durch den Einfluss der Therapie auf das ÜL oder PFS könnte dadurch ausgeschlossen werden. Eine Überprüfung der Korrelation der Laborwerteverläufe und dem radiologischen Verlauf war aufgrund unvollständiger Dokumentation ebenfalls nicht möglich. Zuviel Patienten hatten fehlende Werte und hätten zensiert werden müssen. Ein repräsentatives Ergebnis wäre dadurch nicht möglich gewesen.

Die prätherapeutischen Werte waren nicht immer direkt zum Therapiebeginn dokumentiert. Abnahmedaten plus minus einer Woche zum Therapiestart mussten akzeptiert werden, um eine ausreichende Anzahl verwertbarer Messungen zu bekommen. Dies birgt die Gefahr einer Verzerrung. Ein prätherapeutischer Wert eine Woche nach Therapiestart kann bereits durch die Therapie beeinflusst worden sein. Ein prätherapeutischer Wert eine Woche vor Therapiestart könnte sich bereits, aufgrund des Krankheitsverlaufes, bis zum Therapiestart verändert haben.

Der Allgemeinzustand nach Karnofsky oder ECOG konnte keinen Eingang in die Analyse der vorliegenden Arbeit finden. Die Daten hierfür waren zu unterschiedlich und unregelmäßig dokumentiert. Eine Aussage über die Morbidität und den Allgemeinzustand des Patienten war dadurch nicht möglich. Eine Untersuchung des Performancestatus wäre wünschenswert gewesen, da er bereits als Prognosefaktor bestätigt wurde (Sargent et al., 2009, Chibaudel et al., 2011).

Die insgesamt eher kleine Patientenpopulation von mCRC Patienten ist ein weiterer Kritikpunkt. Nur 116 Patienten haben Bev und/oder Cet erhalten und entsprechende prätherapeutische Wertebestimmungen aufgewiesen. Eine Subanalyse der Laborparameter als Prognosefaktor für das ÜL und PFS unter alleiniger Erstlinientherapie von Bev und/oder Cet war nicht möglich. Nur 29 Patienten hatten Bev als Erstlinientherapie, 46 Cet und 5 Bev und Cet. Als Zweitlinientherapie erhielten sogar nur 6 Patienten Bev und 14 Cet. Eine Aufspaltung der Patienten in \leq vs. $>$ prätherapeutischer Wert hätte bei diesen geringen Patientenzahlen der jeweiligen Gruppen zu keinem repräsentativen Ergebnis geführt.

5.2 Interpretation der Ergebnisse und Einordnung in den derzeitigen Forschungsstand

5.2.1 Medianes ÜL und medianes PFS der Gesamtpopulation

Das mediane ÜL der Patientenpopulation mit 14,6 Monaten (11,9 - 17,2) war deutlich geringer als das in der Literatur angegebene ÜL mit bis zu 24 Monaten (Nordlinger et al., 2007; Van Cutsem et al. 2009(b); Geva et al., 2010). Eine Steigerung des ÜL von 15,6 auf 20,3 Monate für die Hinzunahme von Bev zur herkömmlichen Chemotherapie konnten Hurwitz et al. (2004) zeigen. Auch das mediane PFS der Patientenpopulation ist mit 4,2 Monaten (3,1 - 5,3) geringer als die Vergleichswerte aus der Literatur. Patienten mit Bev vs. Cet als mAb-Starttherapie zeigten ein medianes PFS von 6,4 vs. 3,4 Monaten. Das mediane PFS der Literatur liegt mit 9 und beinahe 12 Monaten (Hurwitz et al., 2004; Grothey et al., 2008; Saltz et al., 2008; Bensmaïne et al., 2009; DeHaas et al., 2010) deutlich über dem medianen PFS der vorliegenden Arbeit. Ursachen für das bessere PFS und ÜL in der Literatur müssen in der Struktur der einzelnen Studien gesucht werden. Die Erstlinientherapie von Bev stellte oft ein Einschlusskriterium dar (Hurwitz et al., 2004; Saltz et al., 2008; van Cutsem et al., 2009(b)). In der vorliegenden Arbeit konnten Patienten bereits vor Erhalt von Bev und/oder Cet eine konventionelle Chemotherapie erhalten haben. Somit waren in der vorliegenden Arbeit auch Patienten eingeschlossen, die Bev und/oder Cet bereits als Zweit- oder Mehrlinientherapie erhielten. Ein weiteres Einschlusskriterium genannter Studien war der Performancessatus. Nur Patienten mit guten Performancessatus (ECOG 0 oder 1) wurden eingeschlossen (Hurwitz et al., 2004) beziehungsweise wies ein Großteil der Patienten diesen guten Performancescores auf (Bensmaïne et al., 2009). In der vorliegenden Arbeit stellte der Performancessatus kein Ausschlusskriterium dar, so dass durchaus auch Patienten mit schlechtem Performancessatus (ECOG 3) Einschluss fanden. Eine genaue Subanalyse des Performancescores ist aufgrund der uneinheitlichen Dokumentation in den Akten leider nicht möglich gewesen. In den verschiedenen Studien hatte die Mehrzahl der Patienten nur Lebermetastasen oder Lungenmetastasen (Bensmaïne et al., 2009; van Cutsem et al., 2009(b); DeHaas et al., 2010). Ein Großteil der Patienten der vorliegenden Arbeit hatte eine pulmonale und hepatische Metastasierung. In der BRITE-Studie (Grothey et al., 2008) wurde Bevazizumab über den Progress hinaus gegeben. Das mediane ÜL betrug 25,1 Monate, das mediane PFS 10,0 Monate. Der Progress führte also nicht wie in der vorliegenden Arbeit zu einem Therapiestopp. Dies kann eine mögliche Ursache für die besseren Überlebenszeiten sein.

Wie bereits in der Einleitung geschildert, stellen der Performancescore, vorranginge Chemotherapien und Art sowie Lokalisation der Metastasen wichtige Prognosefaktoren dar. Betrachtet man nun die Voraussetzungen der vorliegenden Arbeit mit denen der Literatur

hinsichtlich dieser Parameter, so scheint das niedrigere ÜL/PFS in der vorliegenden Arbeit nachvollziehbar.

5.2.2 CA 19-9

Das prätherapeutische CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml stellt einen unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben dar. Für das ÜL zeigte sich eine HR von 4,209 (1,263 – 14,021), für das PFS von 2,489 (1,339 – 4,630). Referenzwert war der prätherapeutische Wert \leq 37 ng/ml. Verschiedenen Studien konnten kongruent zu diesem Ergebnis eine prätherapeutische Erhöhung als Prognosefaktor für das ÜL und das PFS nachweisen (Reiter et al., 2000; Wang et al., 2002; Nakagoe et al., 2003; Yuste et al., 2003; Herszény et al., 2008; Fornica et al. 2009).

Die Sensitivität des prätherapeutischen CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml (Norm) für die Prädiktion des ÜL war mit 87,1 % hoch. Kein Patient, der ausschließlich Bev erhielt, starb innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Kritisch ist jedoch die Größe der Untergruppe. Nur 18 Patienten hatten ein gültiges prätherapeutisches CA 19-9 und erhielten ausschließlich Bev. Die Sensitivität des CA 19-9 bei Patienten, die nur Cet während des Beobachtungszeitraumes erhielten, war über die gesamte Beobachtungszeit betrachtet $>$ 85 %. Durch die limitierte Auswertbarkeit der Patienten, die nur Bev erhielten, ist jedoch keine prädiktive Aussage zur Wirksamkeit von Bev oder Cet anhand des prätherapeutischen CA 19-9 zu treffen. Die Sensitivität von CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml für die Prädiktion des ÜL betrug bei Patienten mit Cet als mAb-Starttherapie 95,5 % (78,2 – 99,2). Diese ist deutlich höher als bei Patienten mit Bev, 75 % (40,9 - 92,9). Die Spezifität lag in beinahe allen Untergruppen $<$ 50 %. Ein Versterben von Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes mit prätherapeutischem CA 19-9 \leq 37 ng/ml kann somit nicht sicher ausgeschlossen werden.

Für die Prädiktion des PFS war die Sensitivität des prätherapeutischen CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml für einen Zeitraum von 3 Monaten nach Therapiebeginn mit 90,3 % (75,1 - 96,7) am höchsten und nahm dann sukzessive ab. 24 Monate nach Therapiebeginn betrug die Sensitivität 77,8 % (66,9 – 85,8). Kein Patient mit prätherapeutischem CA 19-9 \leq 37 ng/ml, der Bev allein erhielt, wies einen Progress innerhalb von 6 Monaten nach Therapiestart auf. Die Sensitivität für die Prädiktion eines Progresses innerhalb von 12 Monaten nach Therapiestart ist bei rein bevazimumabhaltiger Therapie mit 83,3 % (55,2 - 95,3) deutlich höher als bei rein cetuximumabhaltiger mit 66,7 % (46,7 – 82,0). Unabhängig von der mAb-Starttherapie zeigt sich in den ersten 12 Monaten nach Therapiestart eine nahezu gleiche Sensitivität des prätherapeutischen CA 19-9. Die größte Differenz besteht 24 Monate nach Therapiestart mit einer Sensitivität bei Bev als mAb-Starttherapie von 73,7 % (51,2 – 88,2) und 80,0 % (67,0 – 88,8) bei Cet als mAb-Starttherapie. Eine Therapieentscheidung für oder gegen den Beginn mit Bev und/oder Cet aufgrund des prätherapeutischen CA 19-9 ist daher nicht gerechtfertigt.

Als Prognosefaktor konnte das prätherapeutische CA 19-9 jedoch in verschiedenen Studien bestätigt werden. Das prätherapeutische CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml zeigte sich bei Diez et al. (1994) für das PFS nicht als Prognosefaktor, konnte für das ÜL aber multivariat mit einer HR von 4,32 (1,72-10,84) ($p = 0,001$) bestätigt werden. Diese HR stimmt nahezu mit der HR der vorliegenden Arbeit von 4,209 überein. Reiter et al. (1997) zeigten für CA 19-9 \leq vs. $>$ 60 ng/ml eine prognostische Bedeutung für das ÜL. Die HR betrug 2,3 ($p = 0,001$). San Sasaki et al. (2005) wiesen ein erhöhtes Risiko für extrahepatische Metastasen bei erhöhtem CA 19-9 nach. Dies ist wiederum mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Andere Studien sahen in CA 19-9 keinen Prognosefaktor. Morita et al. (2004) konnten in einer retrospektiven Studie univariat und multivariat keine Assoziation zur Überlebensprognose finden. Auch Gasser et al. (2007) konnten CA 19-9 in einer retrospektiven Studie bei kolorektalen Karzinompatienten im Stadium II-III nicht als Prognosefaktor bestätigen.

Fornica et al. (2009) bezeichneten CA 19-9 sogar als prädiktiven Marker für die Wirksamkeit von Bevacizumab. Ein Ansprechen auf Bev zeigten nur Patienten mit prätherapeutisch erhöhtem CA 19-9. Dies ließ sich in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen. Auch Patienten mit niedrigem prätherapeutischen CA 19-9 zeigten ein Ansprechen auf Bev. Sato et al. (2010) zeigten eine gute Prognose für Patienten mit hohem CA 19-9, solange das e-Selektin nicht gleichzeitig erhöht war. Patienten mit gleichzeitiger Erhöhung zeigten eher einen Progress und eine verkürzte 5-JÜR im Vergleich zu Patienten ohne gleichzeitige Erhöhung beider Parameter. Auch der Verlauf von CA 19-9 wurde in verschiedenen Studien als Prognosefaktor untersucht und bestätigt. Ein CA 19-9 Anstieg von 20 % unter Therapie weist auf ein schlechtes ÜL und PFS hin (de Haas et al., 2010). Anhand des Anstieges konnte der Progress sogar früher detektiert werden als durch radiologische Maßnahmen. Hanke et al. (2001) wählten einen Anstieg von 30 %. Die Sensitivität zur Detektion eines Progresses betrug 62 %, die Spezifität 90 %. Ein Progress kann also bei fehlendem Anstieg zu 90 % ausgeschlossen werden. Kawamura et al. (2009) beschrieben eine spezielle Patientenpopulation mit prätherapeutischem CA19-9 $<$ 2 ng/ml, bei der es trotz Progress zu keinem CA 19-9 Anstieg kam. Eine Überprüfung dieser Ergebnisse an der vorliegenden Patientenpopulation wäre wünschenswert gewesen, war aufgrund unzureichender Dokumentation jedoch nicht möglich.

Ein Großteil der Untersuchungen zu prognostischer und/oder prädiktiver Bedeutung wurde nicht unter Bev- und/oder Cet-Therapie durchgeführt. Die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen dieser Arbeit ist daher eingeschränkt. Das prätherapeutische CA 19-9 \leq vs. $>$ 37 ng/ml stellte nach vorliegenden Ergebnissen einen Prognosefaktor für das ÜL und das PFS beim mCRC unter Bev und/oder Cet-Therapie dar. Dies deckt sich weitestgehend mit dem aktuellen Forschungsstand. Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 $>$ 37 ng/ml haben dabei eine schlechtere Prognose. Um eine abschließende Empfehlung zum Gebrauch des Markers geben zu können, müssen diese Ergebnisse anhand einer prospektiven Studie überprüft werden.

5.2.3 CEA

Das prätherapeutische CEA konnte für die Grenzwerte 4,7 ng/ml ($p = 0,192$) und 40 ng/ml ($p = 0,154$) univariat weder für das ÜL noch für das PFS als Prognosefaktor bestätigt werden. Eine dynamische Verlaufsbeurteilung wie von der ASCO empfohlen (Locker et al., 2006) war aufgrund der Datenlage nicht möglich, siehe allgemeine Kritikpunkte und Limitationen .

Auch Berglund et al. (2002) bestätigten in einer Studie an 80 Patienten das prätherapeutische CEA nicht als Prognosefaktor für das ÜL. McLeod und Murray (1999) konnten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Prognose und dem prätherapeutischen CEA finden. Bei Morita et al. (2004) zeigte sich das präoperative CEA univariat als signifikanter Prognosefaktor, konnte multivariat jedoch nicht bestätigt werden. Reiter et al. (1997) betrachteten das prätherapeutische CEA \leq vs. > 4 ng/ml, dies entspricht nahezu der Variable CEA Norm der vorliegenden Arbeit. In dieser Studie konnte ein Unterschied für das ÜL mit einer HR von 1,4 zugunsten des niedrigeren Wertes gezeigt werden. Mit $p = 0,07$ war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant. Auch Wang et al. (2002) konnten das präoperative CEA nicht als Prognosefaktor für das Überleben beim mCRC zeigen. Im Gegensatz dazu bestätigten andere Studien CEA als Prognosefaktor. Eine Erhöhung des prätherapeutischen CEA stellt einen signifikanten Prognosefaktor für das ÜL und das PFS bei Patienten mit CRC im UICC-Stadium II-III dar (Gasser et al., 2007). Wang et al. (2000(a)) bestätigten den präoperativen CEA-Wert uni- und multivariat als Prognosefaktor. Diese Studie wurde allerdings nur an Patienten mit CRC im Stadium III durchgeführt und ist somit schwer mit der vorliegenden Population zu vergleichen. CEA \leq vs. > 40 ng/ml als Prognosemarker für das ÜL bestätigten Chew et al. (2012). Dies war eine retrospektive Studie an 728 mCRC Patienten, die zwischen 1999 und 2007 behandelt wurden. Diese Studie diente als Basis zur Auswahl des cut-off Wertes der vorliegenden Arbeit. In der vorliegenden Arbeit ließ sich CEA \leq vs. > 40 ng/ml jedoch nicht als prognostischer Marker bestätigen. CEA \leq vs. > 5 ng/ml, dies entspricht nahezu dem Normgrenzwert der vorliegenden Arbeit, wurde durch Aldrighetti et al. (2005) in einer retrospektiven Analyse als bester prädiktiver Marker bestätigt. Auch die 5-JÜR war für Patienten mit prätherapeutischem CEA < 5 ng/ml mit 50 % gegenüber 15 % deutlich besser. Dies war eine Studie an mCRC Patienten, die ausschließlich Lebermetastasen aufwiesen. Wu et al. (2010) untersuchten die Sensitivität und Spezifität des prätherapeutischen CEA \leq vs. > 5 ng/ml für die Detektion von vorhandenen Lebermetastasen. Die Sensitivität betrug 70,4 %, die Spezifität nur 52,4 %. Das prätherapeutische CEA wurde daher in dieser Studie zum Screening für Lebermetastasen empfohlen. Es gab allerdings eine sehr heterogene Studiengruppe und Patienten konnten auch erst innerhalb der Beobachtung neue Lebermetastasen entwickeln, so dass das Stadium IV nicht immer vorhanden sein musste und somit die Vergleichbarkeit zur vorliegenden Arbeit schwierig ist. Bakalakos et al. (1999) zeigten, dass Patienten mit präoperativen CEA-Werten um die 30 ng/ml häufig resektable Lebermetastasen hatten.

Patienten mit einem prätherapeutischen CEA von 50 ng/ml wiesen zumeist irresektable Lebermetastasen auf. Da die Patienten mit irresektablen Lebermetastasen ein schlechteres Überleben haben, wäre dies ein Hinweis für das prätherapeutische CEA als Prognosefaktor für das ÜL. Der cut-off (40 ng/ml) der vorliegenden Arbeit liegt genau in der Mitte beider vorher genannten Werte. Vielleicht ist dies ein Grund für die fehlende Signifikanz.

Neben der Betrachtung des prätherapeutischen Wertes wurden in verschiedenen Studien der CEA-Verlauf als Prognosefaktor für das ÜL und das PFS sowie eine Korrelation zu radiologischen Daten untersucht. Einige Studien zeigten, dass ein CEA-Monitoring zur Detektion eines Progresses nicht sinnvoll ist (Hall et al., 1994; Hamm et al., 1998). Zumeist sind dies jedoch ältere Studien mit kleinen Patientenzahlen und sehr heterogenem Patientenkollektiv. Im Anbetracht der Entwicklung der Therapieempfehlungen sind diese Ergebnisse nur schwer auf heutige Patienten übertragbar. Bestätigung fand der CEA-Verlauf als Prognosefaktor bei Wang et al. (2001). Bei einer CEA-Änderung von 50 % betrug die Korrelation mit den radiologischen Ergebnissen 68 %. De Haas et al. (2010) zeigten einen deutlichen PFS-Nachteil bei Patienten mit postoperativ nicht sinkendem CEA. Duffy et al. (2007) zeigten in einer Metaanalyse, dass das prätherapeutische CEA nicht unbedingt eine prognostische Relevanz hat, ein postoperativer Anstieg jedoch mit einem hohen Progressrisiko, im Sinne neu aufgetretener Lebermetastasen, verbunden ist. Ein Abfall von CEA kann einen Progress hingegen zu einem hohen Prozentsatz ausschließen (Wang et al., 2000(b); Hanke et al., 2001; Iwanicki et al., 2008). Der Vergleich zwischen den Studien ist insgesamt sehr schwer, da es unterschiedliche Studienpopulationen mit unterschiedlichen cut-offs, unterschiedlichen Therapieregimen und unterschiedlichen, zumeist sehr kleinen Patientenzahlen gibt. Die Gabe von Bev und/oder Cet war in bisherigen Studien nie ein Einschlusskriterium. Die Untersuchung des Verlaufes als Prognosefaktor für das ÜL unter Bev und/oder Cet-Therapie an dem vorliegenden Patientengut wäre somit wünschenswert gewesen, war jedoch aufgrund fehlender Dokumentation nicht möglich.

Aufgrund der Studienlage wurde CEA 2006 von der ASCO als Marker für das Monitoring des CRC im Stadium IV empfohlen (Locker et al., 2006). Wegen vieler falsch positiver Werte, durch benigne Erkrankungen der Leber aber auch eine positive Raucheranamnese (Alsabti und Kamel, 1978; Iarumov et al., 1998; Maestranzi et al., 1998, Wilson et al., 1999) wird CEA nicht für das Screening empfohlen. Beim mCRC dient es vielmehr zum Monitoring des Therapieansprechens bei systemischer Chemotherapie. Ein dauerhafter Anstieg über 5 ng/ml sollte zu einem erneuten Staging führen, da dieser Anstieg einen Progress suggeriert, auch bei zunächst noch unauffälligen radiologischen Befunden. In den ersten 4 - 6 Wochen nach einem Therapiestart kann ein Anstieg jedoch vorkommen ohne auf einen Progress hinzuweisen (Locker et al., 2006). Die ASCO empfiehlt CEA somit als Verlaufsparemeter und nicht als statischen Ausgangsparemeter, wodurch die Ergebnisse dieser Arbeit nicht im Widerspruch

hierzu stehen. Der Einsatz des prätherapeutischen CEA als Prognosemarker für das ÜL/PFS unter Bev und/oder Cet-Therapie kann aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht empfohlen werden.

5.2.4 AP

Die prätherapeutische AP \leq vs. $>$ Normgrenzwert stellt keinen Prognosefaktor für das ÜL und das PFS dar. Die prätherapeutische AP \leq vs. $>$ 2xUNL (cut-off) konnte hingegen uni- und multivariat als unabhängiger Prognosefaktor für das ÜL bestätigt werden, HR = 2,622 (1,202 – 5,719) (p = 0,015). Bei geringer Sensitivität mit Werten um die 30 % ist eine sichere Prädiktion des ÜL jedoch nicht sicher möglich. Die Spezifität hingegen betrug 72,6 % (61,4 - 81,5). Bei Patienten mit Bev als ersten mAb sogar 83,3 % (64,1 - 93,3). Mit zunehmender Zeit nach Therapiestart wird die Spezifität größer. Langfristige Abschätzungen bezüglich des ÜL liefern also genauere Ergebnisse. Mit Cet als ersten mAb betrug die entsprechende Spezifität nur 70,5 % (55,8 - 81,8). Daher sollte dem Einsatz von Bevacizumab der Vorzug gegeben werden bei prätherapeutischen AP Werten \leq 2xUNL. Kritisch anzumerken ist hier jedoch die mögliche Verzerrung der Cet-Ergebnisse, siehe 5.2.7. Die Empfehlung von Bevacizumab müsste somit in weiteren Beobachtungen mit entsprechenden Kriterien vor Cet-Gabe überprüft werden. Insgesamt kann der Einsatz von AP als Prognosefaktor für das ÜL beim mCRC unter Bev- und/oder Cet-Therapie aufgrund der hohen Spezifität und der multivariat bestätigten Signifikanz empfohlen werden. Eine prätherapeutische AP \leq 2xUNL spricht dabei für eine gute ÜL-Prognose.

Zwei Studien bestätigten AP \leq vs. $>$ 2xUNL als Prognosefaktor für das ÜL und die Zeit bis zur Progression (TTP) (Bensmaïne et al., 2001; Vibert et al., 2007). Die HR zugunsten AP \leq 2xUNL betrug 1,8 (1,4 - 2,4) (Bensmaïne et al., 2001). Vibert et al. (2007) bestätigten AP nur univariat als Prognosefaktor für das ÜL. Dabei wurde das Risiko betrachtet, innerhalb von drei Monaten postoperativ zu versterben. Chang et al. (1989) wählten in einer retrospektiven Studie an 67 mCRC Patienten einen Grenzwert von 175 U/l. Patienten mit prätherapeutischer AP $>$ 175 U/l hatten ein dreifaches Risiko zu versterben. Saif et al. (2005) zeigten für AP $>$ 160 U/l (Norm 37-117 U/l) präoperativ, also dem 1,3fachen der oberen Norm, ein erhöhtes Risiko für Lebermetastasen. Kongruent zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit bestätigten weitere Studien eine prätherapeutische AP-Erhöhung als Prognosefaktor für das ÜL beim CRC (Cérdan et al., 1995; Fountzilias et al., 1996; de Gramont et al., 2000; Saltz et al., 2000; Köhne et al., 2002; Tournigand et al., 2004). Nicht nur die prätherapeutische AP, sondern auch deren Verlauf betrachteten Saif et al. (2005) in einer retrospektiven Studie an 105 Patienten in den Stadien II-IV. Ein postoperativer Anstieg um 120 U/l galt als Progresshinweis, HR 4,2 (1,7 - 10,7). Eine Überprüfung dieser Ergebnisse an der vorliegenden Patientenpopulation war leider nicht möglich, siehe allgemeine Kritikpunkte und Limitationen .

Als Prognosefaktor für das PFS wurde die prätherapeutische AP \leq vs. $>$ 150 U/l von Yuste et al. (2003) in univariater und multivariater Analyse bestätigt. In der vorliegenden Arbeit stellte die AP keinen Prognosefaktor für das PFS dar. Aufgrund eher kleiner Fallzahlen in den Untergruppen ist eine Überprüfung der Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Arbeit durch eine prospektive Studie mit größeren Fallzahlen anzuraten. Eine Verlaufsbetrachtung der AP sollte bei der Planung prospektiver Studien berücksichtigt werden.

5.2.5 LDH

Die prätherapeutische LDH \leq vs. $>$ 5 $\mu\text{mol/l}^*\text{s}$ (cut-off) zeigte sich in der vorliegenden Arbeit univariat als Prognosefaktor für das ÜL ($p = 0,032$). Der cut-off wurde in Anlehnung an die Studie von Chibaudel et al. (2011) gewählt. Chibaudel et al. (2011) bezeichneten LDH in einer Metaanalyse sogar als Hauptprognosefaktor. Multivariat konnte die LDH jedoch nicht als Prognosefaktor bestätigt werden. Dieses Ergebnis ist kongruent zu Yuste et al. (2003). Hier wurde die LDH ebenfalls nur univariat als Prognosefaktor bestätigt. Auch in anderen Studien wurde die LDH als Prognosefaktor für das ÜL bestätigt (Chang et al., 1989; Fountzilias et al., 1996). In allen eingegangenen Studien erhielten die Patienten herkömmliche Chemotherapien ohne Bev und/oder Cet. Saltz et al. (2000) bezeichneten in einer randomisiert kontrollierten Studie an 683 mCRC-Patienten LDH sogar als prädiktiven Marker für die Vorhersage des Sterberisikos unter bestimmten Therapien. Patienten unter Irinotecan plus FU-Therapie deren prätherapeutische LDH nicht erhöht war, hatten ein 43 %iges Risiko zu versterben. Im Vergleich hierzu hatten Patienten mit Leucovorin und 5-FU ein Risiko von nur 12 %.

Gegen den Gebrauch von LDH als Prognosefaktor beim CRC spricht eine Studie an mCRC-Patienten von Steinberg et al. (1992). Hier zeigte sich keine prognostische Relevanz von LDH. Auch Wiggers et al. (1988) konnten in einer prospektiven Studie an 310 Patienten keinen Zusammenhang zwischen der Prognose des ÜL und der prätherapeutischen LDH feststellen. Diese Ergebnisse sind aufgrund des Alters der Studien, der schnellen Therapiestrategieentwicklung und des Einsatzes von monoklonalen Antikörpern jedoch nur schwer mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbar.

Die vorliegende Arbeit bestätigt die prätherapeutische LDH univariat als Prognosefaktor für das ÜL. Daher und aufgrund vielversprechender Ergebnisse in der Literatur sollte die prätherapeutische LDH in prospektiven Studien als möglicher Prognosefaktor des ÜL beim mCRC überprüft werden.

Für das PFS zeigte die prätherapeutische LDH in der vorliegenden Arbeit keine prognostische Relevanz. Wu et al. (2010) zeigten hingegen für eine AP $>$ 180 U/l ein vermehrtes Auftreten von Lebermetastasen, die Sensitivität betrug 64,3 %, die Spezifität 64 %. Wurden LDH und CEA (cut-off 5 ng/ml) gemeinsam betrachtet, betrug die Sensitivität für die Detektion von Lebermetastasen sogar 81,5 % und die Spezifität 85,7 %. Die Studie umfasste 100 Patienten.

Die prognostische Relevanz für das ÜL oder PFS wurde jedoch nicht direkt untersucht. In der vorliegenden Arbeit wiesen alle Patienten bereits eine Metastasierung auf. Eine Überprüfung der Ergebnisse von Wu et al. (2010) war daher nicht möglich. Saltz et al. (2000) konnten zeigen, dass Patienten ohne eine Erhöhung der prätherapeutischen LDH ein besseres PFS hatten. Der fehlende Nachweis der prätherapeutischen LDH als Prognosefaktor des PFS unter mAb-Therapie sollte aufgrund der geringen Studienlage in weiteren Studien überprüft werden.

5.2.6 Alter und Geschlecht

Alter und Geschlecht stellen keine Prognosefaktoren für das ÜL oder das PFS dar. Verschiedene Studien bestätigen dieses Ergebnis (Wiggers et al. 1988; Kouri et al. 1993; Wang et al. 2000(b); Berglund et al. 2002; Wang et al. 2002; Gasser et al. 2007, Cassidy et al. 2010). Chang et al. (1989) wiesen hingegen das Geschlecht in einer retrospektiven Studie an nur 67 mCRC Patienten als Prognosefaktor nach. Die Therapieschemata von 1989 sind jedoch kaum noch mit den Heutigen vergleichbar. Vibert et al. (2007) zeigten für Patienten, die älter als 75 Jahre waren eine Erhöhung des relativen Risikos von 7,9 für den postoperativen Tod innerhalb von drei Monaten. Da diese Studie nur 80 mCRC Patienten mit irresektablen Lebermetastasen umfasste, bildet sie lediglich eine spezielle Subpopulation ab und kann nicht pauschal auf die gesamte mCRC Patientenpopulation übertragen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen weitestgehend den aktuellen Forschungsstand bezogen auf Alter und Geschlecht. Beide Variablen sind keine Prognosefaktoren für das ÜL und das PFS.

5.2.7 mAb-Starttherapie und mAb-Substanzen

Die Variable mAb-Starttherapie bezog sich ausschließlich auf die erste Gabe von Bev und/oder Cet. Ein Patient mit Cet als mAb-Starttherapie konnte diese daher nach Versagen einer herkömmlichen Chemotherapie bereits als Zweitlinientherapie erhalten haben. Für das ÜL zeigte sich der Vergleich zwischen Bev vs. Cet nicht als Prognosefaktor, sowohl für die Variable mAb-Starttherapie als auch mAb-Substanzen. Als Prognosefaktor für das PFS konnte univariat und multivariat die mAb-Starttherapie bestätigt werden. Die Signifikanz zeigte sich nur für den Vergleich Bev gegenüber Cet. Die HR zugunsten Bev betrug 2,454 (1,412 – 4,266) ($p = 0,005$). Patienten mit Cet als mAb-Starttherapie hatten ein 3 Monate kürzeres medianes PFS im Vergleich zu Patienten mit Bev (3,4 Monate (2,4 - 4,4) vs. 6,4 Monate (4,3 - 8,5)). Dieser PFS-Nachteil unter Cet könnte durch ein höheres Aufkommen an Therapieversagern mit einem dadurch bedingten frühen Progress erklärbar sein. Ein Grund für das Therapieversagen kann die fehlende Testung des KRAS-Mutationstatus vor Cet-Gabe sein. Der KRAS-Mutationsstatus gilt als prädiktiv für das Therapieansprechen auf Cet und Panitumumab (van Cutsem et al., 2009(a)). Die Testung des Mutationsstatus vor Therapiestart mit Cet und Panitumumab wurde 2009 von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) und der *Food and Drug Administration* (FDA, amerikanische Arzneimittelbehörde) empfohlen (Siena et al. 2009).

30 - 50 % aller CRC weisen einen mutierten KRAS-Status auf (Andréyev et al., 2001; Lièvre et al., 2006). Diese sind für eine anti-EGFR-Therapie nicht geeignet (Amado et al., 2008; van Cutsem et al. 2009(a); Ashgar, 2010; Folprecht et al., 2010; Heinemann und Hoff, 2010; Rizzo et al., 2010; Toll et al., 2010; Bokemeyer et al., 2012). Wobei es wichtig zu sein scheint, welche KRAS-Mutation vorliegt. So zeigten Tejpar et al. (2012) für Patienten mit einer KRAS-G13D-Mutation einen ähnlichen Effekt für Cetuximab wie bei Wildtyppatienten. An der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit erfolgte keine Testung auf den KRAS-Status. Bei mindestens 30 - 50 % (mutiert) ist somit von einem Therapieversagen unter Cet mit schnellem Progress auszugehen. Weitere 40 - 60 % der KRAS-Wildtypen sprechen dennoch nicht auf eine cetuximab- oder panitumumabhaltige Therapie an (Linardou et al., 2008). Andere prädiktive Marker, die eine noch gezieltere personalisierte Therapie ermöglichen, werden in verschiedenen Studien gesucht. Hierzu zählt das BRAF-Onkogen. Bisher ist dies nur ein prognostischer Marker (Laurent-Puig et al., 2009; van Cutsem et al., 2011; Bokemeyer et al., 2012). Eine BRAF-Mutation gilt als Zeichen für eine schlechte Prognose (Ogino et al. 2009; van Cutsem et al. 2011) und tritt in 6-10 % aller CRC auf (Loupakis et al., 2009; van Cutsem et al. 2011). Auch auf diese Mutation erfolgte keine Testung bei der Patientenpopulation der vorliegenden Arbeit. PIK3CA wird als weiterer möglicher prädiktiver Faktor diskutiert (Lièvre et al., 2006; Perrone et al., 2009). Eine gleichzeitige Testung auf den KRAS-Mutationsstatus und PIK3CA kann bis zu 70 % der Patienten identifizieren, die resistent gegenüber einer cetuximab-beziehungsweise panitumumabhaltigen Therapie sind (Satore-Bianchi et al., 2009), da die EGFR-Aktivierung über zwei Wege *downstream* erfolgt. Zum einen über KRAS/BRAF und die mitogen aktivierten Proteinkinasen, zum anderen über die PIK3CA und PTEN (Satore-Bianchi et al., 2009). PTEN als Tumorsuppressorgen ist möglicherweise ein weiterer prädiktiver Faktor. Ein vermindertes PFS bis hin zu gar keiner Antwort auf Cet tritt bei einer Amplifikation von PTEN (Razis et al., 2008) oder dem Verlust von PTEN auf (Fratini et al., 2007; Perrone et al., 2009). Ein Genpolymorphismus für die Cyclooxygenase 2 (COX2) wird auch als prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Cet und Panitumumab diskutiert (Valböhmer et al. 2005). Auf alle diese Faktoren erfolgte bei der vorliegenden Patientenpopulation vor Cet-Gabe keine Testung. Ein hoher Prozentsatz an Therapieversagern unter Cet-Therapie ist daher möglich und können den PFS-Nachteil erklären. Prädiktive Faktoren für die Wirksamkeit von Bev sind derzeit nicht vorhanden (Heinemann und Hoff, 2010; Kopetz et al., 2010), werden aber intensiv erforscht (Jürgensmeier et al., 2013), um eine personalisierte Therapie zu erlauben.

Das mediane PFS in der OPUS-Studie (Bokemeyer et al., 2009) und der CRYSTAL-Studie (Köhne et al., 2007; van Cutsem et al., 2009(a)) betrug 7,3 Monate. Diese medianen PFS unter Cet Therapie liegen deutlich über dem medianen PFS der vorliegenden Arbeit mit 3,4 Monaten. In beiden Studien zeigte sich ein deutlich besseres Therapieansprechen für Patienten mit KRAS-Wildtyp. Eine weitere Ursache könnte der ausnahmslose Einsatz von Cet als

Erstlinientherapie in den zwei genannten Studien sein. Patienten mit Therapieversagen, die also Cet erst als Zweitlinientherapie erhalten, haben häufig einen schlechteren Ausgangspunkt als Patienten, die ihre erste Chemotherapie ohne vorherigen Progress erhalten. Eine Überprüfung dieser These an der vorliegenden Patientenpopulation ist aufgrund der kleinen Patientenzahlen nach Unterteilung in die Untergruppen entsprechend der Therapielinien leider nicht möglich gewesen.

Patienten mit der Kombination von Bev und Cet als mAb-Starttherapie zeigten ein medianes PFS von 6,7 Monaten. Patienten mit Bev als mAb-Starttherapie hingegen 6,4 Monate. Der Vergleich zu Bev oder Cet als Referenzwert war nicht signifikant. Nur 5 Patienten erhielten die Kombinationstherapie. Das im Trend bessere PFS gegenüber Bev alleine als mAb-Starttherapie ist nicht übereinstimmend mit dem Forschungsstand. Die Kombinationstherapie von Bev mit einem zusätzlichen gegen den EGFR gerichteten mAb zeigte für das ÜL oder das PFS keinen Vorteil. Die Kombination zweier mAb führte lediglich zu höheren Toxizitäten (Hecht et al., 2009). Bei Tol et al., (2009) betrug das mediane PFS von mCRC-Patienten, die mit Bev oder Bev und Cet behandelt wurden, 10,7 Monate gegenüber 9,4 Monate. Patienten mit einer Kombinationstherapie hatten lediglich eine erhöhte Toxizität und eine deutlich verminderte Lebensqualität. Das diskret bessere mediane PFS der vorliegenden Arbeit könnte durch einen positiven Selektionsbias verfälscht sein. Weniger morbide und fittere Patienten mit besserem Ausgangspunkt könnten die Kombinationstherapie erhalten haben. Durch die unzureichende Dokumentation des Performancestatus konnte diese These leider nicht überprüft werden.

Patienten, die Bev und Cet im Verlauf aller betrachteten Therapiezyklen erhielten, hatten im Vergleich zu Patienten, die nur Bev oder Cet erhielten keinen signifikanten Unterschied im ÜL beziehungsweise PFS. Patienten, die beide Substanzen während der gesamten Beobachtungsdauer erhielten, zeigten im Trend jedoch ein schlechteres PFS. Dieses schlechtere PFS kann durch eine Therapieumstellung bei 35 Patienten (40 haben Bev und Cet erhalten, 5 davon als mAb-Starttherapie) innerhalb des Beobachtungszeitraumes begründet sein. Therapieumstellungen werden notwendig, wenn Patienten starke Nebenwirkungen, ein schlechtes Ansprechen oder gar einen Progress unter laufender Therapie zeigen. Diese Patienten haben somit ein kürzeres PFS als Patienten, die über einen langen Zeitraum beispielsweise eine Bev-Therapie erhielten, ein gutes Therapieansprechen zeigten und eine Substanzumstellung nicht notwendig machten.

5.3 Ausblick

Eine prospektive Studie ist zur Bestätigung oder Widerlegung der Ergebnisse dieser Arbeit zu empfehlen. Als Prognosefaktor für das ÜL galten CA 19-9 und AP, für das PFS CA 19-9 und die Wahl des ersten mAb (mAb-Starttherapie). Vor Cet-Gabe muss eine KRAS-Testung des Tumors erfolgen, um eine mögliche negative Verzerrung der Ergebnisse dieser Arbeit durch

fehlende Testung zu vermeiden. KRAS-WT Patienten können dann ggf. randomisiert Bev oder Cet zugeordnet werden. Die prognostische Relevanz der einzelnen prätherapeutischen Werte und deren Verlauf soll anschließend untersucht werden. Wichtig sind feste Abnahmeschemata der einzelnen Laborparameter für den prätherapeutischen Wert und den Verlauf. Dadurch könnten die unter allgemeine Kritikpunkte und Limitationen genannten statistischen Verfahren mit zeitabhängiger Kovariable genutzt werden. In regelmäßigen Abständen sollten radiologische, computertomographische Untersuchungen mit genauer Dokumentation der Tumor- und Metastasengröße erfolgen. Eine genaue Dokumentation über Lokalisation und Anzahl der Metastasen erlaubt später eine Überprüfung dieser Variablen als Prognosefaktoren sowie eine Korrelation mit dem Markerverlauf unter Bev- und/oder Cet-Therapie. Auf eine regelmäßige und einheitliche Dokumentation des Performancestatus ist zu achten, um diese Variable ebenfalls zu untersuchen. Desweiteren sollte in prospektiven Studien eine saubere Trennung zwischen Rektum- und Kolonkarzinompatienten erfolgen.

Folgende Subanalysen könnten interessante Ergebnisse liefern: Eine Subanalyse der Chemotherapiesubstanz neben dem mAb und deren Einfluss auf das ÜL oder PFS, sowie eine Analyse des Einflusses der vor Erhalt der ersten mAb-Therapie (Startpunkt dieser Arbeit) gegebenen Chemotherapie(n) auf das ÜL und/oder PFS.

CEA und CA 19-9 sollten in nachfolgenden Studien besonders beachtet werden. Teilweise widersprüchliche Ergebnisse der Literatur und der vorliegenden Ergebnisse können so bestätigt oder widerlegt werden. Auch LDH und AP sollten aufgrund der guten Ergebnisse in dieser Arbeit als Prognosefaktoren beim mCRC weiter untersucht werden. Insbesondere unter Erhalt von Bev und/oder Cet, dem Einschlusskriterium der vorliegenden Arbeit. Da dies bisher in den meisten Studien keinen Eingang fand, jedoch anhand der heutigen Therapieempfehlungen sehr wichtig ist.

Anhand der in dieser Arbeit aufgezeigten Methoden kann mit den prospektiv erhobenen Daten unter Berücksichtigung des AIK ein endgültiges Modell erstellt werden. Anhand der Ausprägung der im Modell enthaltenen Variablen kann dieses Modell dann, bei entsprechender Therapie mit Bev und/oder Cet, die Prognose des ÜL und des PFS erlauben.

6 Zusammenfassung

Laborparameter als Prognose-/Prädiktionfaktoren für das metastasierte kolorektale Karzinom (mCRC) wurden in vielen verschiedenen Studien mit sehr heterogenen Ergebnissen untersucht. Keine Untersuchung erfolgte bisher unter der Voraussetzung der Gabe von Bevacizumab (Bev) und/oder Cetuximab (Cet).

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines Modells, das anhand prognostischer Faktoren eine Prognose des Überlebens (ÜL) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) beim mCRC unter Bev- und/oder Cet-Therapie erlaubt. Die einzelnen Variablen wurden auch auf eine prädiktive Funktion für das Ansprechen der Patienten auf Bev und/oder Cet hin untersucht. Aufgrund der retrospektiven Natur dieser Arbeit können die gewonnenen Ergebnisse keine endgültige Prognose des ÜL und des PFS, sowie Therapieentscheidungen anhand der Variablen erlauben. Vielmehr sollen analytische Vorgaben für die Erstellung eines solchen Modells generiert werden. Diese gilt es dann in einer prospektiven Studie umzusetzen.

Die gesamten Daten stammen aus einer retrospektiven Analyse von 116 Patienten, die zwischen 2002 und 2007 im Universitätsklinikum Halle aufgrund eines mCRC mit Bev und/oder Cet behandelt wurden. Prätherapeutische Werte von AP, CA 19-9, CEA und LDH wurden untersucht. Die Variablen Alter, Geschlecht, Wahl des ersten monoklonalen Antikörpers (mAb-Starttherapie) und die Gabe von Bev und/oder Cet (mAb-Substanzen) wurden auch als mögliche Faktoren untersucht. In univariater und multivariater Regression wurde die prognostische Relevanz überprüft. Zur Ermittlung der 1-/2-Jahresüberlebensrate (1-/2-JÜR) wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Für univariat signifikante Faktoren wurde die Sensitivität und Spezifität für die Prädiktion des ÜL/PFS anhand der Variablenausprägung berechnet.

Keine der untersuchten Variablen zeigte sich prädiktiv für die Wirksamkeit von Bev oder Cet. Alter, Geschlecht, CEA und LDH stellten keine Prognosefaktoren für ÜL oder PFS dar.

CA 19-9 und AP waren Prognosefaktoren für das ÜL beim mCRC unter Bev- und/oder Cet-Therapie. Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 > 37 ng/ml hatten ein mehr als 14 Monate kürzeres medianes ÜL als Patienten mit prätherapeutischen CA 19-9 ≤ 37 ng/ml (HR = 4,209 (1,263 – 14,021), p = 0,019). Die 1-JÜR und 2-JÜR für Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 ≤ 37 ng/ml betragen 76,2 % und 60,1 %. Für Patienten mit CA 19-9 > 37 ng/ml hingegen 57,1 % und 26,3 %. Die Prädiktion des ÜL anhand des prätherapeutischen CA 19-9 ist bei Patienten, die zuerst eine cetuximabhaltige Chemotherapie erhielten, deutlich genauer als bei Patienten mit bevacizumabhaltiger Chemotherapie (Sensitivität 95,5 % (78,2 - 99,2 %) vs. 75 % (40,9 - 92,9 %)).

Patienten mit prätherapeutischer AP > 2xUNL (2x *upper normal limit*) zeigten ein 7,7 Monate kürzeres medianes ÜL als Patienten mit prätherapeutischer AP ≤ 2xUNL (HR = 2,622 (1,202 – 5,719), p = 0,015). Für Patienten mit prätherapeutischer AP ≤ 2xUNL ist das Ausschließen

eines frühen Todes durch das CRC bei hoher Spezifität von 72,6 % (61,4 – 81,5) gut möglich. Noch genauer ist die Prädiktion des ÜL für Patienten, die Bev als ersten mAb erhielten gegenüber Patienten, die zuerst Cet erhielten (Spezifität 83,3 % (64,1 - 90,3 %) vs. 70,5 % (55,8 - 81,8 %)). Eine Empfehlung für die Gabe von Bevacizumab bei prätherapeutischer AP \leq 2xUNL kann allerdings nicht sicher gegeben werden aufgrund der möglichen Verzerrung der Cet-Ergebnisse durch fehlende KRAS Testung. Die 1-JÜR der Patienten mit prätherapeutischer AP \leq vs. $>$ 2xUNL betrug 69,9 % vs. 33,5 %. Kein Patient mit einer prätherapeutischen AP $>$ 2xUNL überlebte den Zweijahreszeitraum. Bei einer prätherapeutischen AP \leq 2xUNL betrug die 2-JÜR hingegen 51,4 %.

Prognosefaktoren für das PFS waren das prätherapeutische CA 19-9 und die Wahl des zuerst verabreichten Antikörpers. Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 $>$ 37 ng/ml hatten ein 3 Monate kürzeres PFS gegenüber Patienten mit prätherapeutischem CA 19-9 \leq 37 ng/ml (HR = 2,489 (1,339 – 4,630), p = 0,004). Anhand des prätherapeutischen CA 19-9 ist am ehesten eine kurzfristige Prognose gut möglich, da die Sensitivität für den Zeitraum von drei Monaten nach Therapiestart am höchsten ist (90,3 % (75,1 - 96,7 %)) und dann sukzessive abnimmt (77,8 % (66,9 - 85,8 %)).

Patienten, die zuerst eine Chemotherapie mit Cet erhielten, hatten ein 3 Monate kürzeres PFS als Patienten, die zuerst Bev erhielten (3,7 vs. 6,7 Monate; HR = 2,454 (1,412 – 4,266), p = 0,005). Eine kurzfristige (3 Monate nach Therapiestart) Prognose ist dabei genauer als eine langfristige (24 Monate nach Therapiestart). Sensitivität 86,1 % (71,3 - 93,9 %) gegenüber 68,8 % (57,9 - 77,8 %). Eine Verzerrung dieser Ergebnisse kann durch eine fehlende Testung auf bekannte prädiktive Marker vor Cet-Therapie wie z.Bsp. KRAS-Mutationsstatus aber auch durch die Blutabnahmedaten der prätherapeutischen Werte bedingt sein. Abnahmedaten plus minus einer Woche zum Datum des Therapiestarts wurden in Kauf genommen um ausreichend verwertbare Messungen zu erhalten.

In prospektiv angelegten Studien mit KRAS-Testung, festen Abnahmeschemata und Bev- und/oder Cet-Therapie sollten die hier gewonnenen Ergebnisse verifiziert werden. Anhand der hier aufgezeigten analytischen Methoden könnte dann das Modell zur Prognose des ÜL oder des PFS unter Chemotherapie mit dem mAb Cet oder Bev erstellt werden.

7 Literaturverzeichnis

- Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nyström-Lahti M, Järvinen HJ (1995) Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 64(6):430-433.
- Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomäki P, Mecklin JP, Järvinen HJ (1999) Cancer risk in mutation carriers of DNA mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 81:214-218.
- Accp. Advisory Committee on Cancer Prevention (2000) Recommendations on cancer screening in the European union. *Eur J Cancer* 36:1473-1478.
- Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, Rosamond WD, Folsom AR (2006) The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer* 107:28-36.
- Akaike H. (1974) A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans. Automat. Contr* AC-19:716-723.
- Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S, Arru M, Stella M, Orsenigo E, Gavazzi F, Ferla G, Di Carlo V, Staudacher C (2005) Prognostic factors for long-term outcome of hepatic resection for colorectal liver metastases. *Chir Ital* 57(5):555-570.
- Alsabti EA, Kamel A (1979) Carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with malignant and non-malignant diseases. *Neoplasma* 26(5):603-609.
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD (2008) Wild-type KRAS is required for Panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26(10):1626-1634.
- Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Dix BR, Iacopetta BJ, Young J, Walsh T, Ward R, Hawkins N, Beranek M, Jandik P, Benamouzig R, Jullian E, Laurent-Puig P, Olschwang S, Muller O, Hoffmann I, Rabes HM, Zietz C, Troungos C, Valavanis C, Yuen ST, Ho JW, Croke CT, O'Donoghue DP, Giaretti W, Rapallo A, Russo A, Bazan V, Tanaka M, Omura K, Azuma T, Ohkusa T, Fujimori T, Ono Y, Pauly M, Faber C, Glaesener R, de Goeij AF, Arends JW, Andersen SN, Lövig T, Breivik J, Gaudernack G, Clausen OP, De Angelis PD, Meling GI, Rognum TO, Smith R, Goh HS, Font A, Rosell R, Sun XF, Zhang H, Benhattar J, Losi L, Lee JQ, Wang ST, Clarke PA, Bell S, Quirke P, Bubb VJ, Piris J, Cruickshank NR, Morton D, Fox JC, Al-Mulla F, Lees N, Hall CN, Snary D, Wilkinson K, Dillon D, Costa J, Pricolo VE, Finkelstein SD, Thebo JS, Senagore AJ, Halter SA, Wadler S, Malik S, Krtolica K, Urošević N (2001) Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. *Br J Cancer* 85(5):692-696.
- Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, Gambi V, Sarnataro CS, Gambacorta M, Lauricella C, Siena S (2008) Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26(25):4217-4219.
- Asano TK, McLeod RS (2004) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin for the prevention of colorectal adenomas and cancer: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 47:665-673.
- Asghar U, Hawkes E, Cunningham D (2010) Predictive and prognostic biomarkers for targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 9(5):274-281.
- Atkinson BF, Ernst CS, Herlyn M, Steplewski Z, Sears HF, Koprowski H (1982) Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. *Cancer Res* 42(11):4820-3.
- Bagri A, Berry L, Gunter B, Singh M, Kasman I, Damico LA, Xiang H, Schmidt M, Fuh G, Hollister B, Rosen O, Plowman GD (2010) Effects of anti-VEGF treatment duration on tumor growth, tumor regrowth, and treatment efficacy. *Clin Cancer Res* 16(15):3887-3900.

- Bakalakos EA, Burak WE Jr, Young DC, Martin EW Jr (1999) Is carcino-embryonic antigen useful in the follow-up management of patients with colorectal liver metastases?. *Am J Surg* 177(1):2-6.
- Bannura G, Cumsille MA, Contreras J, Barrera A, Melo C, Soto D (2004) Carcinoembryonic antigen (CEA) as an independent prognostic factor in colorectal carcinoma. *Rev Med Chil* 132(6):691-700.
- Baron O, Amini M, Duveau D, Despins P, Sagan CA, Michaud JL (1996) Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Five-year survival and main prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 10:347-351.
- Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP (1989) Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell* 57(2):327-333.
- Bensmaïne MA, Marty M, de Gramont A, Brienza S, Lévi F, Ducreux M, François E, Gamelin E, Bleiberg H, Cvitkovic E (2001) Factors predicting efficacy of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (5-FU) +/- folinic acid in a compassionate-use cohort of 481 5-FU-resistant advanced colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 85(4):509-517.
- Bland JM, Altman DG (1995) Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ* 310 (6973):170.
- Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, Celik I, Köhne CH (2012) Addition of Cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 48(10):1466-1475.
- Bozdogan H (2000) Akaike's Information Criterion and Recent Developments in Information Complexity. *J Math Psychol* 44(1):62-91.
- Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U (2007) Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut* 56(11):1585-1589.
- Burt RW, Bishop DT, Lee RG, Albright LC, Skolnick MH (1988) Inheritance of colonic adenomatous polyps and colorectal cancer. *Prog Clin Biol Res* 279:189-194.
- Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL, Elfring GL, Pignon JP, Piedbois P (2007) Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25:5218-5224.
- Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxì A, Cottone M (2000) Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 284(8):1008-1015.
- Cerdán FJ, Díez M, Gómez JJ, Balibrea JL (1995) The prognostic value of common predictive variables in rectal cancer. *ev Esp Enferm Dig* 87(3):205-210.
- Chang AE, Steinberg SM, Culnane M, White DE (1989) Determinants of survival in patients with unresectable colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 40(4):245-251.
- Chapman MA, Buckley D, Henson DB, Armitage NC (1998) Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 78:1346-1349.
- Charité (2011), <http://www.charite.de/zlp/routine/referenzdb/28636.htm>, 14.11.2011; 11:32 Uhr.
- Chen CC, Yang SH, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Chang SC (2005) Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer?. *J Surg Res* 124(2):169-174.
- Chew MH, Teo JY, Kabir T, Koh PK, Eu KW, Tang CL (2012) Stage IV Colorectal Cancers: An Analysis of Factors Predicting Outcome and Survival in 728 cases. *J Gastrointest Surg* 16(3):603-612.

- Chibaudel B, Bonnetain F, Tournigand C, Bengrine-Lefevre L, Teixeira L, Artru P, Desramé J, Larsen AK, André T, Louvet C, de Gramont A (2011) Simplified prognostic model in patients with oxaliplatin-based or irinotecan-based first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a GERCOR study. *Oncologist* 16(9):1228-1238.
- Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, Rosenberg CA, Taylor VM, Harris R, Chen C, Adams-Campbell LL, White E; Women's Health Initiative Investigators (2004) Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 350:991-1004.
- Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP (2000) American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 88:1739-1757.
- Corpet D (2011) Red meat and colon cancer: Should we become vegetarians, or can we make meat safer?. *Meat Science* 89:310-316.
- Cox D.R (1972) Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society* 34(2):187-220.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E (2004) Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351(4):337-345.
- Danes ES, Gardner EJ, Lipkin M (1985) Studies on the identification of genetic risk for heritable colon cancer. *Cancer Detect Prev* 8:349-365.
- de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A (2000) Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18(16):2938-2947.
- de Gramont A, Haller DG, Sargent DJ, Taberero J, Matheson A, Schilsky RL (2010) Toward efficient trials in colorectal cancer: the ARCAD Clinical Trials Program. *J Clin Oncol* 28(4):527-530.
- de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Ducreux M, Lévi F, Paule B, Azoulay D, Castaing D, Lemoine A, Adam R (2010) Tumor marker evolution: comparison with imaging for assessment of response to chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 17(4):1010-1023.
- Del Villano BC, Brennan S, Brock P, Bucher C, Liu V, McClure M, Rake B, Space S, Westrick B, Schoemaker H, Zurawski VR Jr (1983) Radioimmunoassay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19-9. *Clin Chem* 29(3):549-552.
- Delwiche R, Zamcheck N, Marcon N (1973) Carcinoembryonic antigen in pancreatitis. *Cancer* 31:328-330.
- Diez M, Cerdán FJ, Pollán M, Maestro ML, Ortega MD, Martínez S, Moreno G, Balibrea JL (1994) Prognostic significance of preoperative serum CA 19.9 assay in patients with colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 14(6B):2819-2825.
- DNEbM: AG Glossar des DNEbM (Stand Oktober 2011), <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images/dnebm-glossar-2011.pdf>, letzter Zugriff am 21.08.2012 um 16:50 Uhr
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Taberero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jasssem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J (2011) Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 28(31):4697-4705.

- Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klapdor R, Nicolini A, Topolcan O, Heinemann V (2010) Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol* 21:441-447.
- Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, Lamerz R, Peltomaki P, Sturgeon C, Topolcan O (2007) Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 43(9):1348-1360.
- Duffy MJ (2001) Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful?. *Clin Chem* 47(4):624-630.
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF (2001) The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta analysis. *Gut* 48:526-535.
- Edler D, Glimelius B, Hallström M, Jakobsen A, Johnston PG, Magnusson I, Ragnhammar P, Blomgren H (2002) Thymidylate synthase expression in colorectal cancer: a prognostic and predictive marker of benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 20(7):1721-1728.
- Ellis LM (2006) Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol* 33(5 Suppl 10):1-7.
- Fearon ER, Vogelstein B (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61:759-767.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P (2007) Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 18(3):581-592.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J (2003) The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 9(6):669-676.
- Fletcher RH (1986) Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 104: 66-73.
- Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoecklacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH (2010) Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 11(1):38-47.
- Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, Marrero AM, Prasad M, Blumgart LH, Brennan MF (1997) Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 15(3):938-946.
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH (1999) Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230(3):309-18; discussion 318-321.
- Foon KA, Yang XD, Weiner LM, Belldegrun AS, Figlin RA, Crawford J, Rowinsky EK, Dutcher JP, Vogelzang NJ, Gollub J, Thompson JA, Schwartz G, Bukowski RM, Roskos LK, Schwab GM (2004) Preclinical and clinical evaluations of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58(3):984-990.
- Formica V, Massara MC, Portarena I, Fiaschetti V, Grenga I, Del Vecchio Blanco G, Sileri P, Tositto L, Skoulidis F, Pallone F, Roselli M (2009) Role of CA19.9 in predicting bevacizumab efficacy for metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Biomark* 5(4):167-175.
- Fountzilas G, Gossios K, Zisiadis A, Svarna E, Skarlos D, Pavlidis N (1996) Prognostic variable in patients with advanced colorectal cancer treated with fluorouracil and leucovorin-based chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 26(5):305-317.
- Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, Marsili S, Aquino A, Marzocca G, Civitelli S (1994) Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 106(4):899-906.

- Frattini M, Saletti P, Romagnani E, Martin V, Molinari F, Ghisletta M, Camponovo A, Etienne LL, Cavalli F, Mazzucchelli L (2007) PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 97(8):1139-1145.
- Freyer G, Rougier P, Bugat R, Droz JP, Marty M, Bleiberg H, Mignard D, Awad L, Herait P, Culine S, Trillet-Lenoir V (2000) Prognostic factors for tumour response, progression-free survival and toxicity in metastatic colorectal cancer patients given irinotecan (CPT-11) as second-line chemotherapy after 5FU failure. CPT-11 F205, F220, F221 and V222 study groups. *Br J Cancer* 83(4):431-437.
- Friedman LS, Martin P, Munoz SJ: Liver Function Tests and the objective Evaluation of the Patient with Liver Disease. In: Zakim D, Boyer T (Hrsg): *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1996, pp 791-833
- Gasser M, Gerstlauer C, Grimm M, Bueter M, Lebedeva T, Lutz J, Maeder U, Ribas C, Ribas C, Nichiporuk E, Thalheimer A, Heemann U, Thiede A, Meyer D, Waaga-Gasser AM (2007) Comparative analysis of predictive biomarkers for therapeutical strategies in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 14(4):1272-1284.
- Gatalica Z, Torlakovic E (2008) Pathology of the hereditary colorectal carcinoma. *Fam Cancer* 7(1):15-26.
- Geva R, Prenen H, Topal B, Aerts R, Vannoote J, van Cutsem E (2010) Biologic modulation of chemotherapy in patients with hepatic colorectal metastases: the role of anti-VEGF and anti-EGFR antibodies. *J. Surg. Oncol* 102:937-945.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 (2007) Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 25(12):1539-1544.
- Gobbi PG, Valentino F, Berardi E, Tronconi C, Brugnattelli S, Luinetti O, Moratti R, Corazza GR (2008) New insights into the role of age and carcinoembryonic antigen in the prognosis of colorectal cancer. *Br J Cancer* 98(2):328-334.
- Gold, P. (a), Freedman S.O 1965 Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunologic tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med* 121: 439-462.
- Gold P (b), Freedman SO 1965 Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 122(3):467-481.
- Goldstein MJ, Mitchell EP (2005) Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 23(4):338-351.
- Goslin R, Steele G Jr, Macintyre J, Mayer R, Sugarbaker P, Cleghorn K, Wilson R, Zamcheck N (1980) The use of preoperative plasma CEA levels for the Stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. *Ann Surg* 192(6):747-751.
- Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ (2007) Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 370(9604):2020-2029.
- Grem J (1997) The prognostic importance of tumor markers in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol* 9(4):380-387.
- Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, Kozloff M (2008) Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 26(33):5326-5334.
- Gupta MK, Arciaga R, Bocci L, Tubbs R, Bukowski R, Deodhar SD (1985) Measurement of a monoclonal-antibody-defined antigen (CA19-9) in the sera of patients with malignant and nonmalignant diseases. Comparison with carcinoembryonic antigen. *Cancer* 56(2):277-283.

- Hall NR, Finan PJ, Stephenson BM, Purves DA, Cooper EH (1994) The role of CA-242 and CEA in surveillance following curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 70:549-553.
- Hamilton SR (1992) The adenoma-adenocarcinoma sequence in the large bowel: variations on a theme. *J Cell Biochem Suppl.* 16G:41-46.
- Hamm CM, Cripps C (1998) Carcinoembryonic antigen in metastatic colorectal cancer. *Clin Invest Med* 21(4-5):186-191.
- Hammarström S (1999) The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 9(2):67-81.
- Hanke B, Riedel C, Lampert S, Happich K, Martus P, Parsch H, Himmler B, Hohenberger W, Hahn EG, Wein A (2001) CEA and CA 19-9 measurement as a monitoring parameter in metastatic colorectal cancer (CRC) under palliative first-line chemotherapy with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil (5-FU) and folinic acid (FA). *Ann Oncol* 12(2):221-226.
- Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, Marshall J, Cohn A, McCollum D, Stella P, Deeter R, Shahin S, Amado RG (2009) A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27(5):672-680.
- Hecht J. R., Trarbach T., Jaeger E., Hainsworth J., Wolff R., Lloyd K., Bodoky G., Borner M., Laurent D., Jacques C (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study in patients (Pts) with metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum receiving first-line chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin and PTK787/ZK 222584 or placebo (CONFIRM-1). *Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings.* Vol 23, No 16S, Abstract.
- Heinemann V, Hoff PM (2010) Bevacizumab plus irinotecan-based regimens in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncology* 79(1-2):118-128.
- Heinemann V, Stintzing S, Kirchner T, Boeck S, Jung A (2009) Clinical relevance of EGFR- and KRAS-status in colorectal cancer patients treated with monoclonal antibodies directed against the EGFR. *Cancer Treat Rev* 35(3):262-271.
- Herszényi L, Farinati F, Cardin R, István G, Molnár LD, Hritz I, De Paoli M, Plebani M, Tulassay Z (2008) Tumor marker utility and prognostic relevance of cathepsin B, cathepsin L, urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type-I, CEA and CA 19-9 in colorectal cancer. *BMC Cancer* 8:194-206.
- Hochberg Y (1988) A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika* 75 (4):800-802.
- Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, Maroun J, Walde D, Weaver C, Harrison E, Burger HU, Osterwalder B, Wong AO, Wong R (2001) Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 19(8):2282-2292.
- Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C (1994) Pre- and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis. *Ann Surg* 219(2):135-143.
- Huijgen HJ, Sanders GT, Koster RW, Vreeken J, Bossuyt PM (1997) The clinical value of lactate dehydrogenase in serum: a quantitative review. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 35(8):569-579.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342.

- Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, Hambleton J, Novotny WF, Kabbinavar F (2005) Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23(15):3502-3508.
- Iarūmov N, Ignatov A, Viiachki I (1998) The pre- and postoperative monitoring of the immunological indices and tumor markers in colorectal carcinoma. *Khirurgiia (Sofia)* 51(3):42-48.
- Ince WL, Jubb AM, Holden SN, Holmgren EB, Tobin P, Sridhar M, Hurwitz HI, Kabbinavar F, Novotny WF, Hillan KJ, Koeppen H (2005) Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 97(13):981-989.
- Iwanicki-Caron I, Di Fiore F, Roque I, Astruc E, Stetiu M, Duclos A, Tougeron D, Saillard S, Thureau S, Benichou J, Paillot B, Basuyau JP, Michel P (2008) Usefulness of the serum carcinoembryonic antigen kinetic for chemotherapy monitoring in patients with unresectable metastasis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26(22):3681-3686.
- Jain RK (2001) Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 7(9):987-989.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E. and Forman, D (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61: 69–90.
- John E. Dunn, Jr (1975) Cancer Epidemiology in Populations of the United States-with Emphasis on Hawaii and California and Japan. *Cancer Res* 35:3240-3245.
- Jürgensmeier JM, Schmoll HJ, Robertson JD, Brooks L, Taboada M, Morgan SR, Wilson D, Hoff PM (2013) Prognostic and predictive value of VEGF, sVEGFR-2 and CEA in mCRC studies comparing cediranib, bevacizumab and chemotherapy. *Br J Cancer* 108(6):1316-1323.
- Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O (2009) Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 27(2):199-205.
- Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF (2005) Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 23(16):3697-3705.
- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ (2001) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 30;345(9):638-646.
- Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 53:457-481.
- Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Sugihara K, Mochizuki H, Yamamoto J (2003) Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum* 46(10 Suppl):22-31.
- Katsanos KH, Kitsanou M, Christodoulou DK, Tsianos EV (2002) High CA 19-9 levels in benign biliary tract diseases: Report of four cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 13 (2):132-135.
- Kawai S, Suzuki K, Nishio K, Ishida Y, Okada R, Goto Y, Naito M, Wakai K, Ito Y, Hamajima N (2008) Smoking and serum CA 19-9 levels according to Lewis and secretor genotypes. *Int J Cancer* 123(12):2880.
- Kawamura YJ, Tokumitsu A, Sasaki J, Tsujinaka S, Maeda T, Mizogami K, Konishi F (2009) Colorectal carcinoma with extremely low CA19-9. *Gastroenterol Res Pract*. Article ID 780263:4 pages

- Kemeny N (2007) Presurgical chemotherapy in patients considered for liver resection. *Oncologist* 12:825-839.
- Kemeny N, Braun DW Jr (1983) Prognostic factors in advanced colorectal carcinoma. Importance of lactic dehydrogenase level, performance status, and white blood cell count. *Am J Med* 74(5):786-794.
- Khambata-Ford S, Harbison CT, Mauro DJ (2008) Predictive markers of cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer. *Current Colorectal Cancer Reports* 4(4):184-192.
- Khoo SK, Warner NL, Lie JT, Mackay IR (1973) Carcinoembryonic antigenic activity of tissue extracts: a quantitative study of malignant and benign neoplasms, cirrhotic liver, normal adult and fetal organs. *Int J Cancer* 11(3):681-687.
- Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, Koelblinger C, Gruenberger B, Gruenberger T (2009) Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 35(5):515-520.
- Klompje J, Petrelli NJ, Herrera L, Mittelman A (1987) The prognostic value of preoperative alkaline phosphatase for resection of solitary liver metastasis from colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 13(4):345-347.
- Köhne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, Scheithauer W, Rougier P, Palmer M, Wils J, Baron B, Pignatti F, Schöffski P, Micheel S, Hecker H (2002) Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 13(2):308-317.
- Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, de Jong RS, Rodenburg CJ, Vreugdenhil G, Loosveld OJ, van Bochove A, Sinnige HA, Creemers GJ, Tesselaar ME, Slee PH, Werter MJ, Mol L, Dalesio O, Punt CJ (2007) Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 370(9582):135-142.
- Koopman M, Venderbosch S, van Tinteren H, Ligtenberg MJ, Nagtegaal I, Van Krieken JH, Punt CJ (2009) Predictive and prognostic markers for the outcome of chemotherapy in advanced colorectal cancer, a retrospective analysis of the phase III randomised CAIRO study. *Eur J Cancer* 45(11):1999-2006.
- Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, Grothey A, Vauthey JN, Nagorney DM, McWilliams RR (2009) Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 27(22):3677-3683.
- Kopetz S, Hoff PM, Morris JS, Wolff RA, Eng C, Glover KY, Adinin R, Overman MJ, Valero V, Wen S, Lieu C, Yan S, Tran HT, Ellis LM, Abbruzzese JL, Heymach JV (2010) Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J Clin Oncol* 28(3):453-459.
- Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K (1979) Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet*. 5:957-971.
- Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Simopoulos C, Polychronidis A, Sivridis E (2005) Lactate dehydrogenase 5 (LDH5) relates to up-regulated hypoxia inducible factor pathway and metastasis in colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis* 22(1):25-30.
- Kouri M, Pyrhönen S, Kuusela P (1992) Elevated CA19-9 as the most significant prognostic factor in advanced colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 49(2):78-85.
- Kouri M, Nordling S, Kuusela P, Pyrhönen S (1993) Poor prognosis associated with elevated serum CA 19-9 level in advanced colorectal carcinoma, independent of DNA ploidy or SPF. *Eur J Cancer* 29A(12):1691-1696 .

- Kussin SZ, Lipkin M, Winawer SJ (1979) Inherited colon cancer: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 72(4):448-457.
- Kwon HC, Oh SY, Lee S, Kim SH, Kim HJ (2007) Bevacizumab plus infusional 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan for advanced colorectal cancer that progressed after oxaliplatin and irinotecan chemotherapy: a pilot study. *World J Gastroenterol* 13(46):6231-6235.
- Labianca R, Nordlinger B, Bersdzelia GD, Brouquet A, Cervantes A (2010) Primary colon cancer: ESMO Clinical practical guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow up. *Annals of oncology* 21:70-77.
- Lamerz R: CA 19-9: GICA (gastrointestinal cancer antigen).In: Sell S, Totowa, NJ (Hrsg): Serological Cancer Markers. Humana Press, 1992, S. 309-339
- Larsen FO, Pfeiffer P, Nielsen D, Skougaard K, Qvortrup C, Vistisen K, Fromm AL, Jørgensen TL, Bjerregaard JK, Hoegdall E, Jensen BV (2011) Bevacizumab in combination with cetuximab and irinotecan after failure of Cetuximab and irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *Acta Oncol* 50(4):574-577.
- Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, Buc E, Bachet JB, Lecomte T, Rougier P, Lievre A, Landi B, Boige V, Ducreux M, Ychou M, Bibeau F, Bouché O, Reid J, Stone S, Penault-Llorca F (2009) Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 27(35):5924-5930.
- Lewi, H., Blumgart, L. H., Carter, D. C., Gillis, C. R., Hole, D., Ratcliffe, J. G., Wood, C. B. and McArdle, M. C. S (1984) Pre-operative carcino-embryonic antigen and survival in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 71:206–208.
- Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, Ahnen DJ, Provenzale D, Sontag SJ, Schnell TG, Chejfec G, Campbell DR, Kidao J, Bond JH, Nelson DB, Triadafilopoulos G, Ramirez FC, Collins JF, Johnston TK, McQuaid KR, Garewal H, Sampliner RE, Esquivel R, Robertson D (2007) Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 133:1077-1085.
- Lièvre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, Ychou M, Bouché O, Landi B, Louvet C, André T, Bibeau F, Diebold MD, Rougier P, Ducreux M, Tomasic G, Emile JF, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P (2008) KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 26(3):374-379.
- Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, Côté JF, Tomasic G, Penna C, Ducreux M, Rougier P, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P (2006) KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 66(8):3992-3995.
- Lièvre A, Samalin E, Mitry E, Assenat E, Boyer-Gestin C, Lepère C, Bachet JB, Portales F, Vaillant JN, Ychou M, Rougier P (2009) Bevacizumab plus FOLFIRI or FOLFOX in chemotherapy-refractory patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective study. *BMC Cancer* 9:347.
- Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, Siannis F, Bafaloukos D, Kosmidis P, Papadimitriou CA, Murray S (2008) Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 9(10):962-972.
- Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr (2006) ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 24(33):5313-5327.
- Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, Vincenzi B, Salvatore L, Santini D, Masi G, Stasi I, Canestrari E, Rulli E, Floriani I, Bencardino K, Galluccio N, Catalano V, Tonini G, Magnani M, Fontanini G, Basolo F, Falcone A, Graziano F (2009) KRAS codon 61, 146 and BRAF

mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 101(4):715-721.

Mackenzie MJ, Hirte HW, Glenwood G, Jean M, Goel R, Major PP, Miller WH Jr, Panasci L, Lorimer IA, Batist G, Matthews S, Douglas L, Seymour L (2005) A phase II trial of ZD1839 (Iressa) 750 mg per day, an oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 23(2):165-170.

Maestranzi S, Przemioslo R, Mitchell H, Sherwood RA (1998) The effect of benign and malignant liver disease on the tumour markers CA19-9 and CEA. *Ann Clin Biochem* 35:99-103.

Magnani JL, Nilsson B, Brockhaus M, Zopf D, Steplewski Z, Koprowski H, Ginsburg V (1982) A monoclonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated lacto-N-fucopentaose II. *J Biol Chem* 257(23):14365-14369.

Makela JT, Laitinen SD, Kairaluoma MI (1995) Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum* 38:619-626.

Mantel N (1966) Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 50(3):163-170.

Martinez ME, Baron JA, Liebermann DA, Schatzkin, A., Lanza, E., Winawer, S.J (2009) A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnosis after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 136:832-841.

Mathur, P., Smith, J. J., Ramsey, C., Owen, M., Thorpe, A., Karim, S., Burke, C., Ramesh, S. and Dawson, P. M (2003) Comparison of CT and MRI in the pre-operative staging of rectal adenocarcinoma and prediction of circumferential resection margin involvement by MRI. *Colorectal Disease* 5:396-401.

Mayer RJ, Garnick MB, Steele GD Jr, Zamcheck N (1978) Carcinoembryonic antigen (CEA) as a monitor of chemotherapy in dissimulated colorectal cancer. *Cancer* 42:1428-1437.

McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC (1992) Colorectal lung metastases (results of surgical excision). *Ann Thorac Surg* 53:780-786.

McLeod HL, Murray GI (1999) Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 79(2):191-203.

Mitry E, Douillard JY, Van Cutsem E, Cunningham D, Magherini E, Mery-Mignard D, Awad L, Rougier P (2004) Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials. *Ann Oncol* 15(7):1013-1017.

Moore TL, Kupchik HZ, Marcon N, Zamcheck N (1971) Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. *Am J Dig Dis* 16:1-7.

Morales-Gutierrez V, Vegh I, Colina F, Gomez-Camara A, Ignacio, Landa J, Ballesteros D, Carreira PE, Enriquez-De-Salamanca R (1999) Survival of patients with colorectal carcinoma: possible prognostic value of tissular carbohydrate antigen 19.9 determination. *Cancer* 86:1675-1681.

Morita S, Nomura T, Fukushima Y, Morimoto T, Hiraoka N, Shibata N (2004) Does serum CA19-9 play a practical role in the management of patients with colorectal cancer?. *Dis Colon Rectum* 47(2):227-232.

Moriwaki T, Bando H, Takashima A, Yamazaki K, Esaki T, Yamashita K, Fukunaga M, Miyake Y, Katsumata K, Kato S, Satoh T, Ozeki M, Baba E, Yoshida S, Boku N, Hyodo I (2011) Bevacizumab in combination with irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) in patients with metastatic colorectal cancer who were previously treated with oxaliplatin-containing regimens: a multicenter observational cohort study (TCTG 2nd-BV study). *Med Oncol* 29(4):2842-2848.

Moxon D, Raza M, Kenney R, Ewing R, Arozullah A, Mason JB, Carroll RE (2005) Relationship of aging and tobacco use with the development of aberrant crypt foci in a predominantly African-American population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3(3):271-278.

- Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T, Jibiki MA, Nanashima A, Yamaguchi H, Yasutake T, Ayabe H, Arisawa K (2003) Preoperative serum level of CA19-9 predicts recurrence after curative surgery in node-negative colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology* 50(51):696-699.
- Nakayama G, Uehara K, Ishigure K, Yokoyama H, Ishiyama A, Eguchi T, Tsuboi K, Ohashi N, Fujii T, Sugimoto H, Koike M, Fujiwara M, Ando Y, Kodera Y (2012) The efficacy and safety of bevacizumab beyond first progression in patients treated with first-line FOLFOX6 followed by second-line FOLFIRI in advanced colorectal cancer: a multicenter, single-arm, phase II trial (CCOG-0801). *Cancer Chemother Pharmacol* 70(4):575-581
- Ng KC, Law WL, Lee YM, Choi HK, Seto CL, Ho JW (2006) Self-expanding metal stent as a bridge to surgery versus emergency resection for obstructing left-sided colorectal cancer: a case-matched study. *J Gastrointest Surg* 10:798-803.
- Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Köhne CH, Ychou M, Sobrero A, Adam R, Arvidsson D, Carrato A, Georgoulas V, Giuliani F, Glimelius B, Golling M, Gruenberger T, Tabernero J, Wasan H, Poston G; European Colorectal Metastases Treatment Group (2007) Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 43:2037-2045.
- Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D (1996) Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer* 77(7):1254-1262.
- O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, Dickersin GR, Ewing S, Geller S, Kasimian D (1990) The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 98(2):371-379.
- O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Wieand HS (1997) Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 15(1):246-250.
- Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Kawasaki T, Meyerhardt JA, Loda M, Giovannucci EL, Fuchs CS (2009) CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 58(1):90-96.
- Oremek GM, Weis A, Sapoutzis N, Sauer-Eppel H (2003) Diagnostic value of bone and tumour markers in patients with malignant diseases. *Anticancer Res* 23(2A):987-990.
- Park JJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH (2009) Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol* 16(11):3087-3093.
- Paschos KA, Bird N (2008) Current diagnostic and therapeutic approaches for colorectal cancer liver metastasis. *Hippokratia* 12(3):132-138.
- Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van de Velde CJ (2007) The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 246(5):693-701.
- Peeters M, Balfour J, Arnold D (2008) Review article: Panitumumab—a fully human anti-EGFR monoclonal antibody for treatment of metastatic colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 28(3):269-281.
- Pereg D, Lishner M (2008) Bevacizumab treatment for cancer patients with cardiovascular disease: a double edged sword?. *Eur Heart J* 29(19):2325-2326.
- Perrone F, Lampis A, Orsenigo M, Di Bartolomeo M, Gevorgyan A, Losa M, Frattini M, Riva C, Andreola S, Bajetta E, Bertario L, Leo E, Pierotti MA, Pilotti S (2009) PI3KCA/PTEN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 20(1):84-90.

- Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H (2003) Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126(3):732-739.
- Poole C, Gardiner J, Twelves C, Johnston P, Harper P, Cassidy J, Monkhouse J, Banken L, Weidekamm E, Reigner B (2002) Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 49(3):225-234.
- Razis E, Briasoulis E, Vrettou E, Skarlos DV, Papamichael D, Kostopoulos I, Samantas E, Xanthakis I, Bobos M, Galanidi E, Bai M, Gikonti I, Koukouma A, Kafiri G, Papakostas P, Kalogeras KT, Kosmidis P, Fountzilas G (2008) Potential value of PTEN in predicting cetuximab response in colorectal cancer: an exploratory study. *BMC Cancer* 8:234.
- Reichling JJ, Kaplan MM (1988) Clinical use of serum enzymes in liver disease. *Dig Dis Sci* 33(12):1601-1614.
- Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Pahl H, Fateh-Moghadam A (1997) Preoperative serum levels of CEA and CA 19-9 and their prognostic significance in colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 17(4B):2935-2938.
- Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerez R (2000) Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res* 20:5195-5198.
- Reynoso, G (1981) CEA. Basic concepts, clinical application (special issue). *Diagn Med* 19:41-57.
- Riou B, Landais P (1998) Principles of tests of hypotheses in statistics: alpha, beta and P. *Ann Fr Anesth Reanim* 17(9):1168-1180.
- Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2010) Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends, 7. Ausgabe.
- Roncucci L, Stamp D, Medline A (1991) Identification and quantification of aberrant crypt foci and microadenomas in the human colon. *Hum Pathol* 22:287-294.
- RW Burt, DT Bishop, RG Lee, LC Albright and MH Skolnick (1988) Inheritance of colonic adenomatous polyps and colorectal cancer. *Prog Clin Biol Res* 279:189-194.
- S. N. Booth, J. P. G. King, J. C. Leonard, and P. W. Dykes (1973) Serum carcinoembryonic antigen in clinical disorders. *Gut* 14(10):794-799.
- Saif MW, Alexander D, Wicox CM (2005) Serum Alkaline Phosphatase Level as a Prognostic Tool in Colorectal Cancer: A Study of 105 patients. *J Appl Res* 5(1):88-95.
- Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J (2008) Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26(12):2013-9.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL (2000) Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343(13):905-914.
- Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, Hochster HS, Wadler S, Hoff PM, Kemeny NE, Hollywood EM, Gonen M, Quinones M, Morse M, Chen HX (2007) Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 25(29):4557-4561.
- Sargent DJ, Köhne CH, Sanoff HK, Bot BM, Seymour MT, de Gramont A, Porschen R, Saltz LB, Rougier P, Tournigand C, Douillard JY, Stephens RJ, Grothey A, Goldberg RM (2009) Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27(12):1948-1955.

- Sargent DJ (A), Conley BA, Allegra C, Collette L (2005) Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 23(9):2020-2027.
- Sargent DJ (B), Wieand HS, Haller DG, Gray R, Benedetti JK, Buyse M, Labianca R, Seitz JF, O'Callaghan CJ, Francini G, Grothey A, O'Connell M, Catalano PJ, Blanke CD, Kerr D, Green E, Wolmark N, Andre T, Goldberg RM, De Gramont A (2005) Disease-free-survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon Cncer studies:individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 23:8664-8670.
- Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Nichelatti M, Molinari F, De Dosso S, Saletti P, Martini M, Cipani T, Marrapese G, Mazzucchelli L, Lamba S, Veronese S, Frattini M, Bardelli A, Siena S (2009) Multi-determinants analysis of molecular alterations for predicting clinical benefit to EGFR-targeted monoclonal antibodies in colorectal cancer. *PLoS One* 4(10):e7287.
- Sasaki A (a), Kawano K, Inomata M, Shibata K, Matsumoto T, Kitano S (2005) Value of serum carbohydrate antigen 19-9 for predicting extrahepatic metastasis in patients with liver metastasis from colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 52(66):1814-1819.
- Sasaki T (b), Naruyanana M., Fuanasda, A., Sugiyama, H., Takekoshi, T., Baba, Y., Ninomiya, T., Narui, T., Takagi, K., Takahashi, T., Hori, M., Nakamura, K., Haraikawa, M (1977) Plasma carcinoembryonic antigen (CEA) levels of cancer of colon and rectum. *Stomach Intest* 12:253-261.
- Sato H, Usuda N, Kuroda M, Hashimoto S, Maruta M, Maeda K (2010) Significance of serum concentrations of E-selectin and CA19-9 in the prognosis of colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 40(11):1073-1080.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351(17):1731-1740.
- Scaltriti M, Baselga J (2006) The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res* 12(18):5268-5272.
- Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hohenberger W, Stangl R, Schmidt K (2001) Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection?. *Chirurg* 72(5):547-560.
- Schmidt E, Schmidt FW (1984) Diagnosis of icterus. *Dtsch Med Wochenschr* 109(4):139-144.
- Schmiegel W, Pox C, Arnold D, Porschen R, Rödel C, Reinacher-Schick A (2009) Colorectal Carcinoma: The Management of Polyps, (Neo)Adjuvant Therapy, and the Treatment of Metastases. *Dtsch Ärztebl Int* 106:843-848.
- Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rödel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Kopp I, Pox C (2008) Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008. *Z Gastroenterol* 46(8):799-840.
- Schmoll HJ: Kolorektales Karzinom. In: Schmoll HJ, Höffken K und Possinger K (Hrsg): *Kompendium Internistische Onkologie*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1999, S. 941-1039
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Clerc-Renaud P, Ferrero CA, Féraud G, Franck PF, Gella FJ, Hoelzel W, Jørgensen PJ, Kanno T, Kessner A, Klauke R, Kristiansen N, Lessinger JM, Linsinger TP, Misaki H, Panteghini M, Pauwels J, Schimmel HG, Vialle A, Weidemann G, Siekmann L (2002) IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. Part 3. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of lactate dehydrogenase. *Clin Chem Lab Med* 40(6):643-648.
- Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, Smith DB, Shepherd S, Maraveyas A, Ferry DR, Meade AM, Thompson L, Griffiths GO, Parmar MK, Stephens RJ; FOCUS Trial Investigators; National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group (2007), Different strategies of sequential and combination chemotherapy for

patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 370:143–152.

Sidhu R, Rong A, Dahlberg S (2013) Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for survival in chemotherapy and targeted agent metastatic colorectal cancer trials. *Clin Cancer Res* 19(5):969-976.

Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Balfour J, Bardelli A (2009) Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 101(19):1308-1324.

Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M (2004) Hazard ratio in clinical trials., *Antimicrob Agents. Chemother* 48(8):2787-2792.

Staab H. J., Anderer F. A., Brümmendorf T., Stumpf E., Fischer R (1981) Prognostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging. I. Colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 44(5):652–662.

Steinberg J, Erlichman C, Gadalla T, Fine S, Wong A (1992) Prognostic factors in patients with metastatic colorectal cancer receiving 5-fluorouracil and folinic acid. *Eur J Cancer* 28A(11):1817-1820.

Stelzner S, Hellmich G, Koch R, Ludwig K (2005) Factors predicting survival in stage IV colorectal carcinoma patients after palliative treatment: a multivariate analysis. *J Surg Oncol* 89(4):211-218.

Strimpakos AS, Cunningham D, Mikropoulos C, Petkar I, Barbachano Y, Chau I (2010) The impact of carcinoembryonic antigen flare in patients with advanced colorectal cancer receiving first-line chemotherapy. *Ann Oncol* 21(5):1013-1019.

Tappenden P, Jones R, Pailey S, Carroll C (2007) Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technology Assessment* 11(12):1-128.

Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA, Robinson B, Broad A, Ganju V, Ackland SP, Forgeson G, Cunningham D, Saunders MP, Stockler MR, Chua Y, Zalcborg JR, Simes RJ, Price TJ (2010) 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* 28(19):3191-3198.

Tejpar S, Celik I, Schlichting M, Sartorius U, Bokemeyer C, Van Cutsem E (2012) Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 30(29):3570-3577.

Thomas L.: *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.* 6. Auflage. TH-Books, Frankfurt/Main, 2005, S. 38-41, 48, 49, 106-107, 122, 1302-1305, 1319-1323

Thompson R (2010) Preventing cancer: the role of food, nutrition and physical activity. *J. Fam Health Care* 20(3):100-102.

Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groeningen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Börger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O, Punt CJ (2009) Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360(6):563-572.

Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, Cats A, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, Mol L, Antonini NF, Punt CJ (2008) A randomized phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity. *Ann Oncol* 19(4):734-738.

Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, André T, Tabah-Fisch I, de

- Gramont A (2006) 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* 24:394-400.
- Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A (2004) FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22(2):229-237.
- Tsutsumi S, Ishibashi K, Uchida N, Ojima H, Hosouchi Y, Yashuda N, Kigure W, Yamauchi S, Asao T, Ishida H, Kuwano H (2012) Phase II Trial of Chemotherapy plus Bevacizumab as Second-Line Therapy for Patients with Metastatic Colorectal Cancer That Progressed on Bevacizumab with Chemotherapy: The Gunma Clinical Oncology Group (GCOG) trial 001 SILK Study. *Oncology*. 83(3):151-157.
- UICC: TNM Classification of Malignant Tumours. In: Sobin LH, Wittekind C (Hrsg): TNM Classification of Malignant Tumours. John Wiley & Sons, New York, 2002; 6th Edition
- U.S. Preventive Services Task Force (2008) Screening for colorectal cancer: U:S: Preventive Service Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 149:627-637.
- Vallböhmer D, Zhang W, Gordon M, Yang DY, Yun J, Press OA, Rhodes KE, Sherrod AE, Iqbal S, Danenberg KD, Groshen S, Lenz HJ (2005) Molecular determinants of cetuximab efficacy. *J Clin Oncol* 23(15):3536-3544.
- Van Cutsem E, Dicato M, Arber N, Berlin J, Cervantes A, Ciardiello F, De Gramont A, Diaz-Rubio E, Ducreux M, Geva R, Glimelius B, Glynn Jones R, Grothey A, Gruenberger T, Haller D, Haustermans K, Labianca R, Lenz HJ, Minsky B, Nordlinger B, Ohtsu A, Pavlidis N, Rougier P, Schmiegel W, Van de Velde C, Schmoll HJ, Sobrero A, Tabernero J (2010) Molecular markers and biological targeted therapies in metastatic colorectal cancer: expert opinion and recommendations derived from the 11th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2009. *Ann Oncol* 21 Suppl 6:1-10.
- Van Cutsem E (a), Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P (2009) Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 360(14):1408-1417.
- Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, Ychou M, Rougier P (2006) Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 42 (14):2212-2221.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zubel A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F (2011) Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 29(15):2011-2019.
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG (2007) Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25(13):1658-1664.
- Van Cutsem E (b), Rivera F, Berry S, Kretschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, Mazier MA, Canon JL, Georgoulas V, Peeters M, Bridgewater J, Cunningham D (2009) Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann. Oncol* 20:1842-1847.
- von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP (2007) The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 50:839-855.

- Vibert E, Bretagnol F, Alves A, Pocard M, Valleur P, Panis Y (2007) Multivariate analysis of predictive factors for early postoperative death after colorectal surgery in patients with colorectal cancer and synchronous unresectable liver metastases. *Dis Colon Rectum* 50(11):1776-1782.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL (1988) Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319(9):525-532.
- Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK, Oettgen HF (1978) Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 299(9):448-451.
- Wang WS, Lin JK, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Yen CC, Lin TC, Jiang JK, Yang SH, Wang HS, Chen PM (2002) CA19-9 as the most significant prognostic indicator of metastatic colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 49(43):160-164.
- Wang WS, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Lin TC, Jiang JK, Yang SH, Yen CC, Wang HS, Lin JK (2000) Factors predictive of survival in patients with node-positive colorectal cancer in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 47(36):1590-1594.
- Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Yen CC, Chen WS, Jiang JK, Yang SH, Wang HS, Chen PM (2001) Carcinoembryonic antigen in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 16(2):96-101.
- Ward U, Primrose JN, Finan PJ, Perren TJ, Selby P, Purves DA, Cooper EH (1993) The use of tumour markers CEA, CA-195 and CA-242 in evaluating the response to chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 67(5):1132-1135.
- Watne AL (1997) Colon polyps. *J Surg Oncol* 66:207-214.
- Wiggers T, Arends JW, Volovics A (1988) Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 31(1):33-41.
- Wilson AP, Van Dalen A, Sibley PE, Kasper LA, Durham AP, el Shami AS (1999) Multicentre tumour marker reference range study. *Anticancer Res* 19(4A):2749-2752.
- Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Wolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C; Gastrointestinal Consortium Panel (2003) Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale- update based on new evidence. *Gastroenterology* 124:544-560.
- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, Ackroyd F, Shike M, Kurtz RC, Hornsby-Lewis L, Gerdes H, Stewart ET, National Polyp Study Workgroup (1993) Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The national Polyp study Workgroup. *N Eng J Med* 329:1977-1981.
- WCRF-AICR World cancer research fund and American Institute for cancer research (2007) Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective, Washington D.C.
- Wu XZ, Ma F, Wang XL (2010) Serological diagnostic factors for liver metastasis in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 16(32):4084-4092.
- Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, Wang P, Davis CG (2001) Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancertherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 38(1):17-23.
- Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, Wang P, Davis CG, Jakobovits A (1999) Eradication of established tumors by a fully human monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor without concomitant chemotherapy. *Cancer Res* 59(6):1236-1243.
- Yarden Y, Sliwkowski MX (2001) Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:127-137.

Yuste AL, Aparicio J, Segura A, López-Tendero P, Gironés R, Pérez-Fidalgo JA, Díaz R, Calderero V (2003) Analysis of clinical prognostic factors for survival and time to progression in patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2(4):231-234.

Zamcheck N (1981) The expanding field of colorectal cancer markers CEA, the prototype. *Cancer Bull* 33:141-151.

Zhao XW, Jiang B, Han CZ, Jing JX (2005) Detection and clinical study of serum tumor markers in patients with colorectal cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 27(5):286.

Ziegler A., Lange S., Bender R (2007) Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 132:e42–e44.

8 Thesen

1. Ziel dieser Arbeit war die Evaluation prädiktiver und prognostischer Faktoren für das Überleben (ÜL) und das progressionsfreie Überleben (PFS) beim metastasierten kolorektalen Karzinom unter Bevazizumab (Bev) und/oder Cetuximab (Cet) - Therapie
2. Keine der untersuchten Variablen zeigte sich prädiktiv für die Wirksamkeit von Bev und/oder Cet.
3. Keine Prognosefaktoren für das ÜL oder PFS waren Alter, Geschlecht sowie das prätherapeutische Carcinoembryonale Antigen (CEA).
4. Die prätherapeutische Laktatdehydrogenase (LDH) \leq vs. $> 5 \mu\text{mol/l*s}$ zeigte sich in univariater Analyse prognostisch für das ÜL (medianes ÜL: 22,4 vs. 12,7 Monate), konnte multivariat jedoch nicht bestätigt werden.
5. Die prätherapeutische alkalische Phosphatase (AP) \leq vs. $> 2 \times$ upper normal limit (UNL) ist zur Prognose des ÜL geeignet.
Patienten mit einer prätherapeutischen AP $\leq 2 \times \text{UNL}$ haben hierbei eine bessere Prognose als Patienten mit AP $> 2 \times \text{UNL}$ (medianes ÜL 16,6 vs. 12,7 Monate).
6. Das prätherapeutische Carbohydrate Antigen (CA 19 – 9) \leq vs. $> 37 \text{ ng/ml}$ ist zur Prognose des ÜL und des PFS geeignet.
Patienten mit einem prätherapeutischen CA 19 - 9 $\leq 37 \text{ ng/ml}$ haben hierbei eine bessere Prognose als Patienten mit CA 19 - 9 $> 37 \text{ ng/ml}$ (medianes ÜL > 28 Monate vs. 14,1 Monate; medianes PFS 6,7 vs. 3,7 Monate).
7. Patienten mit Cet als ersten monoklonalen Antikörper (mAb) zeigten ein 3 Monate kürzeres PFS als Patienten mit Bev als ersten mAb, medianes PFS 3,4 vs. 6,4 Monate ($p = 0,003$).
8. Eine fehlende KRAS-Testung vor Cet-Therapie könnte die Ergebnisse bezüglich Cet maßgeblich verzerrt haben.
9. Eine prospektive Überprüfung aller Ergebnisse ist wünschenswert.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Annemarie Cierpinski, geb. Günther

Geburtstag	11.03.1983
Geburtsort	Halle/Saale
Anschrift	Georg-Cantor-Straße 38, 06108 Halle

Schullaufbahn

1989 – 1993	Grundschule „Lutherschule“ in Halle
1993 – 2002	Elisabeth-Gymnasium Halle
	Abiturnote: 1,0

Studium

Seit 10/2002	Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg
09/2004	Physikum, Note: 2,6
09/2005 – 02/2006	Studium an der Universidad de Salamanca, Spanien
11/2008	Approbation, Note: 2,0

Famulatur

Orthopädie	Gemeinschaftspraxis Dres. Thoma & Wuthe, Halle (2005)
Orthopädie	Klinik für Orthopädie UKH (2006)
Innere Medizin	Zentrale Notaufnahme UKH (2006)

Praktisches Jahr

Innere Medizin	Krankenhaus St. Elisabeth u. St. Barbara, Halle (2007)
Anästhesiologie	Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin UKH (2007/2008)
Chirurgie	Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannstrost, Halle (2008)

Beruflicher Werdegang

01/2009 – 05/2011	Ärztin am Universitätsklinikum Halle (Saale)
01/2009 – 09/2010	Klinik für Innere Medizin IV, davon 12 Monate Zentrale Notaufnahme (Rotation)
10/2010 – 01/2011	Klinik für Innere Medizin I, davon 1 Monat Abteilung Ultraschall (Rotation)
02/2011 – 05/2011	Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, UKH
06/2011 – 11/2011	Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie, Elisabeth-Krankenhaus Halle
12/2011 – 03/2012	Klinik für Pädiatrie, Elisabeth-Krankenhaus Halle
04/2012 – 07/2012	RehaFlex Halle

08/2012 – 07/2013	Praxis für Allgemeinmedizin Dipl.-med. K. Stohr Halle
08/2013 – 01/2014	Praxis für Allgemeinmedizin Dr.med. B. Maßel Staßfurt
05.03.2014	Fachärztin für Allgemeinmedizin
06/2014 – 05/2015	Angestellte Fachärztin für Allgemeinmedizin bei Dipl.- med. K. Stohr Halle

Kenntnisse

Sprachen	Englisch, Spanisch, Französisch, Latein
----------	-----------------------------------------

Interessen

1998 – 2001	ehrenamtliche Kinder- und Jugendbetreuung im Bistum Magdeburg mit Leitung der Kinder- und Familien-Freizeiten in Rossbach
03/2002 – 09/2002	Arbeitsaufenthalt in England
Seit 10/2003	Mitglied im Universitätschor „Johann-Friedrich-Reichardt“

Halle, den 08.06.2015

Annemarie Cierpinski, geb. Günther

10 **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet (Amtsblatt der MLU Nr. 5, 02.07.09).

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle (Saale), 08.06.2015

Annemarie Cierpinski, geb. Günther

11 **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich erkläre hiermit, dass ich keinen früheren Promotionsversuch unternommen habe.

12 Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Professor Dr. med. C. Müller-Tidow für die Übernahme der Betreuung meiner Doktorarbeit und seine hervorragende Unterstützung auf der „Zielgeraden“ sowie sein großes Interesse am Fortgang dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. M. Girndt möchte ich für die Unterstützung bei der Suche nach einem neuen Betreuer danken.

Herrn Prof Dr. med. H.J. Schmoll und Herrn Prof. Dr. med. D. Arnold sei gedankt für die Überlassung des interessanten Themas und deren Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung der Posterpräsentationen.

André danke ich für seine Unterstützung, Beratung sowie seine praktische Hilfe in allen IT-Angelegenheiten.

Sophie und Annabelle sei herzlichst gedankt für ihre unerschöpfliche Lese- und Korrekturbereitschaft, sowie die seelisch moralische Unterstützung, die ich während des gesamten Zeitraumes immer wieder erhielt.

Bob danke ich sehr, für die Unterstützung auf den letzten Metern. Aber auch dafür, dass er mich immer wieder zur Beharrlichkeit ermahnt hat und mir Mut gemacht hat, als ich kurz vor dem Aufgeben war.

Und *last but not least* gilt der Dank meinen Eltern, ohne ihr liebevolles Drängen und ihre Unterstützung in so unendlich vielen Bereichen würde meine Doktorarbeit nicht jetzt und hier in dieser Form existieren.