

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie
(Prof. Dr. med. Michael Ghadimi)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Wiederholte Anti-CEA-Radioimmuntherapie
mit ¹³¹I-Labetuzumab
nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen -
Ergebnisse einer monozentrischen Phase I/II-Studie**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität Göttingen

vorgelegt von

Martin Walter Niessner

aus

Jena

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent/in: Prof. Dr. med. T. Liersch

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. D. Haase

Drittreferent/in: Prof. Dr. hum. biol. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 21.03.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel
„Wiederholte Anti-CEA-Radioimmuntherapie mit ¹³¹I-Labetuzumab
nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen – Ergebnisse einer
monozentrischen Phase I/II-Studie“
eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir
angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Publikationsliste	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 <i>Klinischer Hintergrund</i>	2
1.1.1 Kolon-/Rektumkarzinom (KRK): Inzidenz und Mortalität.....	2
1.1.2 KRK: Tumorstadien und histopathologisch erhobene Parameter	3
1.2 <i>KRK: Tumorstadien-adaptierte Behandlungsstrategien</i>	5
1.3 <i>KRK: Rezidive und Lebermetastasen - Diagnostik und Therapie</i>	9
1.3.1 KRK: Lebermetastasen - spezielle Untersuchungsverfahren	12
1.3.2 KRK: Lebermetastasen - chirurgische Vorgehensweise in und außerhalb inter-/multidisziplinärer Therapie-Konzepte	13
1.3.3 KRK: Lebermetastasen - postoperative Behandlungsansätze	14
1.3.4 KRK: Lebermetastasen - von der Idee zur zielgerichteten Anti-CEA- RAIT	16
1.3.5 KRK: Lebermetastasen - Antikörper-basierte Therapiestrategien – von Vorarbeiten zur Anti-CEA-RAIT.....	17
1.4 <i>Zielsetzung und Fragestellung</i>	23
2 Patienten, Material und Methoden	25
2.1 <i>Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien</i>	26
2.2 <i>Klinischer Prognose-Score bei Patienten mit LM-KRK</i>	30
2.3 <i>KRK: Spezifische Antikörper, radioaktive Markierung, Dosimetrie und Nachbeobachtung</i>	32
2.3.1 Anti-CEA-spezifischer Antikörper - Labetuzumab	32
2.3.2 Radionuklide für die Radioimmuntherapie.....	34
2.3.3 Jodierung der moAk mit ¹³¹ Iod	35
2.3.4 Dosierung und Applikation von ¹³¹I-Labetuzumab	35
2.3.5 Dosimetrie.....	36
2.3.6 Kontroll-Untersuchungen (Monitoring) nach RAIT-Applikation	37
2.4 <i>Statistik - Definition onkologischer Parameter</i>	37
2.4.1 Statistische Analysen	37

2.4.2 Onkologische Tumor-Parameter - Definitionen	38
2.4.3 Onkologische Outcome-Parameter.....	39
3 ERGEBNISSE.....	43
3.1 Patienteneigenschaften - Patientenkohorten	43
3.2 Chirurgisches Vorgehen bei den RAIT-Patienten	43
3.3 Akute Toxizität unter und nach RAIT-Applikation.....	47
3.3.1 Akute Toxizität unter RAIT: Hämoglobin-Werte	48
3.3.2 Akute Toxizität unter RAIT: Leukozyten-Werte	52
3.3.3 Akute Toxizität nach RAIT: Thrombozyten-Werte	56
3.4 Hämatologische Toxizität (in NCI-CTC-Graden) und applizierte RAIT-Dosis	60
3.4.1 Korrelation: Hämatotoxizitätsgrade, Hämoglobin-Werte, applizierte Aktivität von ¹³¹ I-Labetuzumab.....	63
3.4.2 Korrelation: Hämatotoxizitätsgrade, Leukozyten-Werte, applizierte Aktivität von ¹³¹ I-Labetuzumab.....	65
3.4.3 Korrelation: Hämatotoxizitätsgrade, Thrombozyten-Werte, applizierte Aktivität von ¹³¹ I-Labetuzumab.....	66
3.5 Spät-Toxizitäten nach RAIT mit ¹³¹ I-Labetuzumab	68
3.6 KRK-Rezidive nach RAIT.....	72
3.7 KRK: Wirksamkeit der RAIT – TTP, OS, CSS	72
4 Diskussion	80
5 Zusammenfassung	93
6 Anhang	99
7 Literaturverzeichnis.....	108

Publikationsliste

Inhalte dieser Dissertation wurden bereits teilweise publiziert:

Originalarbeiten

Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M, Goralczyk A, Meller J, Langer C, Ghadimi BM, Becker H, Lorf T (2009): Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation towards curing patients with extended bilobular colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis* 24 (4), 409-418

Homayounfar K, Liersch T, Niessner M, Meller J, Lorf T, Becker H, Ghadimi BM (2011): Multimodal treatment options for bilobar colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg* 395 (6), 633-641

Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, Sprenger T, Beissbarth T, Lorf T, Niessner M, Sahlmann CO, Meller J, Becker H et al. (2012): Bilobar spreading of colorectal liver metastases does not significantly affect survival after R0 resection in the era of interdisciplinary multimodal treatment. *Int J Colorectal* 27 (10), 1359-1367

Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, Sprenger T, Lorf T, Niessner M, Sahlmann CO, Meller J, Liersch T, Ghadimi BM (2013): Metastatic recurrence after complete resection of colorectal liver metastases: impact of surgery and chemotherapy on survival. *Int J Colorectal Dis* 28 (7), 1009-1017

Sahlmann CO, Homayounfar K, Niessner M, Dyczkowski J, Conradi LC, Bräulke F, Meller B, Beißbarth T, Ghadimi BM, Meller J et al. (2017): Repeated adjuvant anti-CEA radioimmunotherapy after resection of colorectal liver metastases: Safety, feasibility, and long-term efficacy results of a prospective phase 2 study. *Cancer* 123 (4), 638-649

Kongressbeiträge/-Abstracts/-Poster

Liersch T, Meller J, Sahlmann CO, Langer C, Ghadimi BM, Becker H, Goldenberg DM (2009): Efficacy of repeated anti-CEA-radioimmunotherapy (RAIT) with 131Iodine(I)-Labetuzumab (phase II study) in patients with colorectal cancer (CRC) after salvage resection of multiple liver metastases (CRC-LM).

Gastrointestinal Cancers Symposium: Science and Multidisciplinary Management of GI Malignancies, Proceedings GI ASCO, 2009, San Francisco, CA/USA, p289, abstract 459

Homayounfar K, Sahlmann CO, Niessner M, Meller J, Conradi LC, Dyczkowski J, Beißbarth T, Ghadimi M, Becker H, Goldenberg DM, Liersch T: Repeated anti-CEA-radioimmunotherapy (RIT) with 131Iodine-labetuzumab after resection of colorectal liver metastases (CLM): Long-term results of a prospective phase II study. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2015, San Francisco, CA/USA 2015, J Clin Oncol 33 (3 Suppl), abstract 719

Homayounfar K, Sahlmann CO, Niessner M, Dyczkowski J, Conradi LC, Bräulke F, Beißbarth T, Meller B, Ghadimi BM, Meller J, Goldenberg DM, Liersch T (2015): Phase II Studie mit wiederholter anti-CEA-Radioimmuntherapie (RIT) mit 131I-Labetuzumab nach kompletter Resektion kolorektaler Lebermetastasen: Langzeitsicherheit und –überleben. Z Gastroenterol 2015; 53, KG189

Liersch T, Langer C, Sahlmann CO, Niessner M, Homayounfar K, Ghadimi BM, Becker H, Goldenberg DM, Meller J: Wiederholte 2x Anti-CEA-Radioimmuntherapie mit 131I-Labetuzumab (Phase-II Studie) verlängert das progressionsfreie Überleben (PFS) nach R0-Resektion kolorektaler Lebermetastasen (CRC-LM). In: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (Hrsg.): 126. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie in Berlin; German Medical Science GMS Publishing House, Düsseldorf 2009, abstract 09dgch11488

Homayounfar K, Liersch T, Sprenger T, Niessner M, Ghadimi BM, Lorf T, Becker H: Bilobäre kolorektale Lebermetastasen: Sind extensive Leberresektionen innerhalb multimodaler Behandlungskonzepte gerechtfertigt? In: Deutsche Gesellschaft für

Chirurgie (Hrsg.): 127. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie in Berlin; German Medical Science GMS Publishing House, Düsseldorf 2010, abstract 10dgch281

Homayounfar K, Liersch T, Niessner M, Becker H, Langer C. Kolorektale Lebermetastasen: hat der Zeitpunkt des Auftretens eine Bedeutung für das onkologische Konzept und die Prognose? 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Berlin 2008; Z Gastroenterol 9 (46), P282

Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, Sprenger T, Niessner M, Lorf T, Becker H, Ghadimi BM, Liersch T: Potential of surgery and chemotherapy in patients with second metastatic recurrence after R0-resection of colorectal liver metastases. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2012, San Francisco, CA/USA 2012, J Clin Oncol 30 (4 Suppl), abstract 644

Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, Sprenger T, Lorf T, Niessner M, Sahlmann CO, Meller J, Liersch T, Ghadimi M: Rezidivmetastasen nach R0-Resektion kolorektaler Lebermetastasen: Bedeutung von erneuter Resektion und Chemotherapie für das Überleben. In: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (Hrsg.): 130. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie in München 2013; German Medical Science GMS Publishing House, Düsseldorf 2013, abstract 13dgch480

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
ADC	Antibody-Drug-Conjugate (Antikörper-Medikament-Konjugat)
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (antikörperabhängige zellvermittelte Toxizität)
AFC	Association Française de Chirurgie
Ak	Antikörper
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AML	Akute Myeloische Leukämie
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
BSC	Best Supportive Care (bestmögliche unterstützende Behandlungsmaßnahmen)
c	clinical (klinisch), in Kombination mit Tumor-Klassifikation
CAO	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CEACAM	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule
CDR	Complimentary Determining Regions
CME	Complete Mesocolic Excision (kompletten mesokolischen Exzision)
CRF	Clinical Report Form
CRM	Circumferential Resection Margin (Zirkumferentieller Resektionsrand)
CRS	Clinical Risk Score
CSS	Cancer-Specific Survival
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
DFS	Disease-Free Survival (krankheitsfreies Überleben)
ED	Erstdiagnose
EGF	Epidermal Growth Factor (epidermaler Wachstumsfaktor)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)
Ek	Erythrozytenkonzentrat
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G	Grading

G-CSF	Granulocyte-Colony-Stimulating-Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
GI	gastrointestinal
GRCSG	German Rectal Cancer Study Group (Deutsche Rektumkarzinom-Studiengruppe)
FFCD	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive
FDA	Food and Drug Administration (<i>Behörde für Lebens- und Arzneimittel, USA</i>)
FDG-PET	18-Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissionstomographie
FM	Fernmetastasen
FOLFIRI	Folinsäure, Fluoruracil (5-FU), Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure, Fluoruracil (5-FU), Oxaliplatin
HämTox	hämatologische Toxizität
Hb	Hämoglobin
HEP	Hepar, Leber
hmoAk	humanisierter monoklonaler Antikörper
HRS-MDS	High-Risk-Secondary- Myelodysplastic Syndrome (Hoch-Risiko-Sekundäres Myelodysplastisches Syndrom)
¹³¹ I	¹³¹ Iod
IPSS	International Prognostic Scoring System
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System
IIT	Investigator Initiated Trial
KOF	Körperoberfläche
KM	Kontrastmittel
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
KRK	Kolon- und/oder Rektumkarzinom, synonym als kolorektales Karzinom zusammengefasst
L	Lymphgefäß
LFU	Loss to Follow-up
LL	Leberlappen
Lk	Lymphknoten
LM	Lebermetastase(n)
LR	Lokoregionäres Rezidiv
¹⁷⁷ Lu	¹⁷⁷ Lutetium

MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mKRK	metastasiertes Kolon- und/oder Rektumkarzinom
moAk	monoklonaler Antikörper
MRD	<i>Minimal Residual Disease</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MTD	Maximal tolerierte Dosis
NA	nicht angegeben
NCA-2	<i>Non-specific Cross-reacting Antigen 2</i>
NCI-CTC	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria
ND	not done (nicht durchgeführt)
NR	<i>not reached</i> (nicht erreicht)
OP	Operation
OS	<i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben)
p	pathologisch; steht für (histo-)pathologische Beurteilung eines Tumorresektats; relevant für Tumor-Klassifikation
Per	Peritoneum
PFS	<i>Progression-Free Survival</i>
Pn	Perineuralscheideninfiltration
PNAT	<i>potentiell nicht-adjuvante Therapiesituation</i>
PUL	Pulmo, Lunge
R	Residualstatus
RAIT	Radio-Immuntherapie
RAS	<i>Rat Sarcoma</i>
RCT	Radiochemotherapie
RCMD	<i>Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia</i>
RT	Radiotherapie
sAML	sekundäre Akute Myeloische Leukämie
Stud.-Nr.	Studienteilnehmer-Nummer
TAG	Tod durch andere Gründe
TAT	tatsächlich adjuvante Therapiesituation
Tk	Thrombozytenkonzentrate
TKRK	Tod durch KRK
TME	<i>Total Mesorectal Excision</i> (Totale Mesorektale Exzision)

TNM	Klassifikationssystem maligner Tumore: T = Tumorgröße/Tumorinfiltrationstiefe, N = Nodalstatus, M = Metastasierung
TRG	<i>Tumor Regression Grading</i> (Tumorregressionsgrad)
TTF	<i>Time to Treatment Failure</i>
TTP	<i>Time to Progression</i>
TTR	<i>Time to Recurrence</i> (Zeit bis zum Wiederauftreten des Tumors)
u	endosonographische Einschätzung, in Kombination mit Tumor-Klassifikation
UICC	U nion I nternationale C ontre le C ancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs)
UMG	U niversitäts m edizin G öttingen
V	V eneninvasion
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (gefäßspezifischer epidermaler Wachstumsfaktor)
WAS	<i>Wait and See</i>
WHO	W orld H ealth O rganization (Weltgesundheitsorganisation)
⁹⁰Y	⁹⁰ Y ttrium
y	neoadjuvant, in Kombination mit Tumor-Klassifikation

1 Einleitung

In der vorliegenden Dissertation werden erstmals die Gesamtergebnisse der prospektiven Phase-I/II-Studie *„Repeated adjuvant anti-CEA radioimmunotherapy after resection of colorectal liver metastases: Safety, feasibility, and long-term efficacy results of a prospective phase 2 study“* (Studienleitung: Prof. Dr. med. T. Liersch, Prof. Dr. med. J. Meller, PD Dr. med. C.-O. Sahlmann) zur zweimaligen, intravenösen Applikation von ¹³¹Jod-**Labetuzumab** (im weiteren Text wird die internationale Schreibweise ¹³¹I-**Labetuzumab** verwendet) bei Patienten mit einem metastasierten **Kolon- und/oder Rektumkarzinom (KRK**, verallgemeinernd auch kolorektale Karzinome genannt) nach potentiell kurativer Lebermetastasen-Resektion dargestellt.

Diese gegen das **Carcinoembryonale Antigen (CEA)** gerichtete **Radio-Immuntherapie-Studie (RAIT-Studie)** ist im Zeitraum von 2005 bis 2010 von der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie (ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. H. Becker, aktueller Direktor: Prof. Dr. med. M. Ghadimi) und der Abteilung Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. med. J. Meller) an der **Universitätsmedizin Göttingen (UMG)** der Georg-August-Universität Göttingen durchgeführt worden. Insgesamt wurden 63 Patienten in die RAIT-Studie aufgenommen, interdisziplinär multimodal behandelt und über einen Zeitraum von 54 Monaten (im Median) nachbeobachtet. In Fachjournalen und bei internationalen sowie nationalen Wissenschaftssymposien wurden bereits Teilergebnisse dieser weltweit einzigartigen Anti-CEA-Studie zur KRK-Therapie veröffentlicht (siehe Publikationsliste).

Die vorliegende Dissertation fasst erstmals sämtliche klinisch relevanten Befunde einschließlich Patienten-spezifischer bzw. Therapie-assoziiertes Ergebnisse aus der strukturierten Langzeit-Nachbeobachtung zusammen (z. B. primäre/sekundäre Endpunkte, Auftreten von Spättoxizitäten und Sekundärmalignomen). Zudem werden die RAIT-Studienergebnisse im Kontext derzeitiger Behandlungsstrategien bei Patienten mit einem hepatisch metastasierten KRK diskutiert (wie z. B. mit der CELIM-I-Studie (Folprecht et al. 2010; Folprecht et al. 2014).

Die vorliegende Arbeit veranschaulicht einen jahrelangen Entwicklungs- und Therapieprozess in der zielgerichteten Behandlung von initial als palliativ eingeschätzten KRK-Patienten anhand einer klinischen Studie.

Abschließend wird die aktuelle Versorgungssituation von KRK-Patienten in Deutschland (Pox et al. 2013; Brenner et al. 2017) mit der Versorgungssituation zum Zeitpunkt des RAIT-Studienstarts im Jahr 2005 verglichen und der Versuch einer Bewertung aus klinisch-therapeutischer Sicht unternommen.

Im nachfolgenden Text erfolgt keine genderspezifische Unterscheidung; falls von „Patienten“ geschrieben wird, so sind stets beide Geschlechter gleichbedeutend gemeint.

1.1 Klinischer Hintergrund

1.1.1 Kolon-/Rektumkarzinom (KRK): Inzidenz und Mortalität

Zum Zeitpunkt des Beginns der RAIT-Studie (ab 2005) stellen Kolon- und Rektumkarzinome (**KRK**) in den Vereinigten Staaten von Amerika und in Mitteleuropa die dritthäufigste Todesursache aller Malignomerkrankungen nach Lungen- und Brustkrebs bei Frauen sowie Lungen- und Prostatakrebs bei Männern dar (Jemal et al. 2004). Weltweit wird zu dieser Zeit bei über einer Millionen Menschen pro Jahr ein KRK diagnostiziert (Ferlay et al. 2004), und das Lebenszeit-Erkrankungsrisiko liegt in der westlichen Welt bei über 6 % (Husmann et al. 2010). Im Jahr 2005 beträgt das mittlere KRK-Erkrankungsalter bei Männern 69 Jahre und bei Frauen 76 Jahre (Husmann et al. 2010); gut vergleichbar mit den Daten aus der aktuellsten Erhebung aus dem Jahr 2012 (Kaatsch et al. 2012) mit einem Erkrankungsalter von 72 Jahren bei Männern bzw. 75 Jahren bei Frauen. Demzufolge werden KRK-Erkrankungen weiterhin zu den sogenannten Alterskreberkrankungen in Deutschland gezählt - ungeachtet des demographischen Wandels (u. a. ausgelöst durch anhaltend geringe Geburtenraten, steigende Single-Haushalte, Migration) und der bekannten Überalterung der Gesellschaft (längere Lebenserwartung, längere Arbeitsfähigkeit/-tätigkeit).

Unter der Beobachtung, dass innerhalb der letzten 20 Jahre auch zunehmend jüngere, mitten im Berufsleben stehende Menschen von der Diagnose KRK (ICD-10: C18 bis C20) betroffen sind, lassen sich bereits seit Jahren langfristige, tiefgreifend negative gesundheitspolitische und sozioökonomische Folgen absehen (Steele und Ravikumar 1989; Ekberg et al. 1986).

Während der RAIT-Studien-Rekrutierungsphase beträgt die Zahl der KRK-Neuerkrankungen (Inzidenz) in Deutschland 62 420 Patienten pro Jahr; die Rate an KRK-bedingten Todesfällen (Mortalität) liegt bei über 26 000 Fällen pro Jahr (Husmann et al. 2010). Damit stellt das KRK die zweithäufigste malignombedingte Todesursache in Deutschland dar, und im europäischen Ländervergleich nimmt Deutschland mittlerweile aufgrund einer zunehmenden KRK-Inzidenz eine wenig erfreuliche Spitzenstellung ein.

1.1.2 KRK: Tumorstadien und histopathologisch erhobene Parameter

Kolon- und Rektumkarzinome werden in Deutschland üblicherweise nach den Ergebnissen der Eingangs- und Umfelduntersuchungen (*Staging*) sowie S3-Leitlinien-basiert, unter Einbeziehung eines inter-/multidisziplinären Tumorboard-Votums, behandelt (Schmiegel et al. 2005; Pox et al. 2013).

Anhand der Stagingergebnisse erfolgt vor Planung und Einleitung einer adäquaten Therapie die klinische (**c: clinical**) Einschätzung des Tumorstadiums: Auf Basis des **TNM**-Systems (Classification of Malignant Tumours; Sobin et al. 2010), die den jeweiligen **T**-Status (Tumorgrößen-/Tumor-Infiltrationstiefen-Status), den **N**- (Lymphknoten-) und **M**-Status (Fernmetastasen-Status) des Primärkarzinoms zusammenfasst (Tabelle 1), wird eine Einteilung in das jeweilige prätherapeutische **UICC**-Stadium (**U**nion **I**nternationale **C**ontre le **C**ancer) vorgenommen (Tabelle 2). Posttherapeutisch resultiert bei KRK die prognostisch relevante **(y)pUICC**-Stadieneinteilung aus den histopathologischen Befunden (**p: pathologisch**) nach Tumorresektion bzw. nach präoperativer (**y: neoadjuvanter**), multimodaler Systemtherapie (z. B. Radio-, Radio/Chemo- oder alleinige Chemotherapie +/- Antikörpereinsatz) (Sobin et al. 2010).

TNM Klassifikation	
T – Primärtumor	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis /T1	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch Muscularis propria: in Subserosa oder perikolisches / perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
T4a	Perforation ins viszerale Peritoneum
T4b	Tumorfiltration in andere Organe oder Strukturen
N - Regionale Lymphknoten	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
N1a	Metastase in 1 regionärem Lymphknoten
N1b	Metastasen in 2 bis 3 regionären Lymphknoten
N1c	Satellitenmetastasen im Fettgewebe der Subserosa oder im perikolisches/perirektales Gewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4 bis 6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastasen auf ein Organ beschränkt (z. B. Leber, Lunge, Ovar)
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

Tabelle 1: Tumorklassifikation nach TNM-System

T: der T-Status gibt die Tumorgöße bzw. die Tumor-Infiltrationstiefe an; der N-Status weist auf eine Karzinominfiltration in lokoregionären Lymphknoten (**Lk**; also Lk-Metastasen) oder auf Satellitenmetastasen ohne regionäre Lk-Metastasen hin; der M-Status beschreibt Fernmetastasen (mit Angabe des betroffenen Organs) des Primärkarzinoms (nach Wittekind und Meyer 2013).

UICC	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II a	T3	N0	M0
Stadium II b	T4a	N0	M0
Stadium II c	T4b	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1, N2	M0
Stadium III a	T1, T2	N1a	M0
	T1	N2a	M0
Stadium III b	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stadium III c	T4a	N2a	M0
	T3, T4b	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IV a	Jedes T	Jedes N	M1a

Tabelle 2: Stadieneinteilung KRK nach UICC (nach Wittekind und Meyer 2013)

Im Rahmen der histopathologischen Resektat-Begutachtung wird auch der Residualstatus (**R**) nach onkologischer Tumorresektion festgelegt:

- Ein R0-Status besagt, dass am Schnitttrand des Resektatgewebes lichtmikroskopisch keinerlei Karzinomzellen nachweisbar sind. Zusätzlich erfolgt die Angabe des Karzinomzell-freien Resektionsrandsaumes in mm (R0-wide: ≥ 1 mm).

- ein R1-Status liegt vor, wenn lichtmikroskopisch Karzinomzellen am Schnitttrand nachweisbar sind; dabei wird z. B. beim Rektumkarzinom der **zirkumferentielle Resektionsrand (CRM: circumferential resection margin)** bei einem tumorzellfreien Randsaum von < 1 mm als CRM+-Resektionsstatus (formal R0-close) gewertet. Dieser Befund wird in manchen Publikationen auch formal inkorrekt als R1-Situation angesehen.
- ein R2-Status bedeutet, dass bereits makroskopisch Karzinomgewebe am Schnitttrand sichtbar oder *in situ* verblieben ist.

Entgegen dem üblichen Sprachgebrauch in der klinisch-onkologischen Routineversorgung wird in der vorliegenden Dissertation der histopathologisch determinierte Residualstatus NICHT mit dem chirurgischen Resektionsstatus gleichgesetzt, sondern ggf. differenziert beschrieben.

Ergänzend zur TNM-Klassifikation werden weitere Parameter zur klinischen Prognose-Abschätzung erhoben, wie z. B.

- die karzinomatöse **Lymphgefäß- (L-)** und **Veneninvasion (V-)**,
- die **Perineuralscheideninfiltration (Pn-Kategorie)**,
- das **Grading** mit **G1** (gut differenziert), **G2** (mäßig differenziert), **G3** (schlecht differenziert) und **G4** (undifferenziert);

(Hamilton und Aaltonen, 2000; Pox et al. 2013).

1.2 KRK: Tumorstadien-adaptierte Behandlungsstrategien

Die kurative Behandlung von Patienten mit Kolonkarzinomen der pUICC-I-/II-Stadien besteht in der alleinigen, radikalen, laparoskopisch oder per konventioneller (medianer) Schnittführung transabdominell durchgeführten Operation (Laparotomie) unter Einhaltung onkologischer Resektionsprinzipien, wie z. B. der **kompletten mesokolischen Exzision (CME: Complete Mesocolic Excision;** Hohenberger et al. 2009). Im pUICC-III-Stadium folgt der onkologischen Resektion eine adjuvante Chemotherapie nach (Becker und Liersch 2006). Dies gilt auch für jene pUICC-II-Stadien, die aufgrund eines T4-Status, einer perioperativen Tumorperforation, einer Notfall-**Operation (Notfall-OP)** oder bei einer untersuchten Lk-Anzahl von < 12 Lymphknoten als Hochrisikokonstellation eingeschätzt werden (Schmiegel et al. 2008).

Beim Rektumkarzinom wird im pUICC-I-Stadium die alleinige totale mesorektale Exzision (**TME**; Heald et al. 1982; Heald et al. 1997) als ausreichend kurativ angesehen. Die cUICC-II- und -III-Stadien erhalten eine präoperative, neoadjuvante Radiochemotherapie (**RCT**) mit nachfolgender TME und eine postoperative (adjuvante) Chemotherapie (**CTx**) (Sauer et al. 2004; Sauer et al. 2012) (siehe Abbildung 1).

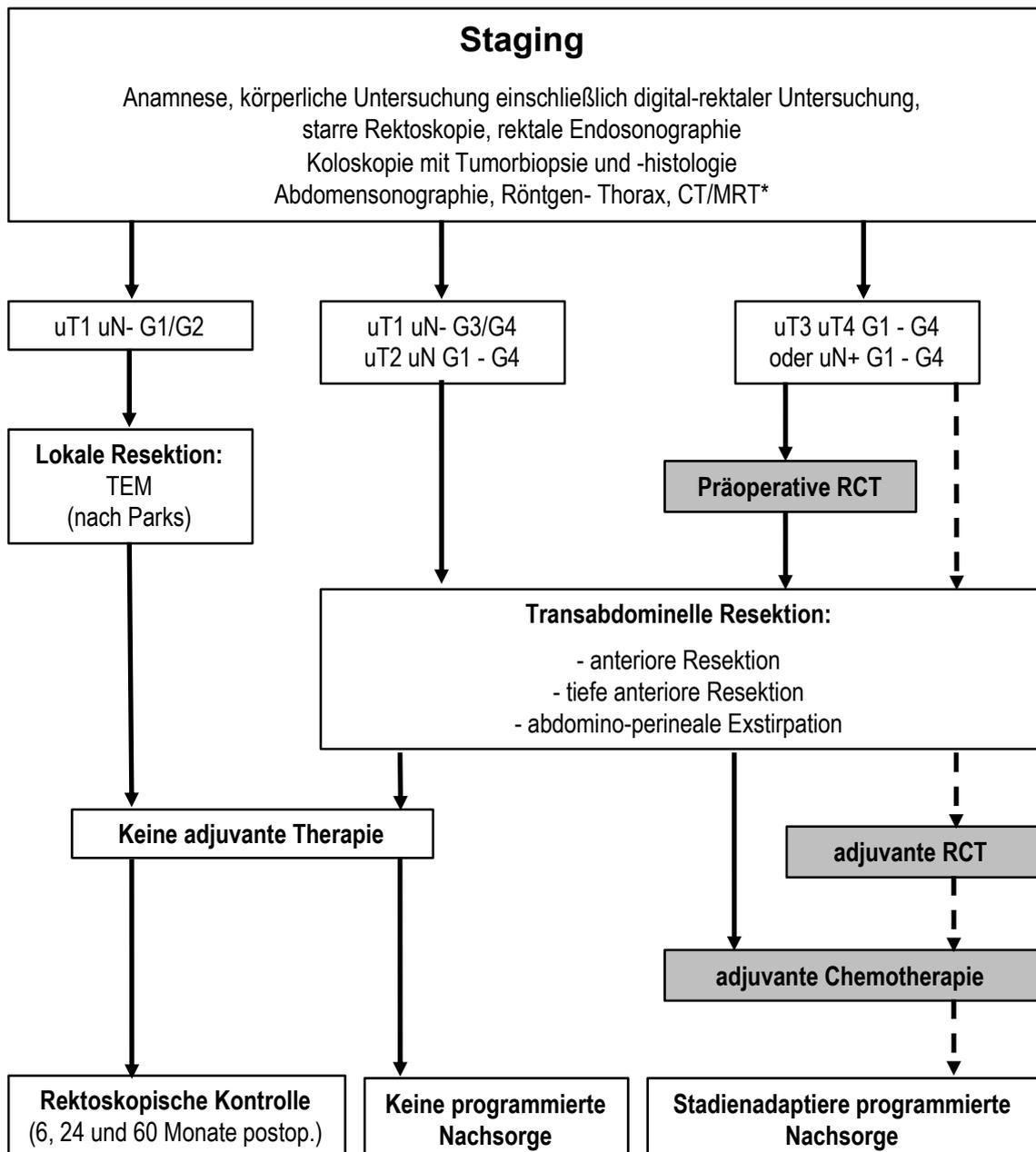


Abbildung 1: Tumorstadien-adaptierte Therapie, Stand beim Start der RAIT-Studie eigene Abbildung (entsprechend den S3-Leitlinien 2004 (Schmiegel et al. 2005); (Liersch et al. 2005a); **u**: endosonographische Einschätzung, **CT**: Computertomographie, **MRT**: Magnetresonanztomographie, **postop.:** postoperativ, **TEM**: Transanale Endoskopische Mikrochirurgie

^a nur bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen

Durch den Einsatz multimodaler Therapiekonzepte, wie z. B. beim Kolonkarzinom bestehend aus der Kombination CME-Chirurgie und nachfolgender adjuvanter CTx bzw. beim Rektumkarzinom aus einer neoadjuvanten RCT mit nachfolgender TME und einer adjuvanten CTx, wurden bei KRK der Stadien cUICC-II/III eine deutliche Reduktion an Lokalrezidiven (d. h. langanhaltend verbesserte, lokoregionäre Tumorkontrolle) und eine Senkung im Auftreten von **Fernmetastasen (FM)** innerhalb einer 5-jährigen Nachbeobachtung erreicht (Frykholm et al. 2001; Heald et al. 1982; Krook et al. 1991; MacFarlane et al. 1993; van Gijn et al. 2001).

Auch in den Nachsorge-Ergebnissen der sogenannten Landmark-Phase-III-Studie, der CAO/ARO/AIO-94-Studie (**Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie/Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie/Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie-94-Studie**, Fördernummer der dt. Krebshilfe: 70-587; Studienleitung: Prof. Dr. med. R. Sauer, Universität Erlangen; Sauer et al. 2003; Sauer et al. 2004) der **German Rectal Cancer Study Group (GRCSG; Deutsche Rektumkarzinom-Studiengruppe)**, konnten diese Ergebnisse bestätigt werden: In der 5-Jahre Nachbeobachtung (46 Monate im Median) von Patienten mit initialen cUICC-II/-III-Rektumkarzinomen lagen nach der neoadjuvanten RCT (50,4 Gy) gefolgt von einer TME und adjuvanten CTx (**5-FU = 5-Fluorouracil**) die Inzidenz an Lokalrezidiven bei 6 % (Kontrolle: 13 %, $p = 0,006$), die Akuttoxizitäten Grad 3 / Grad 4 bei 27% (Kontrolle: 40%, $p = 0,001$), die Rate an Spättoxizitäten bei 14 % (Kontrolle 24 %, $p = 0,01$), die FM-Rate bei 36 % (Kontrolle 38 %), das **DFS (Disease-Free Survival; krankheitsfreies Überleben)** bei 68% (Kontrolle 65%) und das **OS (Overall Survival, Gesamtüberleben)** bei 76 % (Kontrolle: 74 %, $p = 0,08$) (Sauer et al. 2004). Wie erwartet, war nach 10-jähriger Nachbeobachtungszeit das geschlechtsspezifische OS bei Frauen mit 62,7 % (Männer: 58,4 %; $p = 0,066$) und die **TTR (Time to Recurrence, Zeit bis zum Wiederauftreten des Tumors)** mit 72,4 % (Männer: 65,6 %; $p = 0,088$) im Trend besser gegenüber männlichen Studienteilnehmern. Generell waren Frauen, die in der Studie eine RCT erhielten, einer höheren Hämatotoxizität ($p < 0,001$) und akuten Organtoxizität ($p < 0,001$) ausgesetzt. Dieser RCT-Effekt zeigte sich auch in Subgruppenanalysen - stratifiziert nach präoperativer ($p = 0,016$) und postoperativer RCT ($p < 0,001$). Patienten, bei denen in der Multimodaltherapie keine Akuttoxizität auftrat, hatten das schlechteste OS ($p = 0,027$). Multivariate Analysen ergaben, dass das Auftreten einer Therapie-assoziierten akuten

Organtoxizität positiv mit dem OS korrelierte ($p = 0,034$), während das Alter mit einem reduzierten OS einherging ($p < 0,001$) (Wolff et al. 2013).

Auch nach 134 Monaten (Median) Langzeit-Follow-up blieb bei den neoadjuvant behandelten Patienten die Lokalrezidivrate signifikant erniedrigt (7,1 % vs. 10,1 % (Kontrolle); $p = 0,048$) (Sauer et al. 2012). In den *Intent-to-treat*-Analysen zeigten sich keine Unterschiede in der kumulativen Inzidenz von FM (29,8 % gegenüber 29,6 % (Kontrolle), $p = 0,9$) und im DFS. Das OS betrug 59,6 % nach neoadjuvanter RCT gegenüber 59,9 % im Kontrollarm ($p = 0,85$), bestehend aus postoperativer RCT und CTx (Sauer et al. 2012).

Trotz der o. g. erfolgreichen Reduktion von lokoregionären und fernmetastatischen Rezidiven, zumindest in Patienten-Subgruppen, besteht für KRK-Patienten ein allgemeines Risiko von 3 - 24 % für ein lokoregionäres Rezidiv und von 25 - 50 % für ein fernmetastatisches Rezidiv, unabhängig vom primären Tumorstadium (Pox et al. 2013). Zudem treten in > 10 % aller KRK-Fälle metachrone Zweitkarzinome auf (Bülow et al. 2003; Hermanek et al. 1994; Yamazaki et al. 1997; Poulin et al. 2002), die folgendermaßen definiert sind:

- KRK sind Zweitkarzinome, sofern sie später als 6 Monate nach der Diagnose des Primärtumors festgestellt werden;
- zwischen der im Rahmen der ersten onkologischen Tumorresektion angelegten Darmanastomose bzw. dem initialen festgelegten Resektionsrand und dem neu diagnostizierten KRK-Zweitkarzinom muss ein intaktes Darmwandsegment vorhanden sein;
- die Entstehung des KRK-Zweitkarzinoms als intramurale, submuköse oder direkt lokoregionär lymphangische Ausbreitung im Sinne eines lokoregionären Rezidivs des Primarius muss zweifelsfrei ausgeschlossen sein; (modifiziert nach Moertel et al. 1958).

Infolge der Ergebnisse aus der CAO/ARO/AIO-94-Studie wurde in der multi-zentrischen CAO/ARO/AIO-04-Phase-III-Studie (Studien-NCT: 00349076; Studienleitung: Prof. Dr. med. C. Rödel, Universität Frankfurt) der GRCSG eine Intensivierung der prä- wie auch postoperativen, 5-FU-basierten CTx durch den Einsatz von Oxaliplatin geprüft. Unter dieser Therapieerweiterung zeigte sich bei 1236 auswertbaren Patienten mit einem cUICC-II/III-Rektumkarzinom, dass die Applikation von Oxaliplatin gut durchführbar und mit einer sehr hohen Patienten-

Compliance verbunden war. Unter Einsatz von Oxaliplatin konnte die Rate der RCT-induzierten, kompletten Tumorregression (**TRG 4**; *Tumor Regression Grading*; Tumorregressionsgrad) auf 17 % (103/591 Patienten) gesteigert werden gegenüber 13 % (81/606 Patienten) in der Kontrollgruppe ohne Oxaliplatin (odds ratio 1,40; 95 % CI: 1,02 - 1,92; $p = 0,038$) (Rödel et al. 2015). Zudem verbesserte sich innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten (Median) das 3-Jahre DFS (primärer Endpunkt in der CAO/ARO/AIO-04-Studie) zugunsten der Prüfgruppe ($p = 0,03$) (Rödel et al. 2012; Rödel et al. 2015). Kein Unterschied ergab sich bisher im OS zwischen den Patienten der Prüfkohorte (Studienarm B) mit 88,7 % gegenüber der Kontrollgruppe (Studienarm A) OS mit 88,0 % OS (Hazard Ratio = 0,96; Rödel et al. 2015).

1.3 KRK: Rezidive und Lebermetastasen - Diagnostik und Therapie

Zur Diagnose eines KRK-Rezidivs empfahl die zum Zeitpunkt der RAIT-Studie gültige S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom, 2004“ (Schmiegel et al. 2005) neben einer gründlichen Anamnese und klinischen Untersuchung folgendes (siehe Tabelle 3):

- Koloskopie (1 Jahr postoperativ; danach alle 3 - 5 Jahre je nach Befund);
- Sonographie der Leber alle 6 Monate für 3 Jahre, danach 1x im 4. und 5. Jahr;
- Röntgen des Thorax 1x pro Jahr für 5 Jahre (bei suspekten Befunden kann eine Computertomographie erfolgen);
- Tumormarker-Bestimmung: CEA (im Serum) alle 3 - 6 Monate für 3 Jahre, alle 6 - 12 Monate im 4. Jahr und 5. Jahr postoperativ;
- Kontrastmittelgestützte Computertomographie des Thorax und des Abdomens bei Verdacht auf ein Rezidiv bzw. als Individualentscheidung bei Patienten mit initial hohem Rezidiv-Risiko (z. B. intraabdominelle, offene oder gedeckte Tumorperforation des Primärkarzinoms bei **Erstdiagnose (ED)**; ausgeprägte lymphogene Metastasierung oder unterbliebene adjuvante Multimodaltherapie aufgrund postoperativer Komplikationen).

Nachsorgeuntersuchungen bei KRK-Patienten								
Untersuchung (post operationem)	Monate							
	3	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA		X	X	X	X	X	X	X
Koloskopie		X ^a				X ^b		
Abdomensonographie ^c		X	X	X	X	X	X	X
Sigmoidoskopie (Rektoskopie) ^d		X	X	X	X			
Computertomographie ^e , Röntgen-Thorax	(X)							

Tabelle 3: Nachsorge-Untersuchungen bei KRK-Patienten (modifiziert nach Schmiegel et al. 2005);

^a wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt ist;

^b bei unauffälligem Befund (kein Adenom, kein Karzinom), nächste Koloskopie nach 5 Jahren;

^c eine Metaanalyse (Jeffrey et al. 2002) ergab einen Vorteil für ein bildgebendes Verfahren zum Nachweis von Lebermetastasen in der Nachsorge. Aus diesem Grund entschied sich die Expertenkommission, das einfachste und kostengünstigste Verfahren anzuwenden;

^d nur beim Rektumkarzinom ohne neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie;

^e nur beim Rektumkarzinom 3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvante Strahlen-/Chemotherapie) als Ausgangsbefund.

Die o. g. Nachsorge-Empfehlungen von 2004 resultierten aus Kohorten-Untersuchungen, in denen bei > 60 % der KRK-Patienten im Krankheitsverlauf Lebermetastasen entdeckt worden waren (Blumgart und Fong 1995; Wagner et al. 1984). Bereits bei KRK-Erstdiagnose lagen in < 25 % der Fälle synchrone Lebermetastasen vor (synchron: zeitgleiche Detektion von LM oder innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnose eines KRK) (Fong et al. 1996). Bei > 35 % der Patienten wurden im Krankheitsverlauf metachrone Lebermetastasen nachgewiesen (metachron: LM werden > 6 Monate nach KRK-Erstdiagnose entdeckt) (Steele und Ravikumar 1989; Van Cutsem et al. 2006).

Klinisch-therapeutisch war und ist relevant, dass bis heute bei > 30 % der KRK-Patienten die Leber das einzige Organ der Fernmetastasierung bleibt (Docì et al. 1995; Abdalla et al. 2004). Somit ist auch aus chirurgisch-onkologischer Sicht die Leber als Ort der KRK-Fernmetastasierung das Zielorgan für innovative, multimodale Behandlungskonzepte geworden (Liersch et al. 2006). Diese systemisch ausgerichteten Therapiestrategien sollen in der Kombination mit chirurgischen Interventionstechniken zur Translation einer per definitionem als palliativ einzuschätzenden Behandlungssituation zu einer potentiell kurativen (pseudoadjuvanten) Therapiesituation führen.

Das gemeinsame Ziel dieser Sichtweise besteht für den Patienten und Therapeuten darin, ein möglichst langes, Therapie-/Intervention-unabhängiges Weiterleben bei

akzeptabler Lebensqualität zu gewährleisten. Die KRK-Erkrankung sollte auch in der FM-Situation das Stigma der Palliation verlieren. Gleichzeitig sollte der Patient zu einer verbesserten Krankheitsakzeptanz und -kompetenz befähigt werden, die in Einzelfällen sogar zu einer wiedergewonnenen Gesundheitskompetenz führen kann.

Eine multidisziplinäre Behandlungsstrategie bei Nachweis einer hepatischen KRK-Metastasierung basiert auf der Einschätzung eines in den hepatobiliären Operationstechniken erfahrenen (Abdominal-/Viszeral-)Chirurgen. Seine Beurteilung der chirurgisch-technischen Resektabilität und die Planung/Festlegung der am Patienten orientierten Operationsstrategie (z. B. unter Berücksichtigung des bisherigen KRK-Verlaufs, der Patienten-Komorbidity, des Verhältnisses Metastasen- vs. Organvolumen, der verbleibenden Leberparenchymreserven einschließlich der Stoffwechsellistung) sind entscheidend für die Auswahl und Sequenz systemischer Therapiemaßnahmen. In einer transparenten, interdisziplinären Kontroverse (z. B. Tumorboard) wird ein multimodales Behandlungskonzept erarbeitet - unter kritischer Abwägung der Effizienz operativer und/oder chemotherapeutischer Maßnahmen.

Seit Publikation des **ONCOSURGE-Decision-Models** besteht Konsens über die Kriterien zur Resektabilität von **LM-KRK** (Poston et al. 2005). Das Entscheidungsmodell berücksichtigt folgende Kriterien:

- resektable extrahepatische Tumormanifestationen;
- Befall von < 70 % des Leberparenchyms;
- Befall von < 3 Lebervenen und in < 7 Lebersegmenten;
- kein Nachweis einer Leberinsuffizienz oder Child-B-/Child-C-Leberzirrhose;
- keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen.

Zusammenfassend müssen vor einer geplanten Metastasen-Resektion vor allem extrahepatische, nicht-resektable Tumor-Manifestationen mit größtmöglicher Sicherheit entdeckt werden, z. B. unter Nutzung der Kontrastmittel-gestützter CT- oder **18-Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissionstomographie-(FDG-PET)** (Huebner et al. 2000; Annovazzi et al. 2003) oder bestenfalls der FDG-PET/CT-Technik (Adam et al. 2012).

Vergleichsuntersuchungen zwischen Multidetector-CT und Kontrastmittel-verstärktem MRT in der Detektion von LM-KRK erbrachten einen signifikanten Vorteil für das MRT. Daher ist präoperativ ein MRT mit leberspezifischem

Kontrastmittel zur genaueren Erfassung der intrahepatischen Tumorlast zu empfehlen (Scharitzer et al. 2013).

1.3.1 KRK: Lebermetastasen - spezielle Untersuchungsverfahren

Zum Zeitpunkt der RAIT-Studie empfahlen die S3-Leitlinien (Schmiegel et al. 2005), die weiterhin auch in den überarbeiteten Versionen (Pox et al. 2013) ihre Gültigkeit behalten haben, folgende Untersuchungen zur Diagnose von LM-KRK:

1. CEA-Bestimmung im Blutserum; Begründung: der Tumormarker **S-CEA** (**Serum-Carcinoembryonales Antigen**) hat sich in der Nachsorge von KRK-Patienten (siehe Tabelle 3) als frühzeitiger Indikator einer erneuten KRK-Aktivität gegenüber bildgebenden Verfahren bewährt (Pietra et al. 1998; Macdonald 1999; Duffy et al. 2003). Bei erhöhten CEA-Werten ist eine weitere Abklärung durch bildgebende Verfahren (z. B. Abdomen-Sonographie, CT, ggf. FDG-PET) notwendig.
2. Abdomen-Sonographie; Begründung: die Sonographie stellt ein den Patienten wenig belastendes, dynamisches und zudem kostengünstigstes Diagnostikverfahren im *Real-life*-Modus zur Beurteilung von suspekten Leberherden dar (vor allem technische Weiterentwicklungen, wie die kontrastmittelunterstützte Sonographie). Eine 2015 durchgeführte Studie zeigte eine Ebenbüdigkeit des kontrastmittelunterstützten Ultraschalls (**CEUS**, **Contrast Enhanced Ultrasound**) gegenüber dem kontrastmittel(KM-) unterstützten MRT in Spezifität und Sensitivität bei der Beurteilung von Leberläsionen (Fang et al. 2015). Die Sensitivität der konventionellen Sonographie im Nachweis von LM-KRK schwankt Untersucher-abhängig zwischen 53 - 82 % (Berman et al. 2000).
3. KM-gebundene CT; Begründung: im Vergleich zur konventionellen Sonographie können mit der KM-CT-Technik suspekte Leberherde z. T. früher entdeckt und pathomorphologisch besser beschrieben/differenziert werden (Pietra et al. 1998; Schoemaker et al. 1998; Sugarbaker et al. 1987).

In den S3-Leitlinien von 2004 gehören bildgebende Verfahren wie die mit leberspezifischem KM-gestützte MRT, die KM-gestützte Sonographie, das KM-gestützte CT in Kombination mit dem FDG-PET noch nicht zu empfohlenen Standarduntersuchungen in der KRK-Nachsorge. Die genannten Untersuchungs-

methoden wurden und werden in Studien, so auch in der RAIT-Studie, unter speziellen klinischen Fragestellungen eingesetzt und in ihrer Aussagefähigkeit geprüft.

1.3.2 KRK: Lebermetastasen - chirurgische Vorgehensweise in und außerhalb inter-/multidisziplinärer Therapie-Konzepte

Wie bereits erwähnt, wurden zum Zeitpunkt des RAIT-Studienstarts bei > 50 % der KRK-Patienten LM entdeckt (Manfredi et al. 2006; Rees et al. 2008). Ohne Einleitung einer zytostatischen Systemtherapie betrug das mediane Überleben dieser Patienten deutlich < 10 Monaten (McCarter und Fong 2000, Simmonds et al. 2006). Unter Einsatz von 5-FU-basierten Polychemotherapien (5-FU +/- Folinsäure +/- Irinotecan oder +/- Oxaliplatin) ohne Lebermetastasenresektion lag das mediane Überleben bei < 20 Monaten. Trotz initial hoher Ansprechraten der LM-KRK auf die Chemotherapieregime überlebten < 10 % der Patienten die ersten 3 Jahre nach LM-Diagnosestellung (Grothey et al. 2004; Folprecht et al. 2005) und nur wenige Einzelfälle 5 Jahre (McCarter und Fong 2000; Pawlik et al. 2008).

Demgegenüber wurden nach histopathologisch nachgewiesener R0-Resektion (d. h. histopathologischer R0-Residualstatus; nicht Einschätzung durch den Chirurgen!) von LM-KRK 5-Jahres-Überlebensraten von 30 - 58 % erreicht (Abdalla et al. 2004; Choti et al. 2002). Diese Ergebnisse resultierten aus Patienten-Kohortenstudien spezialisierter Zentren, die eine hohe Expertise in der kolorektalen und hepatobiliären Tumorchirurgie nachweisen konnten (Adam et al. 2004; Abdalla et al. 2006; Choti et al. 2002; Leonard et al. 2005; Scheele et al. 1995; Nordlinger et al. 1996; Fong et al. 1999; Figueras 2005; Poston et al. 2005; Adam et al. 2004). Die operativen Techniken umfassten neben onkologisch-chirurgischen Resektionsverfahren des Primarius (Kolon- oder Rektumkarzinom) das gesamte Spektrum der Leberchirurgie: Die Eingriffe reichten von (erweiterten) Hemihepatektomien (rechts/links) über einzelne oder kombinierte Segmentresektionen bis hin zu atypischen LM-Resektionen und innovativen, zweizeitigen OP-Verfahren.

Mittlerweile werden diese zweizeitigen Resektionsverfahren häufig eingesetzt, wenn eine primäre LM-Resektion aufgrund einer zu geringen verbleibenden Leberparenchymreserve (< 25 % des Leberausgangsvolumens) nicht sinnvoll erscheint. Durch weitere Verfahren wie die operative selektive Pfortaderastligatur und/oder angiographisch-selektive Pfortaderast-Embolisation (portalvenöse

Embolisation; konservativ radiologisch-angiographisch/-logisch oder operativ möglich) der zu resezierenden Lebersegmente mit LM-KRK kann eine Parenchymhypertrophie induziert werden. Eine derartige Gewebekompensation der nach LM-Resektion verbleibenden Lebersegmente kann innerhalb von 6 - 8 Wochen induziert werden (Khatri et al. 2007; Petrowsky und Clavien 2005; Homayounfar et al. 2009).

Aus klinisch-therapeutischer Sicht ist die komplette Resektion (d. h. histopathologischer R0-Residualstatus) von LM-KRK die Therapie der Wahl und sollte immer unter Nutzung multimodaler, interdisziplinär abgestimmter Therapiekonzepte angestrebt werden. In onkologischen Schwerpunktzentren, wie in der UMG, sind derartige Behandlungsstrategien bereits während der RAIT-Studienlaufzeit umgesetzt gewesen und ermöglichten ausgedehnte LM-KRK-Resektionen bei akzeptablen Mortalitäts- (0 - 8 %) und Morbiditätsraten (10 - 25 %) (Adam et al. 2004; Kato et al. 2003; Leonard et al. 2005; Doci et al. 1995; Birkmeyer et al. 2002; Folprecht et al. 2005).

In erweiterten, innovativen multimodalen Therapieansätzen wird weiterhin versucht, Patienten mit primär als NICHT resektabel erscheinenden LM-KRK (üblicherweise als rein palliative Therapiesituation eingeschätzt) durch präoperative Polychemotherapie-Regime +/- Antikörperbehandlung (z. B. mit anti-**EGFR**-Biologics (***E**pidermal **G**rowth **F**actor **R**eceptor*, epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor) wie Cetuximab (Erbix[®], ImClone Systems, Bridgewater, NJ/USA; Bristol-Myers Squibb, New York City, NY/USA; Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) oder Panitumumab (Vectibix[®], Amgen Inc., Thousand Oaks, CA/USA) eine sekundäre Resektabilität der LM zu erreichen, - unabhängig von der jeweiligen Operationsstrategie (ein- oder mehrzeitig, siehe CELIM-I- und CELIM-II-Studien) (Folprecht et al. 2010; Folprecht et al. 2014 und derzeit aktiv rekrutierende CELIM-II-Studie NCT01802645).

1.3.3 KRK: Lebermetastasen - postoperative Behandlungsansätze

In den S3-Leitlinien von **2004** wird nach erfolgreicher R0-Resektion von LM-KRK keine postoperative (adjuvante) Chemotherapie als Standard empfohlen (Schmiegel et al. 2005); dies gilt auch für die aktuellen Versionen (Pox et al. 2013).

Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der S3-Leitlinien (2004) hatte KEINE adjuvante Therapieoptimierungsstudie einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten nach LM-KRK-Resektion gezeigt im Vergleich zu Patienten ohne adjuvante Behandlung (**Wait And See**-Strategie, **WAS**-Strategie). Die angeführten Phase-III-Studien, die **FFCD**-Studie (**F**édération **F**rancophone de **C**ancérologie **D**igestive; Trial 9002) und die **ENG**-Studie (**E**uropean **O**rganisation for **R**esearch and **T**reatment of **C**ancer (**EORTC**); Trial 40923), welche eine adjuvante 5-FU-(Bolos-) Therapie gegen eine WAS-Strategie unter den Bedingungen einer standardisierten Nachsorge verglichen, mußten aufgrund anhaltender Rekrutierungsschwierigkeiten vorzeitig abgebrochen werden (Langer et al. 2002; Portier et al. 2006).

Auch in den während der RAIT-Studien-Laufzeit veröffentlichten S3-Leitlinien von 2008 wurde KEINE Indikation zur Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie nach R0-Resektion LM-KRK gesehen (Schmiegel et al. 2008). Es wurde weiterhin lediglich die WAS-Strategie empfohlen. Gleichzeitig wurde in den S3-Leitlinien sehr deutlich darauf hingewiesen, dass ca. 70 % der initial potentiell kurativ, (R0-) resezierten Patienten ein erneutes intrahepatisches Rezidiv erleiden. Die Vermutung wurde geäußert, dass die Mehrzahl der intrahepatischen Rezidive Folge einer Progression kleinster, zum Zeitpunkt der LM-Resektion okkult oder bzw. dominanter Tumorzellcluster seien.

Diese Hypothese gilt weiterhin und somit erscheinen intrahepatische LM-KRK-Rezidive das unerfreuliche Ergebnis einer nicht effizient behandelten oder behandelbaren **Minimal Residual Disease (MRD)** zu sein.

Neben der Möglichkeit einer erneuten chirurgischen Intervention mit Resektion der rezidierten LM-KRK wurde zur Zeit des RAIT-Studienstarts, wie auch derzeit anhaltend, nach Malignom-spezifischen Therapieansätzen zur Elimination der MRD in der pseudoadjuvanten Situation gesucht. Ein Beispiel für eine derart **ZIELGERICHTETE** Therapie nach erfolgter LM-KRK Resektion stellt die **anti-CEA-Radioimmuntherapie** dar.

In der vorliegenden Dissertation werden erstmals die Ergebnisse einer mit anti-CEA-RAIT behandelten Patientenkohorte (Phase-I/II-Studie, n = 63 Patienten) dargestellt und in der Diskussion publizierten Patientenkohorten OHNE RAIT (z. B. alleinige WAS-Strategie erfolgt) gegenübergestellt.

1.3.4 KRK: Lebermetastasen - von der Idee zur zielgerichteten Anti-CEA-RAIT

Nach wie vor stellt das im Serum nachweisbare Carcinoembryonale Antigen (CEA) den einzigen Evidenz-basierten Tumormarker bei soliden Malignomen des Gastrointestinal-Traktes dar. Der CEA-Wert hat sowohl eine diagnostische wie auch prognostische Bedeutung (Schmiegel et al. 2005). Für eine RAIT eignen sich CEA exprimierende KRK-Zellen als Target für eine spezifische anti-CEA-Behandlung - alternativ zu den üblichen, Krebszell-unspezifischen CTx-Regimen. Der experimentelle und klinische Hintergrund dieser innovativen, anti-CEA-Behandlung lässt sich wie folgend zusammenfassen:

Das **Carcinoembryonale Antigen (CEA)**, das auch als CD66e oder CEACAM5 (**Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5**) bezeichnet wird (Beauchemin et al. 1999), wurde 1965 erstmals von Gold und Freedman beschrieben (Gold und Freedman 1965). Seine Gen-Familie befindet sich auf zwei Abschnitten des Chromosoms 19 (zwischen 19q13.1 und 19q13.3) und beinhaltet 29 Gen-ähnliche Sequenzen. Man nimmt an, dass es sich bei der CEA-Familie um eine Untergruppe der Immunglobuline handelt (Hammarström et al. 1998; Oikawa et al. 1989). CEA ist ein 180 kDa schweres Glykoprotein und wird bei Karzinomen des **GI-Trakts (gastrointestinal)**, der Atemwege, der Brust und des Urogenitaltrakts exprimiert (Gold und Goldenberg 1997; Goldenberg et al. 1976). Als Zelloberflächen-Molekül ist es an zahlreichen Zellbindungen beteiligt (homophil: CEA-CEA; heterophil: CEA - andere Oberflächenmoleküle) (Benchimol et al. 1989; Oikawa et al. 1989). Zudem spielt es als interzelluläres Adhäsionsmolekül eine zentrale Rolle bei der Invasion und Metastasierung von Krebszellverbänden (Jessup und Thomas 1998). Weiterhin wird angenommen, dass das CEA als Signalübertragendes Protein agiert und Zellkontakte unterbinden kann. Dadurch erhöht sich z. B. auch die Mobilität zirkulierender, CEA-exprimierender KRK-Zellen und die Fähigkeit zur Fernmetastasierung wird gesteigert (Grimm et al. 1994; von Kleist et al. 1995; Hostetter et al. 1990; Leconte 1999). In zahlreichen Studien konnte bisher gezeigt werden, dass CEA die Expression jener Gene beeinflusst, die für den Zellzyklus, die Apoptose oder für die Resistenzentwicklung gegenüber Apoptose-induzierenden Therapiemaßnahmen, wie z. B. RCT oder Chemotherapeutika (u. a. 5-FU und Oxaliplatin), relevant sind (Soeth et al. 2001). Folglich kann eine direkte Inhibition von CEA oder eine Bindung CEA-exprimierender Karzinomzellen,

wie z. B. von KRK-Zellen, einen unmittelbaren antitumoralen Effekt haben. Dieser kann durch Apoptose-auslösende lokoregionäre oder systemische Therapien (z. B. durch eine 5-FU-basierte RCT) oder durch die Aktivierung pro-apoptotischer Signalwege verstärkt werden (Mendelsohn und Baselga 2003; Blumenthal et al. 2005). Im Fokus der klinischen Forschung stehen CEA-bindende **Antikörper (Ak)**, die *in vivo* einen **DIREKTEN ANTIMETASTATISCHEN** Effekt auf CEA-exprimierende Tumorzell-cluster haben (Blumenthal et al. 2005). Aufgrund seiner hohen Inzidenz und > 95 %-igen Expression auf KRK-Zellen (Hammarström 1999; Bjerner et al. 2002) ist CEA seit > 15 Jahren attraktiv für eine zielgerichtete Antitumor-Therapie.

1.3.5 KRK: Lebermetastasen - Antikörper-basierte Therapiestrategien – von Vorarbeiten zur Anti-CEA-RAIT

Im Jahr 1997 wurde **Rituximab** (MabThera[®], Roche AG, Basel, Schweiz; Rituxan[®] Biogen, Cambridge, MA/USA und Genentech, San Francisco, CA/USA) als erster **monoklonaler Antikörper (moAk)** zur antitumoralen Therapie durch die **FDA (Food and Drug Administration, USA)** zugelassen. Dieser gentechnisch hergestellte monoklonale anti-CD20 Ak gehört zu den chimären Ak, d. h. er ist ein überwiegend humaner Ak, der lediglich an den Bindungsvalenzen der Fab'-Anteile einen aus der Maus stammenden, (murinen) Anteil besitzt. Bis heute wird Rituximab zur Therapie von B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen verwendet. Mit der Entwicklung von moAk, die gerichtet gegen einzelne Membranbestandteile von Karzinomzellen sind, wurden zunehmend auch multimodale Therapieregime entwickelt, die in Kombination oder sequentieller Applikation moAk + Chemotherapeutika einsetzen. Der gegenwärtig bekannteste, am häufigsten zur Therapie des metastasierten KRK genutzte Ak ist Cetuximab, ein chimärer moAk vom Typ IgG1, der gegen den **Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR, Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)**, eine zellmembranständige Rezeptor-Tyrosinkinase, gerichtet ist (Humblet 2004). In KRK ist EGFR in > 80 % der Karzinomzellen überexprimiert im Vergleich zu normalen Darmgewebezellen. Der Ak Cetuximab bindet an den EGFR, hemmt dadurch die intrazelluläre Signalkaskade und folglich auch die Invasion von Karzinomzellen in funktionell gesundes Gewebe. Zudem kann auch die Dissemination von KRK-Zellen in andere Organsysteme oder Umgebungsgewebe (Metastasierung) reduziert werden. Cetuximab beeinflusst den Zell-Reparatur-

mechanismus nach RCT- und CTx-induzierten Schädigungen, verringert die Tumor-Neoangiogenese und -Proliferation. Es ist mittlerweile in der Europäischen Union seit 2004 zur Therapie KRK in den Fällen zugelassen, bei denen eine Irinotecan-haltige CTx erfolglos war. Derzeit besteht für Cetuximab die Indikation zur Behandlung des metastasierenden, EGFR-exprimierenden KRK mit **NICHT**-mutiertem **RAS**-Gen (**Rat Sarcoma**, ein kleines G-Protein (monomer) codierendes Proto-Onkogen) in Kombination mit einer Irinotecan-basierten CTx, als Erstbehandlung kombiniert mit dem CTx-Regime **FOLFOX** (**Fol**insäure, **F**luoruracil, **Ox**aliplatin) oder als Einzeltherapie in den Fällen, bei denen Oxaliplatin und Irinotecan erfolglos waren bzw. die CTx nicht vertragen werden konnte (Qui et al. 2010; Vincenzi et al. 2010).

Um das o. g. Risiko Therapie-assoziiertes, schwerer Immunreaktionen gegen chimäre moAk zu senken, wurden vollständig humanisierte **monoklonale Antikörper (hmoAk)** entwickelt, wie z. B. Panitumumab. Dieser hmoAk Panitumumab aus der Gruppe der Immunglobuline IgG2k bindet ebenfalls an den *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). Panitumumab wurde 2002 mit der sogenannten *Xeno-Mouse*-Technologie (Abgenix, Fermont, CA/USA) entwickelt (Jakobovits et al. 2007). Im Vergleich zum chimären Ak Cetuximab und humanisierten moAk enthält Panitumumab **KEINE** speziesfremden (xenogenen) Proteinanteile und besitzt so eine sehr geringe Immunogenität (Yang et al. 2001).

Studien mit Panitumumab wiesen den großen Einfluss von Mutationen des **KRAS**-Onkogens (**Kirsten Rat Sarcoma: viral oncogene**) auf den Behandlungserfolg von EGFR-Ak bei KRK nach. (Amado et al. 2008). Von einer Therapie mit Panitumumab profitierten ausschließlich KRK-Patienten (60 % der untersuchten KRK Population), deren KRK-Zellen ein **NICHT-mutiertes KRAS**-Gen (sogenannter Wildtyp) hatten. In der zellulären EGFR-Signalkaskade ist das **KRAS-Protein** dem EGF-Rezeptor nachgeschaltet (*downstream*). Bei einer Mutation wird aufgrund des funktionell veränderten Proteins die Signalübertragung dauerhaft aktiviert (konstitutiv aktiv), unabhängig davon, dass sie extrazellulär am Rezeptor des Proliferationsfaktors EGF blockiert wurde. Aufgrund zahlreicher Untersuchungen wird *KRAS* beim metastasierten KRK mittlerweile als ein Onkogen mit prädiktiver Bedeutung angesehen.

In der Europäischen Union ist der hmoAk Panitumumab seit 2007 als Monotherapie zugelassen für Fälle mit metastasierten, EGFR-exprimierenden KRK mit **NICHT**-

mutiertem (Wildtyp-) KRAS-Gen, bei denen 5-FU-basierte, Oxaliplatin- oder Irinotecanhaltige CTx-Regime erfolglos waren (Van Cutsem und Geboes 2007; Gibson et al. 2006). Bereits 2010 wurde die Indikation für die Kombination von Panitumumab + CTx als Erst- und Zweitlinientherapie erweitert (FDA-link: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125147s194lbl.pdf, Zugriff am 31.08.2017). Allerdings zeigt Panitumumab bei KRK mit mutiertem KRAS-Gen keine Wirksamkeit und hat in Kombination mit z. B. dem CTx FOLFOX-Regime sogar einen negativen Effekt (Douillard et al. 2013).

Beide EGFR-Ak, Cetuximab (IgG1) und Panitumumab (IgG2), unterscheiden sich in ihrem Isotyp und folglich auch in ihrer immunologischen Wirkung. Insbesondere moAk vom IgG1 Isotyp können das Komplementsystem aktivieren und eine Ak-abhängige zelluläre Toxizität auslösen (**ADCC: Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity**, antikörperabhängige zellvermittelte Toxizität) (Link: http://www.healthvalue.net/IgG1_IgG2.html, Zugriff am 31.08.2017). Zahlreiche biologische Mechanismen spielen in der KRK-Wirksamkeit beider moAk-Therapeutika eine zum Teil noch sehr unklare Rolle, jedoch in der aktuellen klinisch-therapeutischen Anwendung werden beide Substanzen als ähnlich WIRKSAM angesehen (Price et al. 2014).

Als eine weitere Therapieoption aus der Gruppe der Immunglobuline IgG1 steht seit 2005 **Bevacizumab** (Avastin®; Roche AG, Basel, Schweiz), ein humanisierter moAk gegen den Gefäßwachstumsfaktor **VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor**, gefäßspezifischer epidermaler Wachstumsfaktor) zur Verfügung (Hurwitz et al. 2004). Dieser Angiogenesehemmer kann durch die gezielte Blockade des VEGF eine Rückbildung von im Rahmen der Tumor-Neoangiogenese entstandenen, noch unreifen Blutgefäßen erreichen und die Bildung neuer, die Karzinomgewebeformationen versorgenden Gefäße verhindern. Dadurch wird die Sauerstoff- sowie Nährstoff-Versorgung des Malignoms reduziert und seine Proliferation gehemmt (O'Connor et al. 2009; Willett et al. 2004; Mabuchi et al. 2008).

Dieses Wirkprinzip kommt bei Karzinomzellverbänden ab einem Durchmesser von 1 - 2 mm zum Tragen, da dieses Tumorgewebe sich nicht mehr per Diffusion ernähren kann, sondern über ein eigenes Gefäßsystem ausreichend versorgt werden muss. In der Folge eines sogenannten angiogenen Switchs setzt das Karzinomgewebe Zytokine frei, die eine Neoangiogenese zur besseren Versorgung der Tumorzellverbände bewirken (Folkman 2000; Bergers und Benjamin 2003).

Zudem kann eine Bevacizumab-Therapie auch eine Normalisierung der Gefäßpermeabilität erreichen (Prager et al. 2010; Dickson et al. 2007; Jain 2005).

Bevacizumab ist in der EU seit 2005 in Kombination mit allen 5-FU-basierten CTx-Regimen zur Therapie von Patienten mit metastasierter **KRK-Erkrankung (mKRK)** zugelassen. Klinische Studien belegten, dass die Kombination von CTx mit Bevacizumab KRK-Patienten sowohl in der Erst- als auch Zweitlinien-Therapie einen Überlebensvorteil von 2 bis 4 Monaten ermöglichen kann (Hurwitz et al. 2004; Giantonio et al. 2007).

Einen **völlig anderen, sehr innovativen** Therapieansatz stellt die **anti-CEA-Radioimmuntherapie** unter Nutzung radioaktiv markierter, sogenannter heißer Antikörper dar, - wie z. B. die RAIT mit dem humanisierten und dem β -Strahler ^{131}I markierten monoklonalen IgG1 Ak **Labetuzumab (hMN-14, CEA-CIDE[®], Immunomedics Inc., Morris Plains, NJ/USA)**.

Mit Hilfe derartiger heißer hmoAk können die bereits beschriebene MRD bzw. okkulte Mikrometastasen und Karzinomzellcluster und/oder zirkulierende KRK-Zellen eliminiert werden (Sharkey und Goldenberg 2005; Liersch et al. 2005b).

Mehrere **vorklinische** Studien zeigten, dass die ^{131}I -radioaktiv gekoppelten Ak wirksam in der Zerstörung von CEA-exprimierenden Tumorzellverbänden wie auch in der Hemmung der Proliferationskapazität von Tumorzellen sind (Behr et al. 1999; Koppe et al. 2003). Dabei spielt auch der sogenannte *Crossfire*-Effekt eine wichtige Rolle.

Wie bereits 2005 von dem Radioonkologen Dr. Gerald L. DeNardo publiziert, wird mit dem *Crossfire*-Effekt die Tumorzell-destruierende Wirkung und Eindringtiefe der β -Strahlen des jeweilig eingesetzten Radionuklids beschrieben (DeNardo 2005). Die β -Strahlen erreichen auch Karzinomzellen, an die der monoklonale anti-CEA-Antikörper selbst nicht gebunden ist bzw. gebunden werden kann. Somit handelt es sich beim *Crossfire*-Effekt um ein duales Wirkungsprinzip (DeNardo 2005).

Nachdem initial primär murine Ak zur Markierung und Therapie in der RAIT eingesetzt wurden, kamen durch die o. g. Entwicklung chimärer und humanisierter AK antineoplastische Substanzen mit einer deutlich geringeren Immunogenität zur Anwendung. Insbesondere durch den Einsatz von hmoAk schien der Weg zu einer wiederholten Applikation der RAIT bei einem akzeptalen immunogenen Nebenwirkungsprofil eröffnet zu sein (Behr et al. 1999).

Bisher liegen zahlreiche **klinische** Untersuchungen zur RAIT bei Patienten mit mKRK vor. In diesen Studien wurden unterschiedliche chimäre oder humanisierte anti-CEA-Antikörper mit ^{125}I (^{125}Iod), ^{131}I (^{131}Iod), ^{90}Y ($^{90}\text{Yttrium}$), ^{177}Lu ($^{177}\text{Lutetium}$) oder ^{188}Re ($^{188}\text{Rhenium}$) gekoppelt und eingesetzt (Song und Sgouros 2011; Jain et al. 2013; Tomblyn et al. 2013).

Wie bei der klinischen Weiterentwicklung von innovativen antineoplastischen Substanzen üblich, befanden sich die Teilnehmer in diesen ersten Phase-I/II-Studien schon in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium bzw. hatten bereits diverse, zum Teil mehrfach applizierte Chemotherapieregime mit oder ohne externe Radiatio erhalten. Primäre Endpunkte dieser einarmigen, nicht-randomisierten Phase-I/II-Studien waren die Ermittlung der **maximalen tolerierten Dosis (MTD)** und des Toxizitätsprofils; eine spezifische anti-Tumor-Effektivität wurde nur teilweise bestimmt (Behr et al. 1999; Hajjar et al. 2002). So wurden in der Studie von Koppe et al. bereits 2003 murine Ak bei Mäusen in Einzelapplikation und/oder fraktionierten wiederholten Gaben eingesetzt (Koppe et al. 2003; Koppe et al. 2005). Die Untersuchungsergebnisse belegten die Sicherheit (**Safety**) und Machbarkeit (**Feasibility**) der jeweiligen Behandlungsform und gaben erste Hinweise auf die onkologische Effizienz der RAIT. Es sprachen insbesondere Tumorerkrankungen mit MRD auf die RAIT an (Behr et al. 1999). Bei fortgeschrittenen Karzinomstadien mit großvolumiger Tumorgewebelast konnten lediglich marginale Effekte beobachtet werden. Eine naheliegende Erklärung dafür ist, dass das Mikromilieu solider Karzinome (z. B. onkotischer Gewebedruck, Mikroangiopathie, Tumorgefäßnetzwerk, Stromagewebe) im Gegensatz zu einer lymphatischen Systemerkrankung, wie den Non-Hodgkin-Lymphomen, zu einer deutlich geringeren Anreicherung der therapeutischen hmoAk im Tumorgewebe führt (Meller et al. 2014).

Bereits 1999 wurden Ergebnisse zur Toxizität und möglichen Effektivität von ^{131}I -**Labetuzumab (hMN-14)** bei 12 Patienten mit metastasierten KRK aus einer Phase-I-Studie veröffentlicht (Behr et al. 1999). In dieser Untersuchung wurde die MTD bei 60 mCi/m² nach Auftreten einer **hämatologischen Toxizität (HämTox)** mit **NCI-CTC-Grad 4 (National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria)** bei 16 % der Patienten erreicht. Beim Einsatz von 70 mCi/m² trat bei 2/3 der Patienten passagere HämTox mit NCI-CTC-Grad 4 auf (Behr et al. 1999). In einer weiteren Phase-I/II-Studie an 17 von 21 Patienten mit fortgeschrittenen metastasierten gastrointestinalen oder

kolorektalen Karzinomen wurde die vorab definierte MTD bei 40 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab (hMN-14)** (Hajjar et al. 2002) erreicht.

Infolge einer anhaltend engen Kooperation zwischen der ehemaligen Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (damaliger Direktor: Prof. Dr. med. H. Becker) und der Abt. Nuklearmedizin (damaliger Direktor: Prof. Dr. med. W. Becker; Nachfolger und derzeitiger Direktor: Prof. Dr. med. J. Meller), beides Einrichtungen in der UMG, wurden in einer Phase I/II-Studie (Liersch et al. 2005b) *erstmalig* 23 KRK-Patienten nach R0-Resektion CEA-exprimierender LM-KRK mit 40-60 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab** (¹³¹I, Nordion UK, Abingdon, Oxon, GB; CEA-*CIDE*®, hMN-14, Immunomedics Inc., Morris Plains, NJ/USA) behandelt. Die Ergebnisse dieses ersten Einsatzes von ¹³¹I-**Labetuzumab** bei potentiell kurativ resezierten LM-KRK zeigten nach einer Beobachtungszeit von 64 Monaten (im Median) für die RAIT-Patienten ein OS von 68 Monaten (im Median; 95 % CI: 46 Monate bis Beobachtungsende) nach LM-KRK-Resektion (Liersch et al. 2005b). Die Überlebensrate betrug nach einem Jahr 94,7 %, nach zwei Jahren 78,9 % und nach fünf Jahren sogar noch 51,3%. Das mediane tumorfreie Überleben (DFS) lag bei 18 Monaten (95 % CI: 11 Monate bis 31 Monate). Ein Jahr nach LM-KRK Resektion blieben 57,9 % und nach 2 Jahren 26,3 % der mit RAIT behandelten Patienten tumorfrei (Liersch et al. 2005b).

In einer weiteren Analyse zum Langzeitüberleben der RAIT-Patienten zeigte sich nach einer Beobachtungszeit von 91 Monaten (im Median) ein besseres OS gegenüber Patienten einer ohne RAIT behandelten, nicht randomisierten Kontrollgruppe (n=19, mediane Nachbeobachtungszeit: 51 Monate). Das mediane OS nach LM-KRK-Resektion und RAIT lag bei 58 Monaten (95% CI: 55 Monate bis Beobachtungsende). In der Kontrollgruppe betrug das mediane OS 31 Monate (95 % CI: 26 Monate bis Beobachtungsende; Log-rank Test; p = 0,032) (Liersch et al. 2007). Allein 13 (68,4 %) der 19 Patienten aus der Kontrollkohorte hatten nach R0-Resektion ihrer LM-KRK eine zum damaligen Therapiezeitpunkt übliche, S3-Leitlinien-gerechte postoperative CTx (5-FU +/- Irinotecan oder +/- Oxaliplatin) in pseudoadjuvanter Intention erhalten - entgegen der ebenfalls üblichen, in den S3-Leitlinien empfohlenen WAS-Strategie (Liersch et al. 2007). In dieser genannten Phase-I/II-Studie bestätigte sich auch, dass weder die Anzahl und Größe der Lebermetastasen noch der histopathologisch bestimmte tumorfreie Resektionsraum oder ein bilobulärer Metastasenbefall einen nachvollziehbaren, relevanten

Einfluß auf das Überleben hatten (Liersch et al. 2005b). Klinisch-therapeutisch ernstzunehmende Nebenwirkungen waren eine HämTox Grad 3 und Grad 4: bei 5 Patienten traten NCI-CTC-Grad 3 und bei 2 Patienten NCI-CTC-Grad 4 Leukozytopenien/Agranulozytosen auf. Bei 10 Patienten waren Thrombozytopenien zu beobachten (9 Patienten mit NCI-CTC-Grad 3, ein Patient mit NCI-CTC-Grad 4 Thrombozytopenie). Bei allen Patienten war es zu einer kompletten, funktionellen Erholung des Knochenmarks und multilinearen Rekonstitution der Hämatopoese gekommen (Liersch et al. 2005b).

Aufgrund dieser ersten vielversprechenden monozentrischen Untersuchungsergebnisse bei initial als palliativ eingestuften KRK-Patienten wurde im Zeitraum von 2005 bis 2010 die anti-CEA RAIT Phase-I/II-Studie als *Investigator Initiated Trial (IIT)* mit 2 Zyklen ¹³¹I-**Labetuzumab** an der UMG der Georg-August-Universität Göttingen durchgeführt. Insgesamt wurden 63 Patienten in die RAIT-Studie aufgenommen und gemeinsam von der damaligen Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (jetzt Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie) und der Abt. Nuklearmedizin multimodal behandelt sowie über einen Zeitraum von 54 Monaten (im Median) nachbeobachtet.

1.4 Zielsetzung und Fragestellung

In der prospektiven IIT-Phase-I/II-Studie *“Repeated adjuvant anti-CEA radioimmunotherapy after resection of colorectal liver metastases: Safety, feasibility, and long-term efficacy results of a prospective phase 2 study“* (Studienleitung: Prof. Dr. med. T. Liersch, Prof. Dr. med. J. Meller, PD Dr. med. C.-O. Sahlmann) wurde die zweimalige, intravenöse Applikation von ¹³¹I-**Labetuzumab** bei Patienten mit einem metastasierten KRK nach potentiell kurativer Lebermetastasen-Resektion untersucht. Erstmals wurden in dieser Indikation und mit diesem Studiendesign die Sicherheit (**Safety**), die Durchführbarkeit (**Feasibility**), die Akzeptanz und Mitwirkung der Patienten an dieser Therapieform (**Compliance**) sowie neben zahlreichen Laborparametern früh- und spät ermittelbare onkologische Überlebensparameter im Rahmen einer strukturierten, zentralisierten Nachsorge geprüft.

Dabei sollten folgende Fragen geklärt werden:

1. Welche hämatologischen und anderen Nebenwirkungen treten nach der 1. bzw. 2. RAIT-Applikation auf (Akuttoxizität)?
2. Wie gut ist die Patienten-Compliance gegenüber dieser innovativen Therapie?
3. Welche Überlebensergebnisse (speziell: **DFS**, **TTP** (Time to **P**rogression), **CSS** (**C**ancer-**S**pecific **S**urvival, krebsspezifische Überleben) und **OS**) sind nach RAIT zu beobachten?
4. Wie ist die Effektivität der wiederholten RAIT gegenüber der einmaligen Applikation einzuschätzen?
5. Wie stellen sich die Überlebensparameter dieser RAIT-Studienkohorte im Vergleich zu publizierten Patientenkohorten ohne RAIT dar.
6. Vergleich der aktuellen Ergebnisse mit den vorausgegangenen RAIT-Kohortenstudien
7. Welche Spättoxizitäten lassen sich in der Langzeit-Nachbeobachtung feststellen? Gibt es eine organspezifische Spät-Toxizität?
8. Wie lassen sich die RAIT-Ergebnisse in den aktuellen wissenschaftlichen und klinisch-therapeutischen Kontext einordnen?
9. Welche Ausblicke auf weitere innovative Therapiestrategien sind infolge der RAIT-Ergebnisse möglich bzw. konkret umsetzbar?

2 Patienten, Material und Methoden

In die prospektive Phase-I/II-Studie „*Repeated adjuvant anti-CEA radioimmunotherapy after resection of colorectal liver metastases: Safety, feasibility, and long-term efficacy results of a prospective phase 2 study*“ (erweitertes Ethikvotum: Antragsnummer 7/4/96, UMG) zur zweimaligen, intravenösen Applikation von **¹³¹I-Labetuzumab** sind im Zeitraum Mai 2005 bis Juli 2009 63 Patienten mit einem metastasierten KRK nach potentiell kurativer Lebermetastasen-Resektion aufgenommen worden. Die protokollgemäße strukturierte Nachbeobachtung erstreckte sich über 54 Monaten (im Median).

Der **primäre Endpunkt** der Studie war die Ermittlung der **Safety** in Bezug auf die Anzahl und den Prozentsatz an Patienten mit einer RAIT-induzierten Toxizität NCI-CTC-Grad 4. Zudem wurden die **Feasibility** und **Compliance** zu dieser Therapieform geprüft.

Die **sekundären Endpunkte** umfassten Parameter zur Ermittlung einer möglichen Therapie-Effizienz (z. B. TTP, OS und CSS; siehe Material und Methoden, Abschnitt: Statistik, Definition von Überlebensparametern).

Die **Fallzahlschätzung** hatte sich aus den dokumentierten Toxizitäten bei jenen 23 Patienten ergeben, die in der früheren RAIT-Studie 1x mit **¹³¹I-Labetuzumab** behandelt worden waren (Liersch et al. 2005b; Liersch et al. 2007). Bei 3 von 23 (13 %) Patienten war eine Hämatotoxizität NCI-CTC-Grad 4 aufgetreten, daher war für eine zweifache RAIT-Applikation eine NCI-CTC-Grad 4 bei 25 % der Studienteilnehmer als akzeptabler Grenzwert festgelegt worden. Unter der Annahme, dass die Rate an NCI-CTC-Grad 4 Toxizitäten in der aktuellen Studie mit 2-maliger RAIT-Applikation nicht höher liegen würde, wurde erwartet, dass bei einer Fallzahlgröße von 60 Patienten eine Toxizitätsrate von ≤ 25 % mit einer 95 %-igen Konfidenz auftreten würde.

2.1 Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien

Das Therapieschema der RAIT-Studie ist in der Abbildung 3 dargestellt. In die Studie sind KRK-Patienten aufgenommen worden, die folgende Einschlusskriterien erfüllten bzw. bei denen nachfolgende Ausschlusskriterien nicht zutrafen:

Einschlusskriterien:

- Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren, bei denen ein histologisch nachgewiesenes KRK mit synchroner oder später aufgetretener (metachroner) hepatischer Metastasierung in potentiell kurativer Zielsetzung reseziert worden ist;
- komplette Resektion (R0-Residualstatus) des Primarius sowie der Lebermetastase(n) einschliesslich einer intraoperativen und histopathologischen Befunddokumentation zur Re-Evaluation;
- immunhistochemischer Nachweis CEA-exprimierender Tumorzellen in den Lebermetastasen (siehe Abbildung 2);
- intraoperativ kein Nachweis von sichtbaren oder tastbaren Tumorresiduen (intraoperative Sonographie der Leber) nach LM-KRK-Resektion; kein Nachweis tumorverdächtiger extrahepatischer Läsionen in der bildgebenden Umfelddiagnostik (z. B. im CT/PET-CT/MRT);
- Nachweis einer ausreichenden Funktion des Knochenmarks durch Kontrolle der Erythrozyten-, Thrombozyten- und Leukozytenanzahl im Blutbild aus Cubitalvenenblut (ggf. Differentialblutbild und ggf. weitergehende Labor-diagnostik, z. B. Spezialuntersuchungen wie hämatopoetische Proliferationsassays);
- Nachweis einer ausreichenden Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance über 50 ml/min, Serum-Kreatinin unter 1,2 mg/dl);
- Ausschluss einer Schilddrüsenerkrankung (klinisch, durch Kontrolle des TSH-Wertes und sowie weiterer Schilddrüsen-Hormonparameter; ggf. Schilddrüsen-Szintigraphie aufgrund der Indikationsstellung durch den behandelnden Arzt oder betreuenden Studien-Prüfarzt);
- unmittelbar nach der LM-Resektion war vor der RAIT keine CTx oder andere anti-KRK-Behandlung, z. B. mit moAk, eingeleitet bzw. durchgeführt worden;

- nach Resektion der LM-KRK musste die Wundheilung abgeschlossen und die Operation > 4 Wochen vor Einleitung der RAIT erfolgt sein;
- Ausschluss einer Schwangerschaft bei KRK-Patientinnen; Frauen im gebärfähigen Alter wurden angehalten, für die Dauer der Therapie und für weitere 6 Monate schwangerschaftsverhütende Maßnahmen durchzuführen (schriftliche Bestätigung im Rahmen der Aufklärung; **IC: *informend consent***);
- die Dauer der empfängnisverhütenden Maßnahmen galt gleichermaßen auch für männliche Patienten; die KRK-Patienten beider Geschlechter waren i. R. der Aufklärung zur multimodalen Therapie (explizit zur RAIT) über die Möglichkeiten der Kryokonservierung von Eizellen/Sperma aufgeklärt und auf entsprechende, diese Maßnahmen durchführende Institutionen hingewiesen worden;
- minimale Lebenserwartung: > 3 Monate;
- Karnofsky Index von > 70 bzw. Performance-Status nach **ECOG** < 2 (**E**astern **C**ooperative **O**ncology **G**roup).

Ausschlusskriterien:

- schwerwiegende Nebenerkrankungen, welche nach Beurteilung des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten beeinflussen konnten, die Therapie zu tolerieren oder sie zu beenden;
- Hinweis auf eine Knochenmarkinfiltration mit > 10 % KRK-Zellen (eine entsprechende Verdachtsdiagnose musste durch eine Knochenmarkstanze/-zytologie abgesichert worden sein);
- eine externe Radiotherapie von mehr als 25 % des blutbildenden (roten) Knochenmarks war innerhalb eines Jahres vor der geplanten RAIT erfolgt;
- eine vorangegangene Bestrahlung bis zur Maximaldosis eines lebensnotwendigen Organs (z. B. Lunge, Leber, Niere). Eine Teilbestrahlung des Organs oder eine Bestrahlung mit einer NICHT maximalen Dosis musste dokumentiert werden, war aber grundsätzlich KEIN Ausschlusskriterium; eine Rücksprache und Abschätzung des potentiellen Risikos erfolgte zwischen Studienleitung und Strahlentherapie-Experten zur Klärung eines eventuell bestehenden relativen Ausschlusskriteriums;
- eine bereits durchgeführte Behandlung mit ^{131}I mit einer Aktivität von ≥ 250 mCi/m²;

- eine bereits durchgeführte Knochenmark-(Stammzell-)Transplantation;
- eine bestehende Schwangerschaft; oder eine zu erwartende Schwangerschaft bei sexuell aktiven Frauen, die keine schwangerschaftsverhütenden Maßnahmen durchführen bzw. während der RAIT und innerhalb eines Zeitraumes von ≤ 6 Monaten nach der RAIT durchführen wollten. Bei prä-/perimenopausalen Frauen musste ein aktueller, negativer Schwangerschaftstest vor der RAIT vorliegen.
- eine dokumentierte Myelotoxizität NCI-CTC-Grad 3 oder Grad 4 über > 14 Tage infolge einer vorausgegangenen Therapiemaßnahme innerhalb der letzten 6 Monate vor der geplanten Aufnahme in die RAIT-Studie.

Nach erfolgter LM-KRK-Resektion wurden die Patienten einem Re-Staging vor der RAIT zugeführt (Abbildung 3). Dieses umfasste - wie auch das präoperative Staging - sowohl bildgebende Diagnostik (CT des Thorax/Abdomens/Beckens und/oder ein FDG-PET bzw. ein PET-CT; fakultativ ein MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel) als auch Untersuchungen des (Differential-)Blutbildes, von Parametern der klinischen Chemie [Leber- und Gallenwegswerte, wie z. B. Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) und Bilirubin; Albumin und Protein, der Nierenfunktionsparameter wie z. B. Serum-Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure, der Elektrolyte im Blut (z. B. Kalium, Phosphor) und die Laktatdehydrogenase (LDH)] sowie der Tumormarker CEA und CA19-9.

Die erste Gabe von ^{131}I -**Labetuzumab** erfolgte ca. 6 Wochen nach LM-Resektion; anschließend wurden mindestens 1x pro Woche Kontrollen des Blutbildes und der klinischen Chemie über einen Zeitraum von 3 Monaten durchgeführt. Nach einem erneuten Staging erfolgte die zweite Applikation von ^{131}I -**Labetuzumab** (siehe Abbildung 3) drei Monate nach der 1. RAIT-Gabe. Anschließend wurden die o. g. wöchentlichen Kontrollen der Blutbild- und Laborparameter über weitere 3 Monate durchgeführt.

Nach der RAIT wurden alle Patienten, unabhängig davon, ob die RAIT zweimalig oder evtl. aufgrund von Nebenwirkungen nur einmalig gegeben worden war, in einer standardisierten strukturierten Nachsorge weiter kontrolliert.

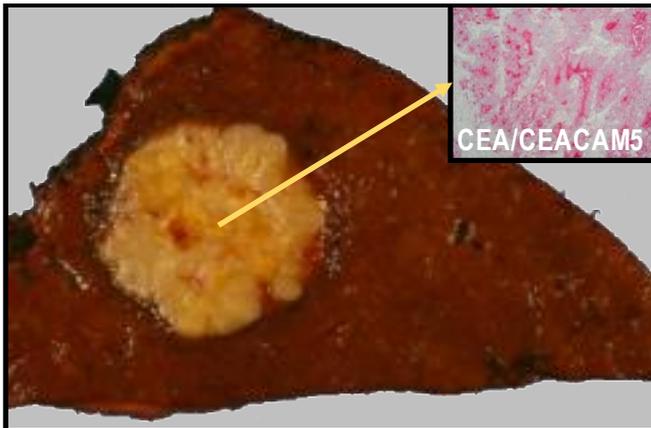


Abbildung 2: Lebermetastase (gelblich-gräuliche Formation) in einem Leberteilresektat; Foto oben rechts: exemplarischer Ausschnitt aus einem lichtmikroskopischen Sichtfeld mit dem immunhistochemischen Nachweis CEA/CEACAM5 positiver KRK-Zellen (zur Verfügung gestellt von Frau OÄ Dr. med. H. Rothe, Abteilung Pathologie, UMG)

Die onkologische Nachbeobachtung beinhaltet neben der obligatorischen körperlichen Untersuchung eine Kontrolle verschiedener Laborparameter aus dem peripheren venösen Vollblut (Blutbild, klinische Chemie, CEA und CA19-9), eine Bildgebung (Sonographie des Abdomens, Röntgen des Thorax, ggf. CT und ggf. FGD-PET) sowie endoskopische Untersuchungen (Rekto-/Sigmoidoskopie, Koloskopie). Die zeitliche Abfolge der einzelnen Nachsorgeuntersuchungen ist in Tabelle 4 dargestellt.

Untersuchung	Monate nach RAIT									
	0 (1.RAIT)	3 (2.RAIT)	6	12	15	18	24	36	48	60
Anamnese, klinische Untersuchung, Blutbild, klinische Chemie, CEA- und CA19-9-Werte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Koloskopie	X			X ^a				X ^b		
Abdomensonographie ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Rekto-/Sigmoidoskopie	X			X		X		X		
Röntgen-Thorax	X	X		X						
Computertomographie	X	X	X		X		X	X		
FDG-PET	X	X	X		X		X	X		

Tabelle 4: Standard-Untersuchungen bei KRK Patienten innerhalb der RAIT-Studie

^a sofern keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt war

^b bei unauffälligem Befund erfolgte die nächste Koloskopie nach 5 Jahren

^c dynamisches Verfahren zum Nachweis von Lebermetastasen, Abklärung suspekter Areale durch CT.

Studiendesign

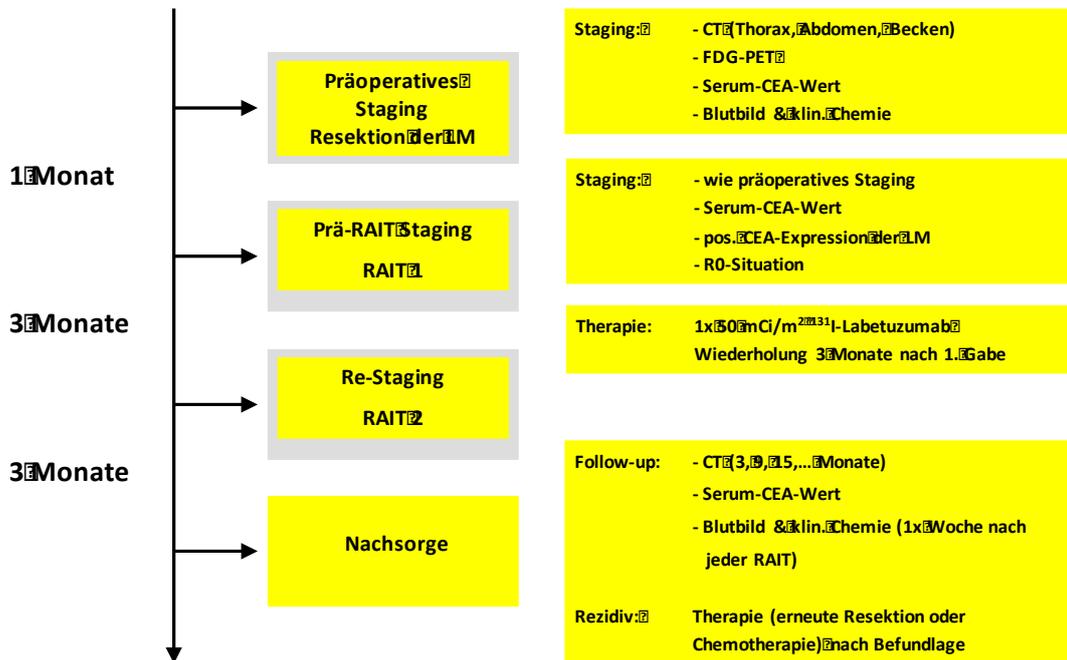


Abbildung 3: Studienablauf

2.2 Klinischer Prognose-Score bei Patienten mit LM-KRK

Zur klinischen Abschätzung des individuellen Risikos der RAIT-Patienten für ein frühzeitiges Rezidiv der Malignomkrankung wurden die KRK-Krankheitsverläufe und klinisch-pathologischen Parameter nach folgenden international anerkannten Prognose-Scores eingestuft:

Der im **MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York City, USA)** entwickelte **Clinical Risk Score (CRS; im klinischen Alltag auch Fong-Score** genannt) beruht auf einer retrospektiven Analyse von 1001 KRK-Patienten nach LM-Resektion (Fong et al. 1999). Der CRS empfiehlt vor einer LM-Resektion folgende Parameter zu erheben und mit je einem Bewertungspunkt zu versehen:

- nodal positiver Primärtumor;
- krankheitsfreies Intervall < 12 Monate zwischen Erstdiagnose und Metastasierung in die Leber;
- LM-Größe: > 5 cm;
- Anzahl der LM: > 1;
- präoperativer CEA-Wert: > 200 ng/dl.

Die ermittelte Punktzahl gibt einen Anhalt für das KRK-Rezidivrisiko (siehe Tabelle 5).

Der **AFC**-Score (**A**ssociation **F**rançaise de **C**hirurgie; auch **Nordlinger**-Score genannt) basiert auf einer Datenanalyse von 1568 Patienten mit einer relativ kurzen medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten (Min.-Max.: 9 - 30 Monate). Das AFC-Scoring-System umfasst 7 Kriterien (Nordlinger et al. 1996):

- Alter: > 60 Jahre;
- Metastasengröße: > 5 cm;
- Lymphknotenstatus des Primarius: positiv;
- Primärkarzinom-Status: > pT3;
- tumorfreies Intervall nach Resektion des Primärkarzinoms: < 2 Jahre;
- Anzahl der Metastasen: > 4;
- Resektionsabstand: < 1 cm.

Auch beim **AFC**-Score werden die erhobenen Parameter mit jeweils einem Punkt bewertet. Die ermittelte Punktzahl weist auf das KRK-Rezidivrisiko hin. In Tabelle 5 wird der Zusammenhang zwischen den beiden Risiko-Score-Systemen am prozentualen 2- bzw. 5-Jahresüberleben verdeutlicht.

Risiko	MSKCC-CRS (n=1001 Patienten) (Fong et al. 1999)			AFC - Score (n=1568 Patienten) (Nordlinger et al. 1996)	
	Risikofaktoren	2 Jahre OS	5 Jahre OS	Risikofaktoren	2 Jahre OS
niedrig	0 – 1	77,5 %	52 %	0 – 2	79 %
mittel	2 – 3	70 %	40 %	3 – 4	60 %
hoch	4 – 5	45 %	19,5 %	5 – 7	43 %

Tabelle 5: Überleben (OS) von KRK-Patienten mit LM

Ein weiteres Scoring-System steht mit der mTNM-Klassifikation zur Verfügung (Gayowski et al. 1994). In einer retrospektiven Analyse bestimmte diese Arbeitsgruppe bei 204 KRK-Patienten das Ausmaß der intrahepatischen Metastasierung am Leberresektat. Anschließend erfolgte analog der TNM-Klassifikation eine histopathologische Zuordnung:

mT1	solitäre LM, ≤ 2 cm
mT2	solitäre LM, > 2 cm, 1 Leberlappen (LL); multiple LM, ≤ 2 cm, 1 LL
mT3	multiple LM, > 2 cm, 1 LL
mT4	solitäre o. multiple LM in beiden LL, Invasion von Gefäßen (V. portae, A. hepatica) o. Gallengängen

Tabelle 6: mT-Klassifikation nach Gayowski (Gayowski et al. 1994). Das Präfix y wird nach präoperativ erfolgter CTx gesetzt; das Präfix r bedeutet, dass es sich bereits um eine intrahepatische Rezidivsituation handelt

Unter Berücksichtigung der intrahepatischen Verteilung der LM sowie weiterer histopathologischer Parameter ermöglicht die Gayowski-Klassifikation (siehe Tabelle 6) folgende Prognoseabschätzung:

Klassifikation				3 Jahres- Überleben	5Jahres-Überleben
mTMN I	mT1	N0	M0	70 %	60 %
mTMN II	mT2	N0	M0	70 %	60 %
mTMN III	mT3	N0	M0	49 %	33 %
mTMN IVA	mT4	N0	M0	31 %	22 %
mTMN IVB	jedes mT	N1	M0, M1	12 %	0 %
		N0, N1	M1	12 %	0 %

Tabelle 7: Prognoseabschätzung nach LM-KRK Resektion (modifiziert nach Gayowski et al. 1994); eine Lymphknotenmetastasierung wird unabhängig von der Anzahl befallener Lymphknoten (Lk) als NICHT vorhanden (N-) oder vorhanden (N+) angegeben. Extrahepatische Tumormanifestationen in anderen Organsystemen werden als mTM1 klassifiziert.

Die Patienten-Gruppen mTMN-I und -II haben eine günstige Prognose mit einem 3-Jahre-OS von 68 % und einem 5-Jahre-OS von 61 %. Demgegenüber haben die Patienten-Gruppen mTMN-III und -IVA einen deutlich schlechteren Krankheitsverlauf (siehe Tabelle 7). Als prognostisch besonders ungünstig eingeschätzt werden KRK-Patienten mit einem mTMN IVB-Stadium bei einer 3-Jahre-Überlebensrate von 12 %.

In der vorliegenden Dissertation wurde das mTMN-System nach Gayowski (Gayowski et al. 1994) für alle LM-Resektate verwendet. Unter Einschluss aller drei o. g. Scoring-Systeme erfolgten später multivariate Analysen diverser klinischer und/oder histopathologischer Parameter aus der RAIT-Studie.

2.3 KRK: Spezifische Antikörper, radioaktive Markierung, Dosimetrie und Nachbeobachtung

2.3.1 Anti-CEA-spezifischer Antikörper - *Labetuzumab*

Die Herstellung moAk in technologischem Maßstab ist erst durch die bahnbrechenden wissenschaftlichen Arbeiten von Köhler und Milstein (Köhler und Milstein 1975) möglich geworden. Die ersten klinisch eingesetzten moAk waren murinen Ursprungs. Teilweise sind diese moAk auch heute noch in der nuklearmedizinischen Routinediagnostik im Einsatz, wie z. B. das murine

^{99m}Tc-markierte IgG Besilesomab (Scintimun[®], CIS Bio International S.A., Gif-sur-Yvette, France) zur Entzündungsdiagnostik (Richter et al. 2011). Wie bereits beschrieben (siehe Einleitung) gelang es später, Teile der murinen Ak durch humane Anteile zu ersetzen, so dass die moAk mittlerweile unterteilt werden in:

- murine moAK (Maus);
- chimäre moAK, d. h. das murine Material ist nur noch im variablen Ak-Anteil vorhanden;
- humanisierte moAK, d. h. das murine Material liegt nur noch an den Antigen-Bindungsstellen, den **CDRs** (*Complimentary Determining Regions*), vor;
- und voll humane (**komplette**) humane moAk.

Der Gebrauch chimärer bzw. humanisierter moAk zur Immundiagnostik/-therapie und zur RAIT ist gegenüber murinen moAk vorteilhaft. Es ist dabei nicht mit einer Induktion von humanen Anti-Maus-Ak, wie etwa beim ^{99m}Tc-Besilesomab, zu rechnen (Richter et al. 2011).

Anti-CEA moAk können aufgrund ihrer Bindung mit **CEA** bzw. Meconium Antigen, genauer dem *Non-specific Cross-reacting Antigen 2 (NCA-2)*, wie in folgender Tabelle unterteilt werden.

IgG-Klasse der Anti-CEA moAk	Bindung
I	CEA, NCA-2, NCA
II	CEA, NCA-2
III	CEA IMMU-4 (murin) MN-14 (murin) hMN-14 (humanisiert)

Tabelle 8: Anti-CEA-Antikörper nach Bindung und Art der Herstellung

Entsprechend der Tabelle 8 schien sich ein Anti-CEA moAk der Klasse III am besten für die Radioimmundiagnostik und RAIT zu eignen (Primus et al. 1983).

Zu dieser Klasse gehört **hMN-14 (Labetuzumab)**, ein monoklonaler **CDR**-modifizierter, humanisierter IgG-1-Ak gegen CEA (IgG1-subclass moAk). **Labetuzumab** (CEA-CIDE[®], Immunomedics Inc., Morris Plains, NJ/USA) bindet spezifisch an CEA (CEACAM5). Für RAIT-Studie wurde **Labetuzumab** durch Prof. Dr. med. David M. Goldenberg (Garden State Cancer Center, Center for Molecular

Medicine and Immunology, Morris Plains, NJ/USA), langjähriger, wissenschaftlicher Kooperationspartner der Studien-durchführenden Institutionen der UMG, und durch die Firma Immunomedics (Morris Plains, NJ/USA) FREI zur Verfügung gestellt. In vorausgegangenen klinischen Kohorten-Studien (Behr et al. 1999; Hajjar et al. 2002; Liersch et al. 2005b) hatte sich für **Labetuzumab** weder eine signifikante Kreuzreaktivität gegen normales Gewebe noch eine relevante immunogene Toxizität gezeigt. Somit schien sich **Labetuzumab** besonders zum Einsatz in der RAIT zu eignen.

2.3.2 Radionuklide für die Radioimmuntherapie

Die Auswahl geeigneter Radionuklide für eine RAIT in einer pseudoadjuvanten Behandlungssituation, wie nach Resektion von LM-KRK mit R0-Residualstatus, muss unter Berücksichtigung der physikalischen sowie strahlenbiologischen Eigenschaften des Radioisotops erfolgen.

Im Vergleich der Charakteristika von Alpha-, Auger- und Beta-Strahlern erscheinen die Medium-energetischen Beta-Emitter (z. B. ^{131}I , ^{177}Lu oder ^{67}Cu) aufgrund ihrer optimalen Partikelreichweite die am besten geeigneten Nuklide für eine Therapie von Karzinomzellclustern (< 500 μm im Durchmesser) zu sein (Reilly 1991; Milenic et al. 2004).

Von den β -Strahlern kommen nur diejenigen für eine RAIT in Betracht, deren Halbwertszeit im Bereich von mehreren Stunden bis zu wenigen Tagen liegt. Durch eine a priori definierte, protrahierte Halbwertszeit kann eine Herddosis im Tumor erreicht werden, die möglichst sämtliche Tumorzellverbände in ihrer strahlensensitiven Zellteilungsphase vernichtet. Für die vorliegende Studie war ^{131}I als Kopplungspartner für **Labetuzumab** ausgewählt worden, da bereits in einer vorherigen Arbeit die Effektivität dieses Radiopharmazeutikums gezeigt werden konnte (Behr et al. 1999). Darüber hinaus eignet sich ^{131}I zur Therapie von MRD/Mikrometastasen aufgrund seiner kurzen Strahlungsreichweite und Eindringtiefe. Letztere ermöglicht eine Schonung gesunden Organparenchyms während der eigentlichen tumortoxischen Therapie (Sharkey et al. 1991; Blumenthal et al. 1992; Goldenberg 2002; Behr et al. 2002). Die lokoregionäre Wirksamkeit von ^{131}I -markieren moAk ist an Leber-Phantomen geprüft worden (Dunn et al. 1997). Mit Hilfe der Iodogen-Methode (siehe nachfolgenden Abschnitt) kann eine Markierung

von **Labetuzumab** mit ^{131}I einfach und mit einer hohen radiochemischen Reinheit durchgeführt werden.

2.3.3 Jodierung der moAk mit ^{131}I

Seit über 80 Jahren werden Radionuklide (wie z. B. ^{131}I) und Radionuklid-markierte Antikörper zur Diagnostik und Therapie von diversen Erkrankungen (z. B. Schilddrüsenerkrankungen, Non-Hogkin-Lymphome) verwendet (Sharkey und Goldenberg 2005; Clarke 1991). Aufgrund der einfachen Radio-Jodierung mittels standardisierter Jodogen-Methode (Fraker und Speck 1978) und der breiten Verfügbarkeit des ^{131}I stellen die ^{131}I -markierten moAk die bestuntersuchtete Substanzklasse in der RAIT dar. In der vorliegenden Studie wurde zur Radio-Jodierung von **Labetuzumab** das notwendige Radionuklid ^{131}I (in 0,1 M NaOH) von der Firma Nordion UK (Abingdon, Oxon/GB) bezogen. Die spezifische Aktivität des markierten moAk (^{131}I -**Labetuzumab**) betrug 15 mCi/mg. Die radiochemische Reinheit wurde mittels Dünnschicht-Chromatographie (10 cm ITLC-SG Streifen, mobile Phase in 0,9 % NaCl-Lösung) bestimmt und betrug für den jodierten Antikörper > 97 % bei allen Markierungsansätzen. Die Immunreaktivität, d. h. die Güte der Ak-Bindung an das Antigen, lag bei > 85 %, wie bereits in anderen Arbeiten gezeigt werden konnte (Behr et al. 1999; Hajjar et al. 2002; Liersch et al 2005b).

2.3.4 Dosierung und Applikation von ^{131}I -Labetuzumab

Aufgrund der vorausgegangenen RAIT-Kohortenstudien wurde in der vorliegenden RAIT-Studie die **Aktivität** für eine Einzelapplikation ^{131}I -**Labetuzumab** auf 50 mCi/m² **KOF** (**K**örper**o**ber**f**läche) festgelegt. Es sollten den KRK-Patienten 2 Applikationen (d. h. 2 RAIT-Zyklen) im Abstand von 3 Monaten verabreicht werden (siehe Abbildung 3). Das Studien-Protokoll ermöglichte eine RAIT-Aktivitäts-Reduktion, sofern sich aus der Patienten-Anamnese Hinweise auf eine eingeschränkte Funktion des Knochenmarks, d. h. eine verlangsamte Hämatopoese-Proliferationskapazität, ergaben. Eine Einschränkung der Regenerationskapazität bzw. zellulären Repopulation des Knochenmarks wurde für eine > 2 Wochen andauernde Hämatotoxizität NCI-CTC-Grad ≥ 3 nach der 1. RAIT-Gabe postuliert.

In der aktuellen RAIT-Studie wurde dasselbe standardisierte Protokoll zur Infusion von ¹³¹I-**Labetuzumab** genutzt wie in der vorherigen Phase I/II-Studie (Liersch et al. 2005b; Behr et al 1999): Dreißig Minuten vor jeder ¹³¹I-**Labetuzumab**-Gabe erhielten alle Patienten 4 mg Ondansetron, 2 mg Clemastin, 100 mg Prednisolon und 200 mg Cimetidin, um das Risiko möglicher Nebenwirkungen wie Übelkeit oder allergischer Reaktionen zu reduzieren. Anschließend wurde den Studienteilnehmern ¹³¹I-**Labetuzumab** (in 50 ml steriler 0,9 % NaCl-Lösung, versetzt mit 1 - 2,5 % Humanalbumin) intravenös über 60 Minuten appliziert.

2.3.5 Dosimetrie

Zur Dosimetrie wurden Ganzkörper-Scans mit einer Picker Prism 2000 Doppelkopf-Gammakamera (Philips/Picker/Marconi, Cleveland, OH/USA) durchgeführt, die mit einem Hochenergie-Kollimator ausgestattet war. Nachdem die Ganzkörper-Aktivität unter 30 µSv/h (etwa 3 - 4 Tage nach der RAIT) gefallen war, erfolgten täglich anteriore und posteriore Ganzkörper-Scans zur Dosimetrie. Die jeweiligen Dosimetriedaten wurden nach dem **MIRD**-Konzept (*Medical Internal Radiation Dose*-Konzept) erhoben. Es wurden 15 Minuten andauernde anteriore und posteriore Ganzkörper-Scans unmittelbar nach RAIT-Applikation, 2 und 4 Stunden später sowie 1x pro Tag über 7 Tage durchgeführt. Die zu untersuchenden Zielorgane waren auf den jeweiligen Scans markiert, und es wurde das geometrische Mittel berechnet. Aus den Daten wurden monoexponentielle Grafiken für jedes einzelne Zielorgan, für das Knochenmark und den gesamten Körper erstellt. Aus den erhobenen Daten konnte außerdem die Verweildauer von ¹³¹I-**Labetuzumab** in den Zielorganen (Leber, Lunge, Nieren, Herz, Milz), im roten Knochenmark und im gesamten Körper berechnet werden. Die Organdosen wurden unter Nutzung der Software **MIRDOSE** 3.1 (Radiation Internal Dose Information Center, **Oak Ridge Institute for Science and Education (ORISE)**, Oak Ridge, TN/USA) bestimmt. Die Knochenmark-Dosis konnte nach der Methode von Shen et al. ermittelt werden (Shen et al. 1999). In Tabelle 9 sind die Dosimetrie-Ergebnisse von 4 RAIT-Patienten exemplarisch dargestellt.

Organ	Aktivität (Median)	Aktivität (Min und Max)
Niere	6,3 Gy	5,9 – 10,58 Gy
Lunge	4,6 Gy	3,8 – 7,16 Gy
Herz	13,7 Gy	7,47 – 16,97 Gy
Milz	7,1 Gy	6,34 – 8,99 Gy
Leber	2,9 Gy	2,22 – 2,91 Gy
Knochenmark	3,1 Gy	1,68 – 4,5 Gy

Tabelle 9: Dosimetrie-Daten von 4 exemplarischen RAIT-Patienten; berechnete Organdosis bei einer Aktivität von 50 mCi/m² KOF ¹³¹I –**Labetuzumab**. Die Daten wurden mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. J. Meller und PD Dr. med. C.-O. Sahlmann, Abt. für Nuklearmedizin (UMG), zur Verfügung gestellt.

2.3.6 Kontroll-Untersuchungen (Monitoring) nach RAIT-Applikation

Die Vital-Zeichen (Blutdruck, Herzfrequenz, oral gemessene Körpertemperatur, Atmungsrate) wurden 10 min vor der RAIT-Applikation und 10 min, 20 min, 30 min, 90 min, 120 min, 180 min und 240 min nach Infusionsstart von ¹³¹I-**Labetuzumab** gemessen. Blutproben wurden vor der Applikation und 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 120 min und 180 min nach Infusionsbeginn sowie 1x pro Tag über weitere sieben Tage abgenommen. Nach Entlassung der RAIT-Patienten aus der stationären Krankenhausbehandlung wurden weitere Routine-Blut-/Laborwerte (Hämatologie und klinische Chemie betreffend) in enger Zusammenarbeit mit den betreuenden Hausärzten ambulant und 1 - 2x wöchentlich erhoben. Der Serum-Tumormarker CEA wurde monatlich im Verlauf ermittelt. Sämtliche Nebenwirkungen der RAIT wurden nach den international gültigen NCI-CTC-Kriterien Version 2.0 (https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf, Zugriff am 31.08.2017), erhoben und dokumentiert. Follow-up-Untersuchungen, wie z. B. die Abdomen-Sonographie, die CT, eine MRT und eine FDG-PET erfolgten alle 3 Monate nach der letzten RAIT-Applikation gemäß Studienprotokoll in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der nationalen S3-Leitlinien (Schmiegel et al. 2005).

2.4 Statistik - Definition onkologischer Parameter

2.4.1 Statistische Analysen

Die Datenerhebung erfolgte zum einen nach den Vorgaben der Phase-I/II-Studien-gebundenen *Clinical Report Forms* (CRFs) papierbasiert und unter Pseudo-

nymisierung in der elektronischen Datenbank ACCESS (Microsoft Corporation, Redmond, WA/USA). Sämtliche Angaben über die jeweilige primäre KRK-Erkrankung, den initialen Therapie- und den Krankheitsverlauf sowie auch über den Verlauf unter der RAIT-Phase-I/II-Studie wurden neben der CRF-Dokumentation ergänzt durch Befunde (z. B. durch Zusatzuntersuchungen in der Nachsorgephase) aus den Krankenakten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie sowie der Abt. Nuklearmedizin, beide aus der UMG. Es erfolgte ein Quelldatenabgleich mit den Computerdatenbanken der UMG über mehrfache Kontrollen, Supervisionen und unabhängig durch eine interne **CRO**-Einheit (**C**linical **R**esearch **O**rganization-Einheit), bestehend aus Mitarbeiterinnen des Chirurgischen Studiensekretariates der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie. Sämtliche statistischen Analysen wurden in Kooperation mit Prof. Dr. rer. nat. Tim Beissbarth und Dr. rer. nat. Jerzy Dyczkowski, Institut für Medizinische Statistik der UMG (Leiter: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Tim Friede), durchgeführt.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen RAIT-Patientenkohorten wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests (z. B.: Alter, Anzahl der Chemotherapiezeiten/-zyklen, der Chemotherapie-Regime) und des Chi-Quadrat-Tests (alle anderen Variablen) berechnet.

Bei der Erstellung der Graphiken und für die statistischen Berechnungen wurden das Statistikprogramm „R“ (Version 2.12.2; R Project for Statistical Computing, Wien, Österreich; verfügbar über: www.r-project.org, Zugriff am 01.03.2011) und das Statistikprogramm Statistica 10.0 (StatSoft, Tulsa, OK/USA) genutzt.

2.4.2 Onkologische Tumor-Parameter - Definitionen

Die Definition folgender onkologischer Tumor- und Überlebensparameter erfolgte in Analogie zu den etablierten Vorgaben beim KRK aus internationalen Konsensustreffen (siehe Punt et al. 2007; Birgisson et al. 2011):

Lokoregionäres Rezidiv (LR) - klinisch (durch CT/MRT und CEA-Anstieg) und/oder per Biopsie histopathologisch gesichertes Rezidiv im Kolon- und/oder Rektum (dort im Bereich der Lokalisation des ehemaligen primären KRK; zeigte sich das Malignom in einem anderen entfernten Kolonabschnitt (z. B. initial Kolon descendens, jetzt Kolon ascendens) so wurde das Rezidiv als Zweit-Primärkarzinom-KRK gewertet;

Fernmetastasen (FM) - jede Krebsmanifestation außerhalb des Kolon- oder Rektums zum Zeitpunkt der Operation des primären KRK oder während des Follow-ups (ein fernmetastatisches Rezidiv konnte intrahepatisch und/oder extrahepatisch vorgelegen haben); eine nachgewiesene Peritonealkarzinose wurde als Fernmetastasierung gewertet;

Zweit-Primärkarzinom-NON-KRK - so wurde jedes neu aufgetretene Primärkarzinom außer einem KRK definiert; es stellte somit eine andere Malignomentität dar;

Zweit-Primärkarzinom-KRK - wurde als jedes neu aufgetretene Primärkarzinom eines KRK an entfernter Lokalisation gegenüber der ursprünglichen Lage des Primärmalignoms und des ehemaligen Operationsgebietes festgelegt; es stellte somit ein Zweitkarzinom der gleichen Malignomentität dar.

2.4.3 Onkologische Outcome-Parameter

OS (Overall Survival) – wurde ermittelt vom Zeitpunkt der LM-KRK Resektion bis zum Auftreten eines Ereignisses oder dem letzten Beobachtungszeitpunkt; d. h. ignoriert wurden: LR, FM, Zweit-Primärkarzinome des KRK, Zweit-Primärkarzinome anderer Entität. Als Ereignis gewertet wurden der Tod verursacht durch ein KRK, der Tod aufgrund einer anderen Ursache, der NICHT-Krebs-bedingte Tod sowie der Therapie-(RAIT-)bedingte Tod. Zensiert wurde **Loss to Follow-up (LFU)**, d. h. der Kontaktabbruch zum Patienten und somit Abbruch der Nachbeobachtung.

CSS (Cancer-Specific Survival) – wurde bestimmt in Monaten vom Zeitpunkt der LM-KRK Resektion bis zum Tod (Zeitpunkt) durch das KRK. Beobachtete Ereignisse wie Tod aufgrund anderer Ursachen wurden zensiert und als durch ein KRK (z. B. LR, FM, fernmetastatisches Rezidiv oder Zweit-KRK) NICHT-verursacht in der Überlebensanalyse ignoriert.

DFS (Disease-Free Survival) – wurde ermittelt vom OP-Zeitpunkt (LM-KRK-OP) bis zum Zeitpunkt der Feststellung eines lokoregionären Rezidivs, von Fernmetastasen, von sekundären Primärkarzinomen (KRK und anderer Entität) oder des Todes (jeder Ursache); zensiert wurde **LFU**.

TTR (Time to Recurrence) ist in der vorliegenden Dissertation gleichzusetzen mit **TTP (Time to Progression)** – **TTP** wurde bestimmt vom OP-Zeitpunkt (LM-KRK-OP) bis zum Zeitpunkt der Feststellung eines Lokalrezidivs, von Fernmetastasen, des Todes verursacht durch das KRK. Die Beobachtungen wurden bei Kenntnis „Tod

durch **NON-KRK**“ zensiert. Das Auftreten von Zweitkarzinomen, d. h. KRK und auch **NON-KRK** (also andere Karzinomentitäten), wurde ignoriert. Unter der Nachbeobachtung wurde ein KRK-Rezidiv nach der 1. RAIT Gabe als Ereignis für TTP gewertet, auch dann, wenn der Patient nach erneuter LM-KRK-Resektion Studienanalog eine erneute RAIT in **pseudokurativer** Absicht erhalten hatte; Patienten, die zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt lebten und KRK-Rezidiv-frei waren oder Patienten, die ohne ein KRK-Rezidiv bereits verstorben waren, wurden zensiert.

TTF (Time to Treatment Failure) - betraf das Intervall zwischen OP-Zeitpunkt (LM-KRK-OP) bis zur Feststellung eines lokoregionären Rezidivs, von Fernmetastasen eines Krebs-bedingten Todes, eines Therapie-(RAIT-)bedingten Todes oder des Todes verursacht durch ein Zweit-Primärkarzinom jeglicher Entität. Die Beobachtungen bei den Patienten wurden bzgl. Nicht-Krebsbedingter Tod zensiert.

Loss to Follow-up - bedeutete Kontaktverlust zum RAIT-Studienpatienten bzw. KRK-Patienten der Kontrollkohorte; dieses **LFU** wurde mit Eintritt des Zeitpunktes als Ereignis für alle Survivalparameter gewertet und in den Analysen zensiert.

Sämtliche Beobachtungen während der Nachbeobachtung wurden zum Zeitpunkt **LFU** und mit Stichtag „**Ende der Nachbeobachtung (14.03.2014)**“ mit Schließung der Datenbank zensiert.

Das **mediane** Überleben (also die Zeit bis der geschätzte Anteil der Überlebenden unter 50 % fällt) wurde mit einem Konfidenzintervall (**CI**) von 95 % angegeben.

Sank der geschätzte Anteil an Überlebenden nicht unter 50 % oder konnte er nicht bestimmt werden, so wurde der Anteil als „nicht erreicht“ (**NR, not reached**) bezeichnet.

In der vorliegenden Arbeit sind die Überlebensparameter DFS, TTP, TTF, CSS und OS für alle Patienten (*Intent-to-treat*, n = 63 Studienteilnehmer) angegeben (siehe Abbildung 11 und 12). Alle Überlebensparameter, insbesondere TTP, OS und CSS, wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet und die Signifikanztestung erfolgte nach dem COX-Proportional-Hazards-Modell (Cox 1972).

Diese o. g. Analysen und Vorgaben galten für alle KRK-Patienten, die die RAIT begonnen oder mindestens 1x RAIT-Zyklus erhalten hatten und sich vor Studienbeginn in einer potentiell kurativen Behandlungssituation befanden. Diese Behandlungssituation wurde im Konsens der Studienleitung festgelegt auf der Basis des durch den Pathologen bei makro- und mikroskopischen Befundung bestimmten

postoperativen Residualstatus (R0-Status) nach LM-KRK-Operation und durch das FEHLEN eines sicheren Hinweises auf weitere KRK-Formationen im Staging vor dem RAIT-Start (siehe Abbildung 3).

Die Überlebensanalysen erfolgten unabhängig von der Anzahl der tatsächlich applizierten RAIT-Zyklen und der jeweiligen RAIT-Dosis.

Für TTP-Analysen wurden Patienten zensiert, die bis zum Abschluss der Beobachtung lebten und Rezidiv-frei waren oder die ohne KRK-Rezidiv verstorben waren. Zudem wurde ein Rezidiv nach der 1. RAIT Gabe als EREIGNIS für TTP gewertet, auch dann, wenn der Patient nach erneuter LM-KRK-Resektion das Studien-Therapie-Protokoll fortsetzen konnte und eine weitere RAIT erhalten hatte. Für CSS-Analysen wurden Beobachtungen wie Tod im Zusammenhang mit einem Rezidiv des KRK als Ereignis gewertet.

Für alle Analysen wurde ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant definiert. Die Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Software Pakets "R" (Version 2.12.2; R Project for Statistical Computing, Wien, Österreich; verfügbar über: <http://www.r-project.org>, Zugriff am 01.03.2011).

Eine **tatsächlich adjuvante Therapiesituation (TAT, truly adjuvant treatment situation)** bestand definitionsgemäß, sofern sich im unmittelbaren Verlauf nach LM-KRK-Resektion kein Hinweis auf ein KRK-Rezidiv in der Bildgebung (CT, PET/CT oder MRT) ergab UND der Serum-CEA Spiegel bei Werten ≤ 5 ng/ml lag.

Eine **potentiell NON-adjuvante Therapiesituation (PNAT, possibly nonadjuvant adjuvant treatment situation)** lag vor, sofern KRK-Patienten nach LM-Resektion und unauffälliger intraoperativer Sonographie mit postoperativ persistierend erhöhten Serum-CEA-Wertespiegel UND/ODER unklaren, neu aufgetretenen Befunden in einem der bildgebenden Verfahren (CT, PET/CT oder MRT) im Re-Staging auffielen.

Als **LFU** wurde, wie o. g., der Kontaktverlust zum KRK-Patienten ohne vorherigen Widerruf der Studienteilnahme gewertet. Bis zum Eintritt des Kontaktverlustes wurden alle dokumentierten Parameter in den Survival-Auswertungen berücksichtigt; nach dokumentiertem **LFU** erfolgte eine Zensierung für alle weiteren Survival-Analysen.

Als **Akuttoxizität** wurden alle Ereignisse unter RAIT und/oder innerhalb der ersten 12 Wochen nach RAIT-Applikation dokumentiert und nach den genannten NCI-

CTC-Kriterien Version 2.0 bewertet. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die hämatologische Toxizität NCI-CTC-Grad 3 und Grad 4 gerichtet.

Unter chronischer/protrahierter Toxizität, in dieser Dissertation auch als Langzeit-Toxizität bezeichnet, wurden alle Ereignisse nach RAIT gewertet, die ab der 12. Woche nach Applikation von ¹³¹I-**Labetuzumab** als andauernd oder als neu aufgetreten dokumentiert wurden. Es wurde wie bei der Akut-Toxizität eine Klassifikation nach NCI-CTC-Kriterien Version 2.0 durchgeführt und ebenfalls der Fokus auf die hämatologische Langzeit-Toxizität NCI-CTC-Grad 3 und Grad 4 gelegt.

Ereignis:	DFS	TTP	TTF	CSS	OS
Lokoregionäres Rezidiv	E	E	E	I	I
Fernmetastasen	E	E	E	I	I
Zweitkarzinom, KRK	E	I	E	I	I
Zweitkarzinom anderer Entität	E	I	E	I	I
Tod durch KRK	E	E	E	E	E
Tod durch Karzinom anderer Entität	E	C	E	C	E
Tod, nicht Karzinom-verursacht	E	C	C	C	E
Therapie-assoziiertes Tod	E	C	E	C	E
Loss to Follow-up	C	C	C	C	C

Tabelle 10: Darstellung von Überlebensparametern, Endpunkten und Ereignissen bei KRK (gemäß Konsensus-Treffen; modifiziert nach Punt et al. 2007 und Birgisson et al. 2011), **E**=Ereignis, **C**=zensiertes Ereignis, **I**=ignoriertes Ereignis

3 ERGEBNISSE

3.1 Patienteneigenschaften - Patientenkohorten

In die RAIT-Phase-I/-II-Studie „*Repeated adjuvant anti-CEA radioimmunotherapy after resection of colorectal liver metastases: Safety, feasibility, and long-term efficacy results of a prospective phase 2 study*“ sind 63 Patienten aufgenommen worden, die sämtliche Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 2.1 Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien) erfüllten und bei denen kein Ausschlusskriterium vorlag. Die KRK-Patientengruppe bestand aus 42 (66,7 %) Männern und 21 (33,3 %) Frauen. Das Patientenalter lag zum Studienbeginn bei 64,5 Jahren (im Median) und reichte von 38 Jahren bis zu 82 Jahren. Weitere Charakteristika der Studienteilnehmer sind zusammen mit Angaben zu den der RAIT vorausgegangenen Behandlungsformen in Tabelle 11 dargestellt.

3.2 Chirurgisches Vorgehen bei den RAIT-Patienten

Mit der RAIT sind insgesamt 53 KRK-Patienten nach ihrer erstmaligen LM-Resektion behandelt worden. Bei 10 Patienten konnte diese innovative Behandlungsmethode erst nach wiederholter LM-KRK-Resektion eingesetzt werden. Bei 12 (19 %) der 63 Studienpatienten war zuvor eine zweizeitige Leberresektion mit einseitiger Leber-Pfortader-Astligatur notwendig gewesen, um den angestrebten postoperativen R0-Residualstatus einhergehend mit einer ausreichenden Leberparenchymreserve nach iatrogenen Hypertrophieinduktion zu erreichen (siehe Kasuistik im Anhang).

Das Zeitintervall zwischen LM-KRK-Operation und der Applikation der 1. RAIT mit ¹³¹I-**Labetuzumab** betrug im Median 7,6 Wochen (Min.-Max.: 2 - 23 Wochen). Nach dem postoperativ durchgeführten Re-Staging befanden sich 39 (61,0 %) der 63 RAIT-Patienten zum RAIT-Start in einer adjuvanten Behandlungssituation (sogenannte **TAT**-Patienten). Aufgrund einer anhaltenden CEA-Erhöhung (n = 9) nach erfolgter LM-KRK-Resektion oder aufgrund einer nicht eindeutig bewertbaren, neu aufgetretenen und somit suspekten Läsion in der Bildgebung (n = 11 Fälle) bzw. aufgrund **BEIDER** Kriterien (n = 4 Fälle) wurde bei 24 Patienten die Therapiesituation als **potenziell NON-adjuvant** eingestuft (sogenannte **PNAT**-

Patienten). Nach erneuter Kontrolle aller Befunde und als Ergebnis interdisziplinärer Fallbesprechungen erhielten die **PNAT**-Patienten aufgrund einer Studienleiter-Entscheidung den ursprünglich geplanten 2. RAIT-Zyklus gemäß Studienprotokoll. Im Re-Staging (vor Applikation der 2. RAIT) war bei 6 Patienten (1 Patient aus der **TAT**-Patientengruppe, 5 Patienten aus der **PNAT**-Gruppe) ein limitiertes intrahepatisches Metastasen-Rezidiv diagnostiziert worden. Nach erneuter, kompletter Resektion (R0-Residualstatus) erhielten auch diese Patienten auf der Basis interdisziplinärer Fallbesprechungen und nach Entscheid durch die Studienleitung den 2. RAIT-Zyklus.

Bei 19 (30,2 %) von 63 Patienten wurde nur ein RAIT-Zyklus appliziert. Dies geschah zum einen aufgrund eines eingeschränkten Performance-Status einhergehend mit einer andauernden Toxizität bei 5 RAIT-Studienteilnehmern, zum anderen aufgrund eines ausgedehnten metastatischen KRK-Rezidivs bei 14 weiteren Patienten (siehe Abbildung 4, Behandlungsdaten in Tabellen 33 bis 37 des Anhangs).

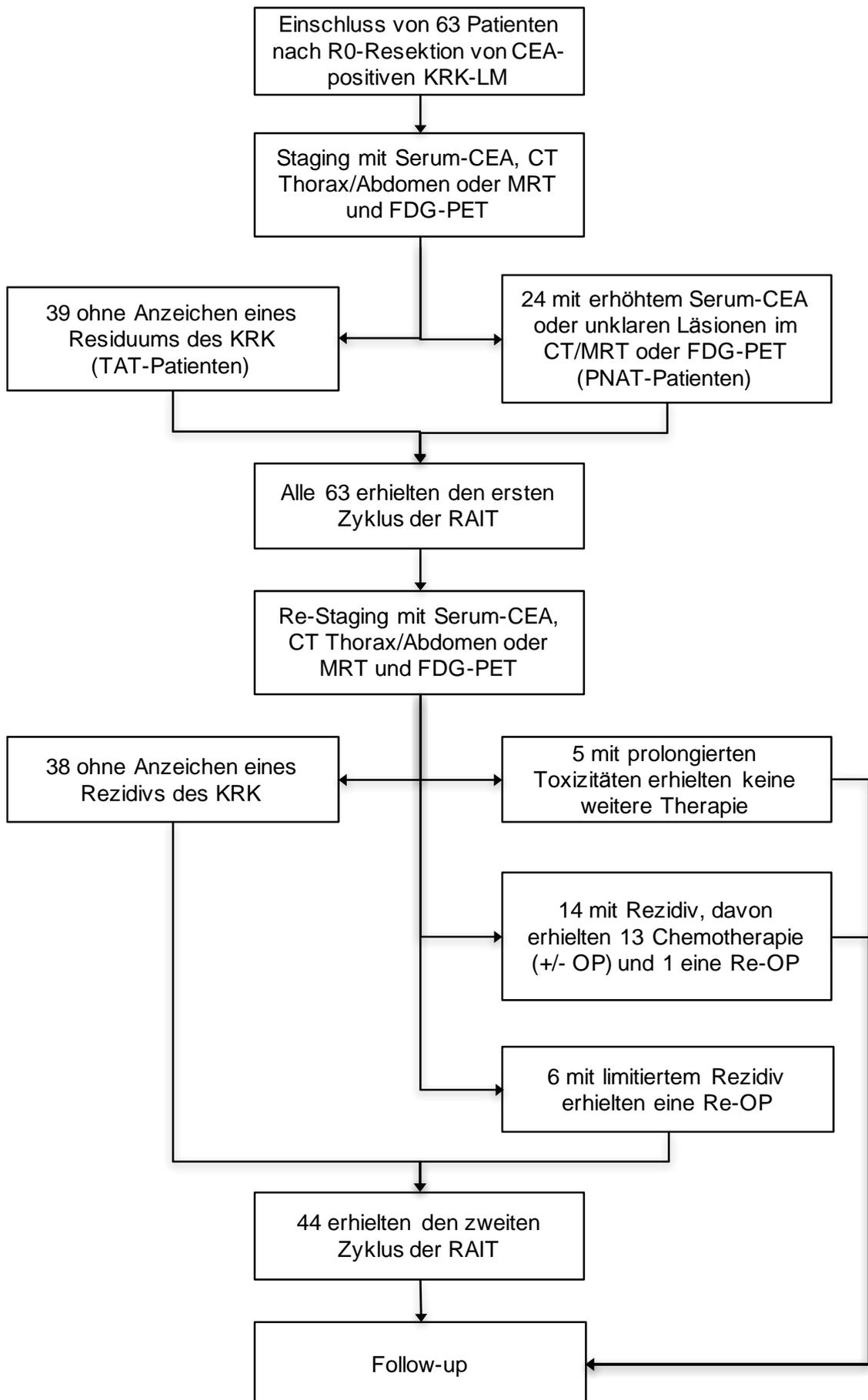


Abbildung 4: CONSORT-Schema über RAIT-Studienverlauf

Parameter	Anzahl von Patienten (%)			p
	Patienten gesamt, N=63	TAT-Patienten, N=39	PNAT-Patienten, N=24	
Alter: Mittelwert [Min.-Max.] in Jahren	62,9 [38-82]	62,7 [46-82]	63,3 [38-78]	0,63
Geschlecht				1,00
männlich	42 (67)	26 (67)	16 (67)	
weiblich	21 (33)	13 (33)	8 (33)	
Lokalisation des Primärtumors				0,81
Kolon	34 (54)	22 (56)	12 (50)	
Rektum ^a	29 (46)	17 (44)	12 (50)	
(y)pT Klassifikation				0,19
T1	2 (3)	1 (3)	1 (4)	
T2	11 (17)	5 (13)	6 (25)	
T3	44 (70)	31 (79)	13 (54)	
T4	6 (10)	2 (5)	4 (17)	
(y)pN Klassifikation				0,27
N0	32 (51)	20 (51)	12 (50)	
N1	16 (25)	12 (31)	4 (17)	
N2	15 (24)	7 (18)	8 (33)	
ypUICC-Stadium des Primarius				0,9
I	4 (6)	21 (54)	2 (8)	
II	14 (22)	8 (21)	6 (25)	
III	13 (21)	8 (21)	5 (21)	
IV	32 (51)	21 (54)	11 (46)	
ED der LM-KRK				0,97
synchron	33 (52)	21 (54)	12 (50)	
metachron ^b	30 (48)	18 (46)	12 (50)	
Anzahl der LM-KRK				0,73
Median [Min.-Max.]	1 [1-7]	1 [1-7]	1 [1-6]	
max. Größe der LM-KRK: Median [Min.-Max.], in cm ^c	2,8 [0,8-11]	2,6 [0,8-9,8]	2,8 [0,9-11]	0,97
Verteilung der LM in LL ^c				0,72
Unilobär	32 (51)	21 (54)	11 (46)	
Bilobär	31 (49)	18 (46)	13 (54)	
Gayowski Score (Gayowski et al. 1994):				0,79
≤ 4	39	25	14	
4	24	14	10	
Fong Score (Fong et al. 1999):				0,42
≤ 2	39(29)	36 (36)	13 (17)	
> 2	24(71)	13 (64)	11 (83)	
Anzahl der Chemotherapien ^d				0,57
0	14	9	5	
1	28	18	10	
2	19	10	9	
3	2	2	0	
Chemotherapie Regime ^e				0,22
5-FU Monotherapie	27	13	14	
Kombination 5-FU + (gesamt)	32	22	10	
Oxaliplatin	25	18	7	
Irinotecan	5	3	2	
Oxaliplatin und Irinotecan	2	1	1	
Kombination 5-FU + (gesamt)	13	9	4	
Oxaliplatin	4	4	0	
Irinotecan	9	5	4	
mit EGFR-Ak	7	4	3	
mit VEGF-Ak	5	4	1	
mit EGFR-Ak/VEGF-Ak	1	1	0	
Art der Leberresektion				0,63
≥ 4 (major)	33 (52)	19 (49)	14 (58)	
< 4 (minor)	30 (48)	20 (51)	10 (42)	

Tabelle 11: Patientencharakteristiken und Vergleich der Untergruppen (modifiziert nach Sahlmann et al. 2017), **LL:** Leberlappen

^a Acht Patienten erhielten eine neoadjuvante Radio(chemo)therapie bevor die Resektion des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms durchgeführt wurde.

^b Diese Angabe umfasst auch jene 10 Patienten, die bereits vor Einschluss in die RAIT-Studie erfolgreich an einem erneuten Rezidiv ihrer LM-KRK operiert worden waren.

^c Diese Daten zeigen den Status aller Studienteilnehmer an zum Zeitpunkt vor Applikation der RAIT mit ¹³¹I-Labeltuzumab.

^d Hier wird die Anzahl aller CTx- Regime angegeben, die während der multimodalen

Behandlung des primären KRK (einschließlich neo- und adjuvanter CTx) sowie während der präoperativen CTx vor geplanter LM-KRK-Resektion gegeben worden waren. Die CTx vor LM-KRK-Operation erfolgte zum Verkleinern der LM-Volumenlast und zur Gewährleistung einer initial fraglichen Resektabilität.

^e Die Anzahl der CTx-Regimen für die einzelnen Behandlungsgruppen sind nach den jeweiligen Substanzkombinationen dargestellt.

3.3 Akute Toxizität unter und nach RAIT-Applikation

Es wurden während der RAIT-Gaben und innerhalb der ersten 48 Stunden post infusionem keine infusionsbegleitenden/-bedingten Nebenwirkungen oder gar Todesfälle beobachtet. Die applizierte Knochenmarkdosis wurde zwischen 1,68 und 4,5 Gy exemplarisch aus den Dosimetriedaten von vier Patienten berechnet.

Die akute Toxizität trat innerhalb von 12 Wochen nach der jeweiligen RAIT-Applikation auf und war ebenso wie die chronische Toxizität (> 12 Wochen nach der RAIT-Gabe) in ihrer Auswirkung (**WHO (World Health Organization) NCI-CTC-Grad 3 und / oder Grad 4**) hämatologisch geprägt. Nach der 1. RAIT-Applikation wurde für Leukozyten ein medianer Tiefstwert (Nadir) von 6 Wochen (Min.-Max.: 3 - 8 Wochen) und für Thrombozyten ein Nadir von 5 Wochen (Min.-Max.: 3 - 6 Wochen) beobachtet. Im Anschluss an den 2. RAIT-Zyklus betrug der Nadir sowohl für Leukozyten (Min.-Max.: 4 - 10 Wochen) als auch für Thrombozyten 6 Wochen (Min.-Max.: 3 - 8 Wochen).

	NCI-CTC-Grade	ein Zyklus RAIT (N=63)	zwei Zyklen RAIT (N=42) ^a	p - Wert
Hämoglobin	0	29	9	0,017
	1	20	15	
	2	10	8	
	3	4	10	
	4	0	0	
Leukozyten	0	1	2	0,07
	1	3	9	
	2	24	11	
	3	22	14	
	4	13	6	
Thrombozyten	0	0	0	0,3
	1	10	5	
	2	9	6	
	3	39	22	
	4	5	9	

Tabelle 12: Akute hämatologische Toxizität nach dem 1. RAIT-Zyklus und nach dem 2. RAIT-Zyklus mit ¹³¹I-**Labetuzumab** (modifiziert nach Sahlmann et al. 2017)

^a2 der insgesamt 44 Patienten hatten sich zeitweise den im Studienprotokoll vorgegebenen, engmaschigen Laborwertkontrollen entzogen, deshalb erfolgt keine Darstellung der erhobenen Werte dieser beiden Studienteilnehmer in obiger Tabelle.

In Tabelle 12 ist die kumulative Hämatotoxizität in NCI-CTC-Graden im Zusammenhang mit der Anzahl applizierter RAIT-Zyklen dargestellt. Studienteilnehmer, die zwei RAIT-Zyklen erhalten hatten, wiesen insgesamt höhere Toxizitätsgrade auf gegenüber jenen Patienten, denen nur ein RAIT-Zyklus verabreicht worden war. Ein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich aber allein für die Hämoglobin-Werte ($p = 0,017$).

Acht bis zwölf Wochen nach der RAIT erreichten nahezu alle Blutzellpopulationen, im peripheren Blutbild gemessen, wieder ihr Ausgangslevel vor Start der RAIT-Studie. Eine während der Regenerationsphase notwendige Substitution, z. B. mit Erythrozyten- und/oder Thrombozyten-Konzentraten oder Wachstumsfaktoren (**G-CSF: Granulozyten-Colony-Stimulating-Factor**, Neupogen®; Amgen Inc., Thousand Oaks, CA/USA) war nach Maßgabe des jeweiligen Prüfarztes bzw. Hausarztes erfolgt (siehe Abschnitt 3.3.1 bis 3.3.3).

3.3.1 Akute Toxizität unter RAIT: Hämoglobin-Werte

In Abbildung 5 sind die wöchentlichen Kontrollergebnisse der **Hämoglobin-(Hb-)** Werte (Referenzwerte: Männer 13,5 - 17,5 g/dl, Frauen 11,5 - 15,0 g/dl) innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 12 Wochen nach Applikation des 1. RAIT-Zyklus dargestellt. Vor der RAIT lag der **Hb**-Wert bei den 63 Studienteilnehmern bei 12,7 g/dl (Median; Min.-Max.: 8,8 - 15,3 g/dl). Fünf Wochen nach der 1. RAIT-Gabe sanken die Hämoglobin-Werte auf einen Nadir von 11,3 g/dl (Median; Min.-Max.: 7,4 - 14,3 g/dl). Bereits in der 6. bis 7. Woche nach der 1. RAIT stiegen die Hb-Werte wieder an und erreichten Normalwerte.

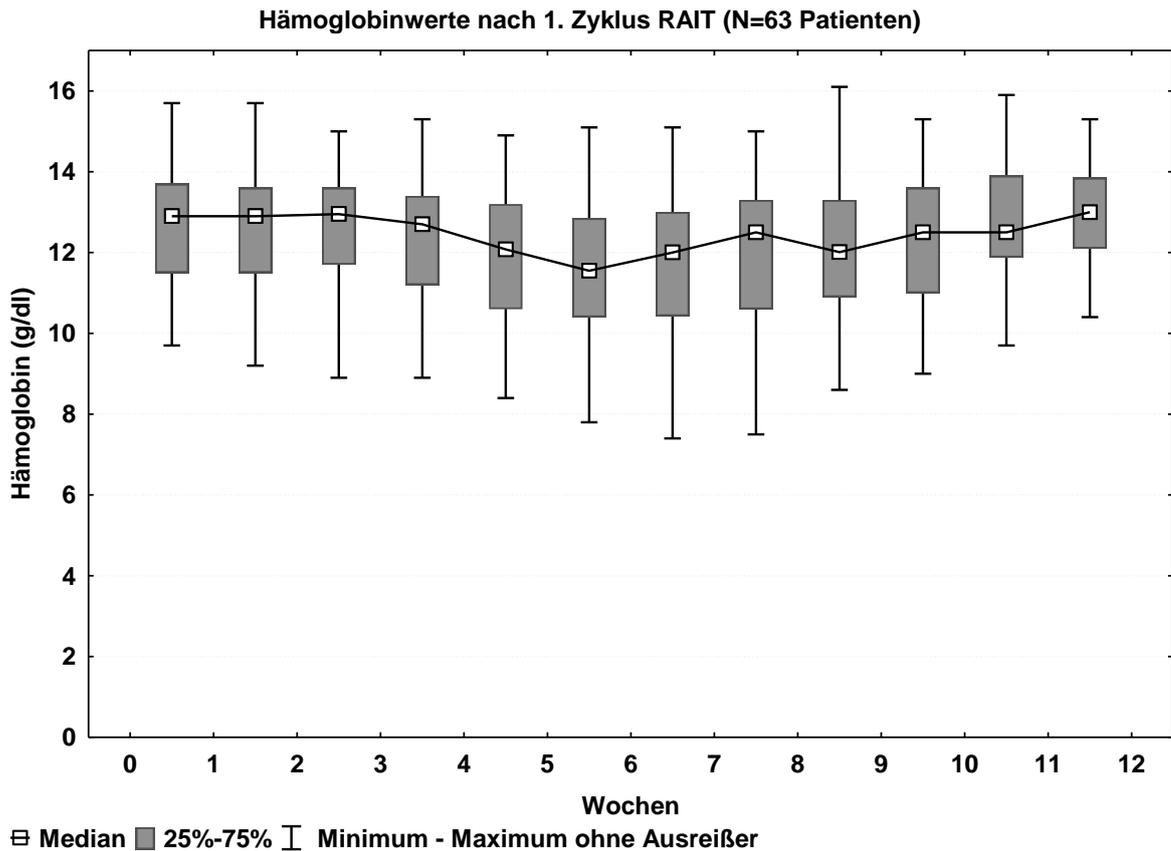


Abbildung 5: Hämoglobin-Werte nach dem 1. RAIT-Zyklus mit ¹³¹I-Labetuzumab

Bei vier Patienten (6,3 %) erfolgte in den ersten drei Monaten nach der 1. RAIT eine Gabe von Erythrozytenkonzentraten (**Ek**) (Tabelle 13). Einem Patienten war bereits in der 5. Woche nach der RAIT bei einem Hb-Wert von 9,2 g/dl und den klinischen Zeichen „Abgeschlagenheit und Leistungsreduktion“ ein Ek transfundiert worden. Bei zwei weiteren Patienten erfolgten in der 5. Woche nach der RAIT bei Hb-Werten von 8,4 g/dl und 7,0 g/dl Transfusionen von jeweils zwei Eks (Studienteilnehmer-Nr. 11 und 44). Bei Patient Nr. 56 erfolgte erst in der 7. Woche nach dem 1. RAIT-Zyklus bei einem Hb-Wert von 7,5 g/dl die Transfusion von zwei Eks. Bei den Patienten Nr. 11 und Nr. 56 kam es im Beobachtungszeitraum zu KEINER Normalisierung der Hämoglobin-Werte. Aus klinischer Sicht waren bei gutem Performance-Status der Patienten jedoch keine weiteren Transfusionen notwendig. Während der Nachbeobachtung entwickelte Patient Nr. 56 ein **MDS (Myelodysplastisches Syndrom)**. Dieses MDS wird im Krankheitsverlauf und seinen detaillierten molekularpathologischen sowie hämatologisch-zytogenetischen Untersuchungsergebnissen umfassend im Abschnitt 3.5 dargestellt. Nach der 1. RAIT-Gabe wurde bei den Patienten Nr. 11 und Nr. 44 ein KRK-Rezidiv während des Re-Stagings vor

geplanter 2. RAIT-Applikation diagnostiziert und in der Folge erhielten diese Patienten keine weitere RAIT.

Stud.-Nr.	Alter (Jahre)	RAIT I				
		¹³¹ I-Aktivität (mCi/m ²)	Hb-Toxizitätsgrad (NCI-CTC)	Hb-Wert (g/dl) vor Transfusion	Wochen nach 1. RAIT	Anzahl der Erythrozytenkonzentrate
9	64	50	2	9,2	5	1x Ek
11	73	50	2	8,4	5	2x Ek
44	66	50	3	7,0	6	2x Ek
56	51	40	3	7,5	7	2x Ek

Tabelle 13: Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten nach dem 1. RAIT-Zyklus mit ¹³¹I-Labetuzumab, Stud.-Nr.: Studienteilnehmer-Nummer

Nach erfolgreicher Gabe der 1. RAIT konnte bei 44 (69,8 %) der 63 Studienteilnehmer der geplante 2. RAIT-Zyklus durchgeführt werden. In Abbildung 6 sind die Kontrollergebnisse der Hb-Werte bei 42 Patienten während eines weiteren 12-wöchigen Beobachtungszeitraums dargestellt. Den engmaschigen Kontrollen (mindestens 1x pro Woche) der Blutwerte hatten sich 2 Patienten vorübergehend entzogen. Allerdings stellten sie sich regelmäßig bei ihren betreuenden Hausärzten vor - jeweils ohne klinische Anzeichen für eine RAIT-induzierte Toxizität. Da die Hb-Werte dieser beiden Patienten nicht im Wochenrhythmus erhoben werden konnten, sind ihre im Verlauf sporadisch gemessenen, gänzlich unauffälligen Hb-Werte wie auch andere Blutwerte in der Ergebnisdarstellung NICHT berücksichtigt worden.

Vor der 2. RAIT zeigten sich bei 18 Patienten (Patienten mit den Studienteilnehmer-Nr.: 4, 5, 9, 15, 18, 19, 21, 23, 25, 28, 29, 31, 41, 48, 55, 64, 65 und 66) erniedrigte Hb-Werte (Median: 12,4 g/dl, Min.-Max.: 9,4 - 13,4 g/dl), die formal einer persistierenden, leichten Anämie OHNE klinisches Korrelat entsprachen. Ein Eisenmangel lag bei diesen Patienten als mögliche Ursache nicht vor. Patienten mit den Studienteilnehmer-Nr. 9, 18, 23 und 48 erlitten nach der 1. RAIT-Gabe ein KRK-Rezidiv und erhielten vor der 2. RAIT-Applikation eine Tumorresektion. Diese operativen Maßnahmen könnten genauso wie die vorausgegangene 1. RAIT einen negativen Einfluss auf den Hb-Wert gehabt haben. Aufgrund eines guten klinischen Performance-Status der Patienten nach erneuter Operation des KRK-Rezidivs mit einem R0-Residualstatus wurde die Indikation zur Gabe des 2. RAIT-Zyklus aufrechterhalten.

Vor der erneuten RAIT betrug der Hb-Wert bei insgesamt 42 Patienten im Median 12,9 g/dl (Min.-Max.: 9,4 - 15,8 g/dl). Nach Applikation der 2. RAIT sanken die Hb-

Werte in der 7. bis 8. Woche auf einen Tiefstwert von 10,7 g/dl (Median; Min.-Max.: 6,6 - 15,2 g/dl). Gegenüber den Beobachtungen nach der 1. RAIT verzögerte sich die Regeneration der Erythropoese, ablesbar an den anhaltend niedrigen Hb-Werten zwischen der 7. und der 10. Woche nach Gabe von ^{131}I -Labetuzumab.

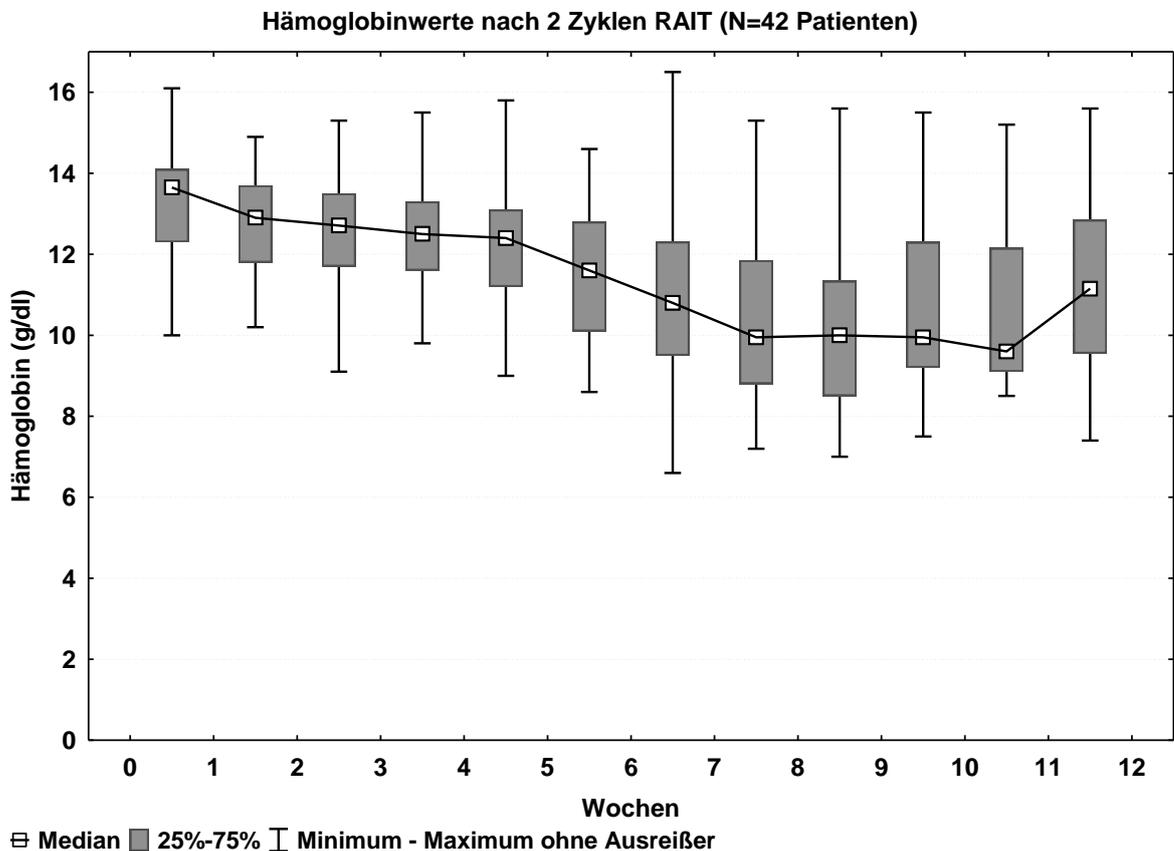


Abbildung 6: Verlauf der Hämoglobin-Werte nach dem 2. RAIT-Zyklus mit ^{131}I -Labetuzumab

Insgesamt erhielten 6 (14,3 %) der 42 Patienten (2 Patienten hatten sich wie bereits beschrieben, den engmaschigen Kontrollen entzogen) innerhalb der ersten 3 Monate ein Ek (zwischen der 5. und 12. Woche nach der 2. RAIT) bei Hb-Werten zwischen 7,2 g/dl und 10,5 g/dl. Die Indikationsstellung zur Ek-Gabe war durch den behandelnden Arzt bzw. Hausarzt in Abhängigkeit vom klinischen Allgemeinzustand des Studienteilnehmers getroffen worden (siehe Tabelle 14). Keiner dieser Patienten hatte nach der 1. RAIT eine Transfusion benötigt.

Während der Beobachtungszeit nach der 2. RAIT-Gabe zeigte sich bei 22 Patienten (50 %) eine andauernde Anämie (Studienteilnehmer-Nr.: 1, 4, 5, 6, 9, 15, 18, 21, 25, 29, 31, 35, 38, 40, 41, 43, 48, 52, 55, 61, 64 und 66). Zu dieser betroffenen Patientengruppe gehörten 14 Studienteilnehmer (Studienteilnehmer-Nr.: 4, 5, 9, 15,

18, 21, 25, 29, 31, 41, 48, 55, 64 und 66), die bereits vor der 2. RAIT-Gabe erniedrigte Hb-Werte beim Re-Staging aufwiesen. Diese Patienten hatten zuvor keiner spezifischen Supportivtherapie bedurft und wurden bei unauffälligem Allgemeinzustand klinisch durch den Hausarzt weiter beobachtet. Bei 10 Patienten (Studienteilnehmer-Nr.: 4, 5, 21, 31, 35, 40, 43, 52, 61 und 64) von den 22 Patienten, die eine verlängerte Toxizität nach der 2. RAIT zeigten, normalisierten sich die Hb-Werte. Patient Nr. 5, bei dem auch ein erniedrigter Hb-Wert vor der 2. RAIT-Gabe festgestellt worden war, zeigte im weiteren Verlauf eine Normalisierung der Hb-Werte. Allerdings trat während der Langzeitbeobachtung bei diesem Patienten ein MDS auf. Ebenso entwickelte sich bei Patient Nr. 38 ein MDS. Beide Fälle werden im Abschnitt 3.5 ausführlich beschrieben.

Stud.-Nr.	Alter (Jahre)	¹³¹ I-Aktivität (mCi/m ²)	Gesamt- ¹³¹ I-Aktivität (mCi/m ²)	Hb (NCI-CTC)	RAIT II		
					Hb-Wert (g/dl) vor Transfusion	Wochen nach 2. RAIT	Anzahl der Ek
6	38	50	100	3	7,2	8	2x Ek
					7,2	12	2x Ek
18	55	50	100	2	8,6	5	2x Ek
27	58	50	100	3	9,4	11	2x Ek
28	63	50	100	1	10,5	12	2x Ek
29	75	40	90	3	8,6	6	2x Ek
					8,5	10	2x Ek
31	68	50	100	3	8	7	2x Ek

Tabelle 14: Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten nach dem 2. RAIT-Zyklus mit ¹³¹I-Labetuzumab

3.3.2 Akute Toxizität unter RAIT: Leukozyten-Werte

Vor Therapiebeginn betrug die Anzahl an im peripheren venösen Blut gemessenen Leukozyten (Referenzwerte: 4,0 - 11,0 x10³/μl,) bei den 63 Studienteilnehmern 6,0 x10³/μl (Median; Min.-Max.: 3,4 - 10,5 x10³/μl). Bereits in der 3. Woche nach dem 1. RAIT-Zyklus sanken die Leukozyten-Werte auf 3,5 x10³/μl (Median; Min.-Max.: 1,2 - 6,1 x10³/μl) und erreichten einen Tiefststand bei 1,9 x10³/μl (Median; Min.-Max.: 0,4 - 5,9 x10³/μl) zwischen der 5. und 6. Woche (Abbildung 7). Bereits 7 Wochen nach dem 1. RAIT-Zyklus zeigte sich ein Anstieg der Leukozyten auf einen Wert von 2,8 x10³/μl (Median; Min.-Max.: 0,5 - 18,4 x10³/μl) als indirekter Hinweis auf eine effiziente Regenerations- und Proliferationskapazität der Granulopoese. Nach einer typischen, passager überschießenden Leukozyten-Ausschwemmung aus dem blutbildenden Knochenmark in die Peripherie mit Nachweis unreifer hämatopoetischer Vorläuferzellen im peripheren Differential-

blutbild ließ sich ab der 11. Beobachtungswoche eine komplette Erholung der Leukozyten-Werte feststellen.

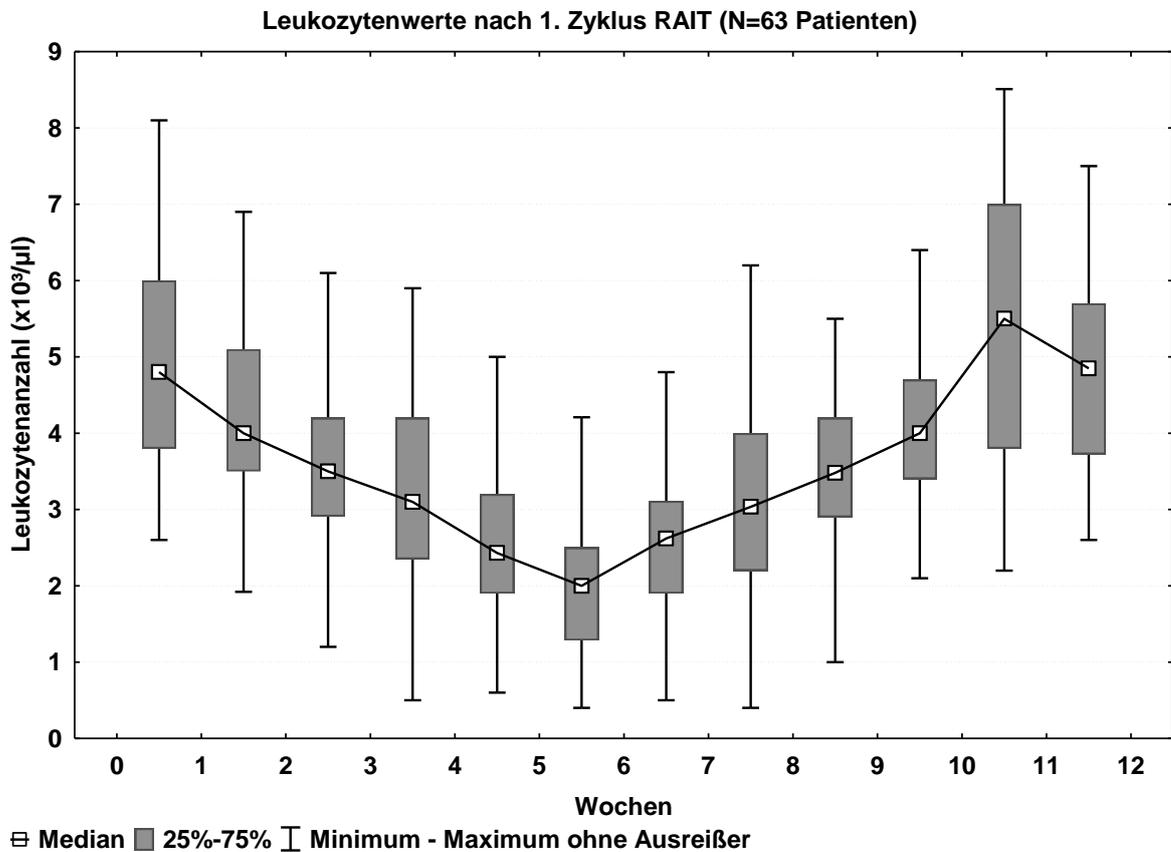


Abbildung 7: Verlauf der Leukozyten-Werte nach dem 1. RAIT-Zyklus mit ¹³¹I-Labetuzumab

Innerhalb der ersten 3 Beobachtungsmonate nach 1. RAIT wurde bei 10 (15,9 %) der 63 Studienteilnehmer (Studienteilnehmer-Nr.: 1, 5, 6, 9, 11, 25, 26, 29, 40 und 44) eine Leukozytopenie diagnostiziert. Dies hatte die Indikationsstellung zur Applikation von G-CSF zur Folge. Bei 2 Patienten wurde die Leukozytopenie ursächlich auf eine die Granulopoese hemmende Wechselwirkung zwischen der RAIT und einer Thiamazol-Medikation zurückgeführt. Nach der aktuellen Fachinformation zu Thiamazol (<https://mein.sanofi.de/produkte/Thiamazol/Downloads?id=f8a5a02b-6b30-4c7e-8882-cd8df1b0c6c0>, Zugriff am 31.08.2017) können in etwa 0,3 - 0,6 % der behandelten Fälle Agranulozytosen auftreten, die sich z. T. erst nach Wochen oder Monaten nach Behandlungsbeginn manifestieren. Die Dauer und Dosierung der G-CSF-Medikation ist in Tabelle 15 angegeben. Zudem wurden 6 Patienten mit Leukozytopenie vorbeugend stationär aufgenommen und im Sinn einer Umkehrisolation überwacht. Zuvor hatten alle Patienten

nach umfassender ärztlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zu dieser Maßnahme gegeben. Die stationäre Aufnahme erfolgte in der 3. bis 5. Woche nach der 1. RAIT-Applikation und der Krankenhausaufenthalt umfasste 11 Tage (Median; Min.-Max.: 2 - 23 Tage) (siehe Tabelle 15).

RAIT I									
Stud.-Nr.	Alter (Jahre)	¹³¹ I-Aktivität (mCi/m ²)	Leukozyten (NCI-CTC)	Leukozyten-Wert (x10 ³ /μl) vor G-CSF-Therapie	Startwoche der G-CSF-Therapie	Dauer der G-CSF-Therapie (Tage)	Dosis der G-CSF-Therapie	Start des Krankenhaus-Aufenthaltes (Woche nach RAIT)	Dauer des Krankenhaus-Aufenthaltes (Tage)
1	66	50	4	2,4	5	7	2x/d 30 Mio I.E.		
				1,4	6	3	2x/d 30 Mio I.E.		
5	69	50	4 ^a	0,7	4	5	2x/d 30 Mio I.E.	4	8
6	38	50	3	1,27	5	5	2x/d 30 Mio I.E.		
				1,88	8	3	2x/d 30 Mio I.E.		
9	64	50	4	1,2	5	5	1x/d 48 Mio I.E.		
11	73	50	4 ^a	0,5	4	14	2x/d 30 Mio I.E.	3	23
25	54	50	3	1	6	6	1x/d 34 Mio I.E.		
				1,6	8	2	1x/d 34 Mio I.E.		
26	63	40	4	0,8	6	7	2x/d 30 Mio I.E.	5	2
29	75	50	4	1	5	12	2x/d 30 Mio I.E.	5	11
40	71	40	4	0,8	5	6	2x/d 30 Mio I.E.	4	12
44	66	50	4	0,62	5	11	2x/d 30 Mio I.E.	5	11

Tabelle 15: Therapie mit G-CSF nach dem 1. RAIT-Zyklus mit ¹³¹I-Labetuzumab

^a Patienten mit einer hämatotoxischen Medikamenten-Wechselwirkung bei gleichzeitiger Einnahme von Thiamazol und ¹³¹I-Labetuzumab.

Vor der 2. RAIT-Applikation lag der Leukozyten-Wert aller 44 Patienten bei $5,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Median; Min.-Max.: $3,5 - 8,8 \times 10^3/\mu\text{l}$). Bei 3 (6,8 %, Studienteilnehmer-Nr.: 5, 18 und 48) der 44 Patienten wurden anhaltend erniedrigte Leukozyten-Werte zwischen $3,5 - 3,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Median: $3,6 \times 10^3/\mu\text{l}$) beobachtet. Aufgrund eines klinisch unauffälligen Performance-Status und unter Berücksichtigung der bisherigen regenerativen Proliferationskapazität der Granulopoese im Knochenmark wurde die Indikation zur Applikation des 2. RAIT-Zyklus bestätigt.

Bereits in der 3. Woche sanken die Leukozyten-Werte auf $3,25 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Median; Min.-Max.: $1,7 - 8,7 \times 10^3/\mu\text{l}$) und erreichten in der 5. Woche ihren Tiefstand mit $2,15 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Median; Min.-Max.: $0,39 - 4,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) (siehe Abbildung 8). Im Vergleich zur Situation nach der Gabe des 1. RAIT-Zyklus war nach dem 2. RAIT-Zyklus die Regenerationsphase der Granulopoese deutlich verzögert. Erst in der 8. Woche nach RAIT konnten ansteigende Leukozyten-Werte im peripheren Vollblut gemessen werden. Im Verlauf der 12. Woche wurden dann Leukozyten-Werte von $3,25 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Median; Min.-Max.: $1,4 - 6,7 \times 10^3/\mu\text{l}$) erreicht. Die vorab beschriebene, typisch überschießende Leukozyten-Ausschwemmung als Folge einer regenerativ-hochaktiven Knochenmarkproliferation konnte nach der wiederholten RAIT NICHT beobachtet werden.

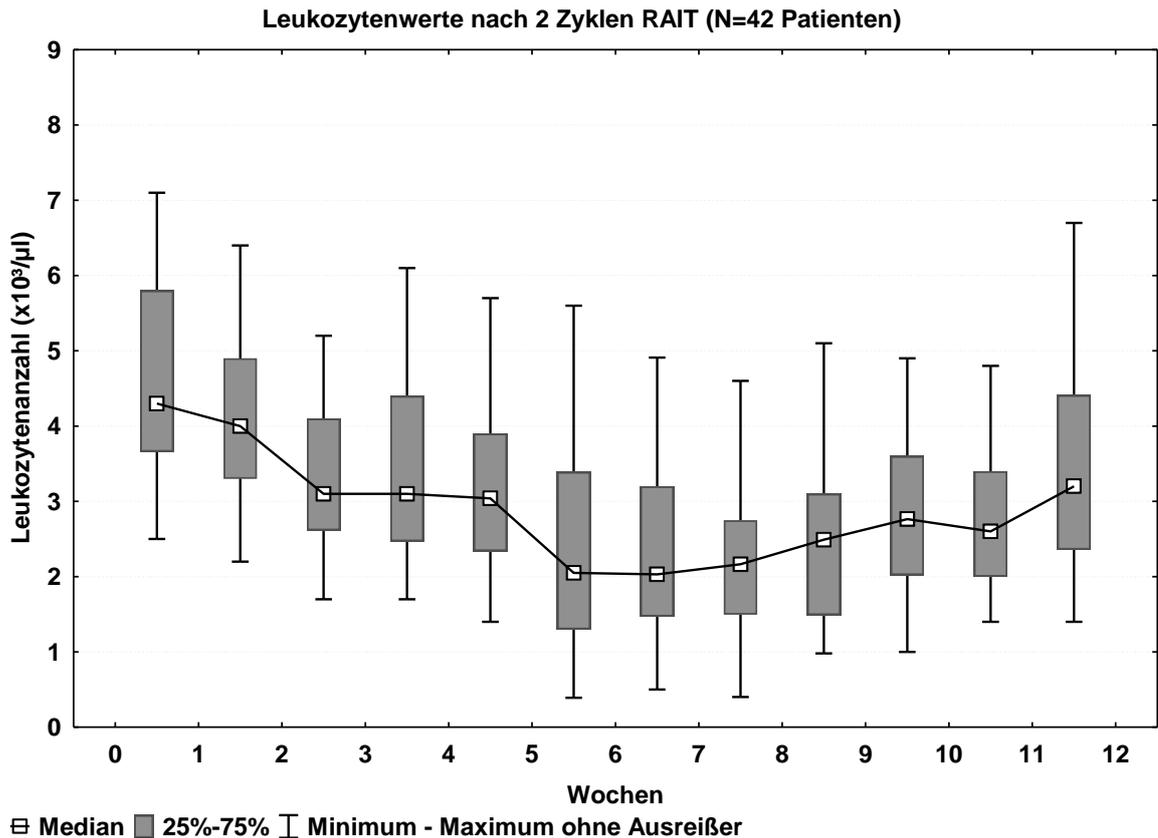


Abbildung 8: Verlauf der Leukozyten-Werte nach dem 2. RAIT-Zyklus mit ¹³¹I-Labetuzumab.

Bei 8 der 44 Patienten (18 %) wurde eine supportive G-CSF-Therapie durchgeführt. Einem Patienten (Studienteilnehmer-Nr. 4) war G-CSF durch den betreuenden Hausarzt verabreicht worden ohne vorherige Rücksprache mit der Studienleitung bzw. gemeinsamer Indikationsstellung/-bestätigung. Nach den Vorgaben des Studienprotokolls und der üblichen klinischen Praxis wäre diese supportive G-CSF-Gabe auch aufgrund der vorliegenden Laborparameter NICHT notwendig gewesen. In der 5. bis 6. Woche nach dem 2. RAIT-Zyklus waren 4 der 8 Patienten stationär zur Umkehrisolation und zur Therapie mit G-CSF aufgenommen worden. Die stationäre Betreuung dauerte 16,5 Tage (Median; Min.-Max.: 4 - 26 Tage) (siehe Tabelle 16).

Von den ehemals 10 Patienten, die bereits nach der 1. RAIT eine G-CSF-Therapie erhalten hatten, wurde bei 5 Patienten (Studienteilnehmer-Nr. 1, 6, 25, 29 und 40) nach der 2. RAIT erneut eine G-CSF-Substitution durchgeführt. Keiner dieser Patienten entwickelte im Langzeitverlauf ein hämatologisches Sekundärmalignom. Nach der 2. RAIT-Gabe trat bei 16 Patienten (36 %) eine andauernde Leukozytopenie (Studienteilnehmer-Nr.: 1, 4, 6, 9, 10, 18, 25, 29, 31, 35, 38, 40, 41,

55, 61 und 66) auf. Aus dieser Gruppe hatten die Patienten mit den Studienteilnehmer-Nr. 35, 48 und 66 bereits beim Re-Staging vor der 2. RAIT-Gabe erniedrigte Leukozyten-Werte gezeigt. Die Patienten bedurften allerdings keiner spezifischen Therapie und wurden klinisch durch den Hausarzt beobachtet. Bei 8 der 16 Patienten (Studienteilnehmer-Nr.: 4, 9, 25, 31, 41, 55, 61 und 66), die eine verlängerte Toxizität nach der 2. RAIT zeigten, normalisierten sich die Leukozyten-Werte wieder. Auch bei Patient Nr. 5, der bereits erniedrigte Leukozyten-Werte vor der 2. RAIT-Gabe aufwies, kam es im Verlauf der Nachbeobachtungszeit zu einer Normalisierung der Werte. Wie bereits beschrieben, entwickelte sich bei diesem Patienten ein MDS.

RAIT II										
Stud.-Nr.	Alter (Jahre)	¹³¹ I-Aktivität (mCi/m ²)	Gesamt- ¹³¹ I-Aktivität (mCi/m ²)	Leukozyten (NCI-CTC)	Leukozyten-Wert (x10 ³ /μl) vor G-CSF-Therapie	Startwoche der G-CSF-Therapie	Dauer der G-CSF-Therapie (Tage)	Dosis der G-CSF-Therapie	Start des Krankenhausaufenthalts (Woche)	Dauer des Krankenhausaufenthalts (Tage)
1	66	40	90	4	1,29	6	5	2x/d 30 Mio I.E.		
					1,63	7	3	2x/d 30 Mio I.E.		
4	60	50	100	3	2,2	4	1	1x/d 34 Mio I.E.		
					1,56	5	1	1x/d 34 Mio I.E.		
6	38	50	100	3	1	6	8	2x/d 30 Mio I.E.	6	4
25	54	50	100	3	1,4	6	20	1x/d 34 Mio I.E.		
					1,2	9	6	1x/d 34 Mio I.E.		
27	58	50	100	4	0,9	6	17	2x/d 30 Mio I.E.	6	17
29	75	40	90	4	0,5	6	24	2x/d 30 Mio I.E.	6	26
31	68	50	100	4	0,6	6	6	1x/d 48 Mio I.E.		
					2,31	8	6	1x/d 48 Mio I.E.		
40	71	40	80	4	0,7	5	15	2x/d 30 Mio I.E.	5	16

Tabelle 16: Therapie mit G-CSF nach dem 2. RAIT-Zyklus mit ¹³¹I-Labetuzumab

3.3.3 Akute Toxizität nach RAIT: Thrombozyten-Werte

Nach erfolgter LM-KRK-Resektion und direkt vor der 1. RAIT-Gabe lagen die Thrombozyten-Werte (Referenzwerte: 150 - 350 x10³/μl) der 63 Studienteilnehmer bei 229 x10³/μl (Median; Min.-Max.: 98 - 576 x10³/μl). Bereits ab der 3. Woche der Nachbeobachtung sank die Thrombozytenzahl auf einen Wert von 91 x10³/μl (Median; Min.-Max.: 6,6 - 262 x10³/μl) und erreichte einen Tiefstand bei 33 x10³/μl (Median; Min.-Max.: 6 - 149 x10³/μl) zwischen der 4. und 6. Woche nach Applikation von ¹³¹I-Labetuzumab. Ab der 7. Woche lagen die Thrombozyten-Werte wieder bei 137 x10³/μl (Median; Min.-Max.: 26 - 333 x10³/μl) (siehe Abbildung 9). Aufgrund anhaltend stabiler Thrombozyten-Werte konnte in der 8. Woche aus klinisch-therapeutischer Sicht wieder von einer funktionstüchtigen Megakaryopoese des Knochenmarks ausgegangen werden.

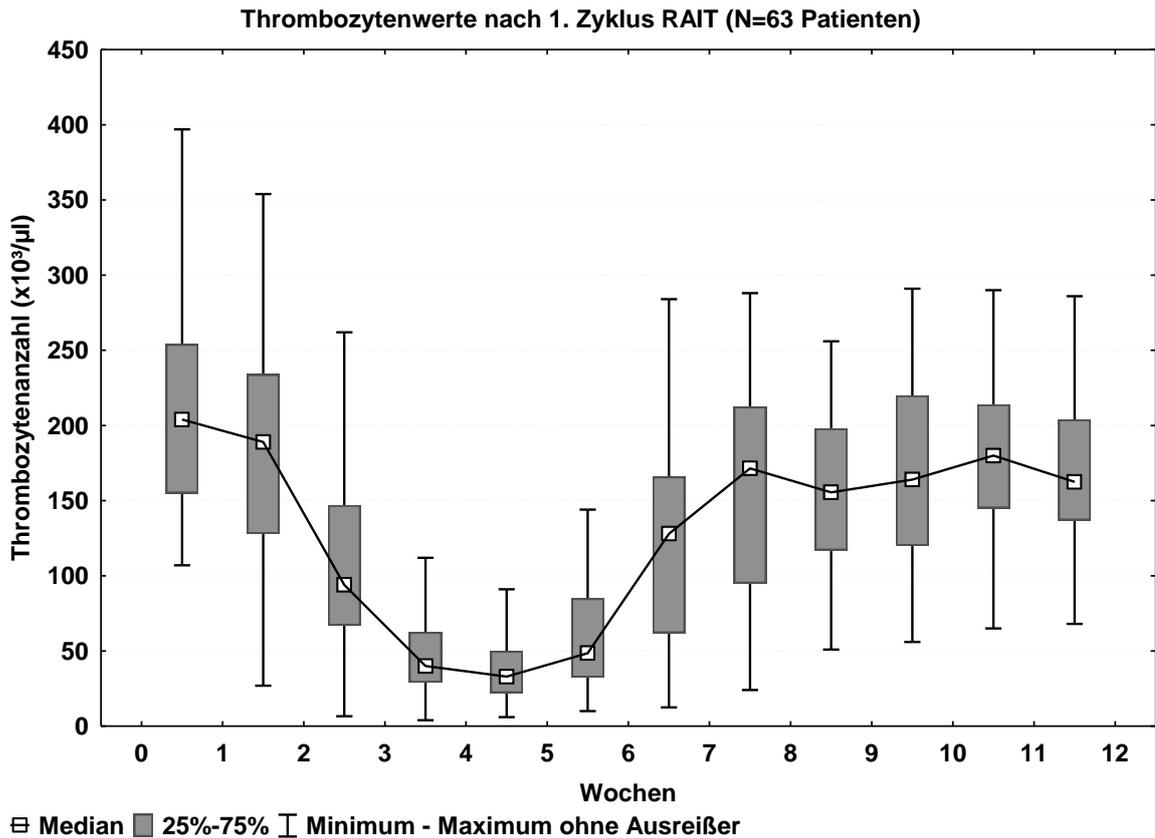


Abbildung 9: Verlauf der Thrombozyten-Werte nach dem 1. RAIT-Zyklus mit ^{131}I -Labetuzumab

Während der 12-wöchigen Nachbeobachtung waren bei 11 (17,4 %) der 63 Studienteilnehmer **Thrombozytenkonzentrate (Tk)** gegeben worden (siehe Tabelle 17). Die Indikation zur Tk-Applikation war unter Berücksichtigung des Ausmaßes der LM-Resektion, der Thrombozyten-Werte (NCI-CTC-Grade 3 - 4) im Verlauf, einer drohenden, spontanen Blutungsgefahr und aufgrund des Performance-Status der Patienten nach den Vorgaben des RAIT-Studienprotokolls gestellt worden. In allen Fällen stieg die Thrombozytenanzahl nach Tk-Gabe adäquat an.

Im Beobachtungszeitraum nach 1. RAIT-Applikation trat bei 50 Patienten (79,4 %) eine komplette Normalisierung der Thrombozyten-Werte als Zeichen einer Rekonstitution der Megakaryopoese im Knochenmark ein. Bei einem Patienten (Studienteilnehmer-Nr. 45) konnte diese Erholung der Thrombozyten-Werte nicht beurteilt werden. In diesem Fall wurde bereits vor Abschluss des Beobachtungszeitraumes eine CTx in rein palliativer Intention bei ED eines lymphogen-metastasierenden KRK-Rezidivs begonnen.

Stud.-Nr.	Alter (Jahre)	¹³¹ I-Aktivität (mCi/m ²)	Thrombozyten (NCI-CTC)	RAIT I		
				Thrombozyten-Wert (x10 ³ /μl) vor Transfusion	Woche nach 1. RAIT	Anzahl der Thrombozytenkonzentrate
1	66	50	3	16,4	5	1x Tk
				17,2	5	1x Tk
				19,3	6	2x Tk
6	38	50	3	12,5	5	1x Tk
9	64	50	3	15	5	1x Tk
				23	5	1x Tk
11	73	50	4	32	4	1x Tk
				10	4	1x Tk
				10	5	1x Tk
				12	5	1x Tk
				12	6	1x Tk
18	55	50	3	12	4	1x Tk
				11	5	1x Tk
				12	5	1x Tk
				15	6	1x Tk
25	54	50	4	10	6	1x Tk
26	63	40	4	8	5	1x Tk
29	75	50	4	25	5	1x Tk
				31	6	2x Tk
44	66	50	3	12,7	5	2x Tk
				15	6	2x Tk
54	59	40	3	11	6	2x Tk
67	69	40	4	18	5	1x Tk

Tabelle 17: Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten dem 1. RAIT-Zyklus mit ¹³¹I-Labetuzumab

Vor der 2. RAIT-Gabe lag der mediane Thrombozyten-Wert der 44 Patienten bei 194,5 x10³/μl (Min.-Max.: 96 - 280 x10³/μl). Von den Studienteilnehmern, die eine 2. RAIT-Gabe erhielten, hatten 8 Patienten (18,2 %; Patienten mit den Studienteilnehmer-Nr.: 5, 10, 15, 29, 40, 60, 64 und 66) bereits beim Re-Staging erniedrigte Thrombozyten-Werte (Median: 125,5 x10³/μl; Min.-Max.: 96 - 142 x10³/μl). Aufgrund eines guten klinischen Performance Status wurde die Indikation zur Applikation des 2. RAIT-Zyklus aufrechterhalten.

Nach Applikation dieses 2. RAIT-Zyklus (Abbildung 10) sanken die Thrombozyten-Werte bereits ab der 3. Beobachtungswoche auf einen Wert von 103 x10³/μl (Median; Min.-Max.: 14 - 202 x10³/μl) und in der 6. Beobachtungswoche auf einen Tiefstand von 24,5 x10³/μl (Median; Min.-Max.: 5 - 157 x10³/μl). In der 10. Beobachtungswoche zeichnete sich eine langsame Normalisierung der Thrombozyten-Werte mit Überschreitung dem aus chirurgischer Sicht blutungskritischen Thrombozyten-Grenzwert von > 50 x10³ /μl. Erst ab der 12. Woche deutete der mediane Wert von 96 x10³ Thrombozyten/μl (Min.-Max.: 23 - 189 x10³/μl) auf eine anhaltend aktivierte Megakaryopose des proliferativen Knochenmarks hin.

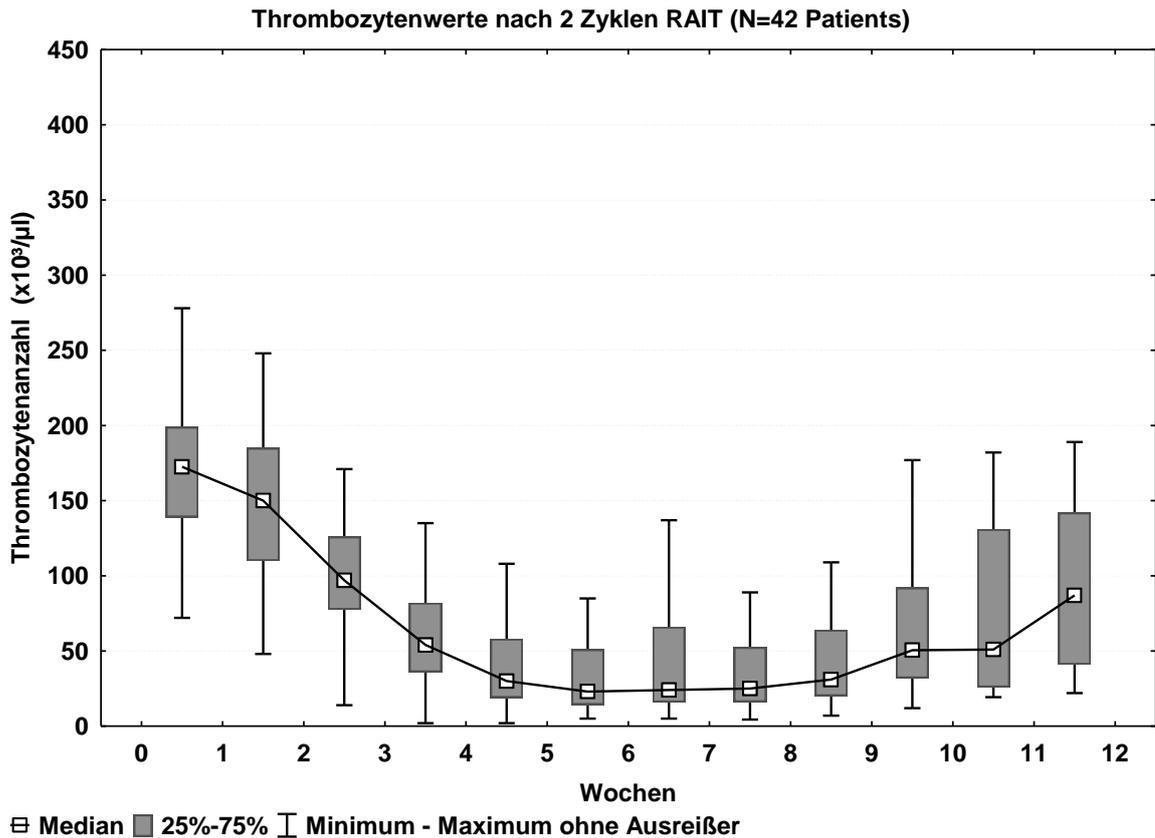


Abbildung 10: Verlauf der Thrombozyten-Werte nach dem 2. RAIT-Zyklus mit ^{131}I -Labetuzumab

Bei 10 (22,73 %) der 44 Patienten war nach der 2. RAIT die Indikation zur Tk-Gabe aufgrund anhaltender, niedriger Thrombozyten-Werte (Median: $10 \times 10^3/\mu\text{l}$; Min.-Max.: 1,83 - $51,5 \times 10^3/\mu\text{l}$) mit einem konsekutiv erhöhten Blutungsrisiko gestellt worden. Die einzelnen Parameter zur Indikationsstellung und zur Tk-Gabe sind in Tabelle 18 veranschaulicht. Von den ehemals 11 Patienten, die bereits nach der 1. RAIT eine Tk-Transfusion erhalten hatten, wurde bei 6 Patienten (Studienteilnehmer-Nr.: 1, 6, 18, 25, 29 und 40) nach der 2. RAIT erneut eine Tk-Transfusion durchgeführt. Keiner dieser Patienten entwickelt im Langzeitverlauf ein hämatologisches Sekundärmalignom.

Nach der 2. RAIT-Gabe zeigte sich bei 27 Patienten (61 %) eine andauernde Thrombozytopenie (Studienteilnehmer-Nr.: 1, 2, 5, 6, 9, 10, 15, 18, 21, 25, 29, 31, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 50, 52, 55, 59, 60, 61, 64 und 66). Aus dieser Gruppe waren bei 8 Patienten (Studienteilnehmer-Nr.: 5, 10, 15, 29, 40, 60, 64 und 66) bereits beim Re-Staging vor der 2. RAIT-Gabe erniedrigte Thrombozyten-Werte festgestellt worden. Allerdings bedurften diese Patienten keiner spezifischen, supportiven Therapie und wurden klinisch durch den Hausarzt kontrolliert. Bei 9 der

27 Patienten (Studienteilnehmer-Nr.: 2, 15, 21, 31, 41, 43, 52, 55 und 66), die eine verlängerte Toxizität nach der 2. RAIT-Gabe zeigten, normalisierten sich die Thrombozyten-Werte.

Stud.-Nr.	Alter (Jahre)	¹³¹ I-Aktivität (mCi/m ²)	Gesamt- ¹³¹ I-Aktivität (mCi/m ²)	Thrombozyten (CRC)	RAIT II		
					Thrombozyten-Wert (x10 ⁹ /μl) vor Transfusion	Woche nach 2. RAIT	Anzahl der Thrombozytenkonzentrate
1	66	40	90	4	9,1	6	1x Tk
					20,5	7	1x Tk
					10,4	8	1x Tk
6	38	40	90	4	5	5	1x Tk
					15	6	1x Tk
					5,6	6	1x Tk
					7,7	7	1x Tk
					8,2	8	1x Tk
					7,9	9	1x Tk
					9,3	9	1x Tk
18	55	50	100	3	16	4	1x Tk
					12	5	1x Tk
					13	6	1x Tk
					15	7	1x Tk
25	54	50	100	4	5	8	2x Tk
					28	8	2x Tk
					7	9	2x Tk
27	58	50	100	4	12	6	2x Tk
					21	7	2x Tk
					12	7	3x Tk
					9	8	4x Tk
29	75	40	90	4	13	8	3x Tk
					9	4	2x Tk
					3,81	5	2x Tk
					9,5	6	1x Tk
					7	6	1x Tk
					10	7	1x Tk
					5,12	7	2x Tk
					20	7	2x Tk
					8	8	2x Tk
					10	8	2x Tk
					14	9	2x Tk
					1,83	10	1x Tk
					51,5	10	1x Tk
14,1	11	1x Tk					
31	68	50	100	4	12,1	6	1x Tk
					8,7	7	1x Tk
					8,03	7	1x Tk
					9,62	8	1x Tk
40	71	40	80	4	14	7	2x Tk
59	56	40	85	3	13,8	7	1x Tk
					16	8	1x Tk
61	72	40	80	4	17	4	1x Tk
					8	5	1x Tk

Tabelle 18: Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten nach dem 2. RAIT-Zyklus mit ¹³¹I-Labetuzumab

3.4 Hämatologische Toxizität (in NCI-CTC-Graden) und applizierte RAIT-Dosis

In der vorliegenden Phase-I/-II-Studie konnte der geplante 2. RAIT-Zyklus bei 19 Studienteilnehmern nicht durchgeführt werden: Dies lag zum einen bei 6 Patienten (9,5 %) an einer andauernden Hämatotoxizität. Zum anderen wurden bei 14

Patienten (22 %) im Re-Staging vor der 2. RAIT bereits fortgeschrittene Metastasen/Lokalrezidive der KRK-Erkrankung festgestellt. Diese Patienten mit neu aufgetretenen Fernmetastasen/Lokalrezidiven wurden entweder einer intravenösen Poly-Chemotherapie +/- Ak-Therapie (n = 10; Studienteilnehmer-Nr.: 8, 11, 12, 14, 26, 30, 32, 44 und 45), einer RCT (n = 1; Studienteilnehmer-Nr.: 33) oder einer erneuten Tumorresektion (Ziel: Erreichen eines erneuten R0-Residualstatus) zugeführt (n = 3; Studienteilnehmer-Nr.: 6, 34 und 63). Von den erneut operierten KRK-Patienten erhielt der Patient mit der Studienteilnehmer-Nr. 34 eine präoperative, 5-FU-basierte RCT sowie eine postoperative CTx und der Patient Nr. 36 eine alleinige CTx in palliativer Situation.

Im Weiteren wurden sämtliche nach RAIT aufgetretenen Hämatoxizität-NCI-CTC-Grade mit der applizierten Dosisaktivität an ¹³¹I-**Labetuzumab** korreliert (Tabelle 19) und mögliche Wirkungsbeziehungen geprüft. Bei der Auswertung aller anderen erhobenen Laborparameter hatten sich keine Anhaltspunkte für eine relevante, RAIT-assoziierte Toxizität ergeben. Diese Feststellung stimmte mit den publizierten Daten aus der vorausgegangenen Kohortenstudie überein (Liersch et al. 2005b; Liersch et al. 2007; Sahlmann et al. 2017).

Stud.-Nr.	¹³¹ I-Aktivität (mCi/m ²) 1. Zyklus	Leukozyten (NCI-CTC)	Thrombozyten (NCI-CTC)	¹³¹ I-Aktivität (mCi/m ²) 2. Zyklus	Leukozyten (NCI-CTC)	Thrombozyten (NCI-CTC)	¹³¹ I-Aktivität (mCi/m ²) gesamt
1	50	4	3	40	4	4	90
2	50	2	3	50	1	3	100
3	50	2	2	50	2	3	100
4	50	3	2	50	3	3	100
5	50	4 ^a	3	40	3	3	90
6	50	3	3	50	3	4	100
7	50	2	2	50	1	1	100
8	50	2	3	CTx			50
9	50	4	3	40	3	3	90
10	50	2	3	50	2	3	100
11	50	4 ^a	4	CTx			50
12	50	3	3	CTx			50
13	50	2	1	40	3	2	90
14	50	2	3	CTx			50
15	50	3	3	40	2	2	90
16	50	2	1	50	2	1	100
17	40	1	1	40	1	1	80
18	50	3	3	50	3	3	100
19	40	0	1	40	1	2	80
20	40	2	1	40	0	3	80
21	40	2	3	40	2	3	80
23	40	2	3	40	1	3	80
25	50	3	4	50	3	4	100
26	40	4	4	CTx			40
27	50	3	2	50	4	4	100
28	50	3	3	50	3	3	100
29	50	4	4	40	4	4	90
30	50	1	1	CTx			50
31	50	3	3	50	4	4	100
32	50	2	3	nicht durchgeführt			50
33	50	3	2	CTx			50
34	50	3	3	neoadjuvante RCT + Resektion			50
35	50	3	3	50	3	3	100
36	50	2	2	Resektion + adjuvante CTx			50
37	50	3	3	50	3	3	100
38	50	3	3	50	3	3	100
39	50	3	3	20	1	1	70
40	40	4	3	40	4	4	80
41	50	2	3	50	4	4	100
42	40	3	3	nicht durchgeführt			40
43	50	2	3	50	2	3	100
44	50	4	3	CTx			50
45	40	4	3	CTx			40
48	40	2	2	40	1	2	80
49	40	1	1	40	2	1	80
50	40	2	1	40	3	3	80
51	40	3	3	40	1	2	80
52	40	2	2	40	2	3	80
53	40	3	1	nicht durchgeführt			40
54	40	4	3	nicht durchgeführt			40
55	45	2	3	45	2	2	90
56	40	4	3	nicht durchgeführt			40
57	40	4	3	nicht durchgeführt			40
58	40	2	1	40	2	3	80
59	45	2	3	40	2	3	85
60	40	2	3	30	1	3	70
61	40	2	3	40	3	4	80
62	40	3	2	40	Patient entzog sich den		80
63	40	3	3	Resektion			40
64	40	2	3	40	0	3	80
65	40	3	3	40	Patient entzog sich den		80
66	40	3	3	30	3	3	70
67	40	4	4	CTx			40

Tabelle 19: Hämatologische NCI-CTC-Toxizitätsgrade in Zusammenhang mit der applizierten Aktivität von ¹³¹I-Labetuzumab, ^a Die NCI-CTC-Grad 4 Leukozytopenie wurde ursächlich auf eine die Granulopoese hemmende Wechselwirkung zwischen der RAIT und einer Thiamazol-Medikation zurückgeführt.

3.4.1 Korrelation: Hämatotoxizitätsgrade, Hämoglobin-Werte, applizierte Aktivität von ¹³¹I-Labetuzumab

Bei 29 (46 %) der 63 Studienteilnehmer trat keine Hb-wirksame NCI-CTC-Toxizität nach dem 1. RAIT-Zyklus auf. Von diesen 29 Patienten hatten 14 (48 %) Patienten eine ¹³¹I-Labetuzumab-Aktivität von 40 mCi/m² und 15 Patienten (52 %) eine ¹³¹I-Labetuzumab-Aktivität von 50 mCi/m² erhalten (siehe Tabelle 20).

Bei 13 Patienten zeigte sich nach einer ¹³¹I-Labetuzumab-Gabe von 40 mCi/m² und bei 17 Patienten nach der Applikation von 50 mCi/m² eine NCI-CTC-Grad 1 und Grad 2 Toxizität. Eine Hb-wirksame NCI-CTC-Grad 3 Toxizität war in 2 von 4 Fällen dokumentiert und ohne Ek-Substitution unter engmaschiger klinischer Kontrolle geblieben. Bei 2 Patienten mit NCI-CTC-Grad 3 Toxizität war eine Ek-Transfusion erfolgt. Wie bereits erwähnt hatten 2 Patienten mit einer NCI-CTC-Grad 2 Toxizität eine Ek-Substitution allein aufgrund der Entscheidung des betreuenden Hausarztes erhalten. Eine NCI-CTC-Grad 4 Hb-Toxizität war nach der 1. RAIT-Gabe nicht aufgetreten.

Insgesamt hatten sich bei 49 (78 %) der 63 Studienteilnehmer aus klinisch-therapeutischer Sicht vernachlässigbare, d. h. NICHT-behandlungsbedürftige Hb-bezogene Toxizitäten Grad 0 und Grad 1 gezeigt. Die NCI-CTC-Grade 2 und Grad 3 unter 50 mCi/m² ¹³¹I-Labetuzumab-Aktivität waren klinisch nahezu vollständig inapparent verlaufen und eine nachvollziehbare Indikation zur Ek-Substitution bestand lediglich bei 2 Patienten (3,2 %).

NCI-CTC-Grad	Hämatotoxizitätsgrade - Hämoglobin											
	40 mCi/m ²		Support 40 mCi/m ²		50 mCi/m ²		Support 50 mCi/m ²		Gesamt		Support gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	14	48	0	0	15	44	0	0	29	46	0	0
1	9	31	0	0	11	32	0	0	20	32	0	0
2	4	14	0	0	6	18	2	33	10	16	2	20
3	2	7	0	0	2	6	2	100	4	6	2	50
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
gesamt	29	46	0	0	34	54	4	12	63	100	4	6

Tabelle 20: Verteilung der Hämoglobin-NCI-CTC-Grade und Anzahl der Patienten, die eine Ek-Transfusion als Supportion erhalten hatten, in Korrelation zur ¹³¹I-Labetuzumab-Aktivität nach dem 1. RAIT-Zyklus

Nach der 2. RAIT blieben 9 (20 %) der 44 Studienteilnehmer ohne Hb-wirksame Hämatotoxizität (NCI-CTC-Grad 0 Toxizität, Tabelle 21). Unter Berücksichtigung der kumulativen Dosisapplikation nach zwei RAIT-Zyklen zeigte sich bei den Patienten, die insgesamt eine ¹³¹I-Labetuzumab-Aktivität von 70 - 80 mCi/m²

erhalten hatten, ein deutlich GERINGERES Toxizitätsprofil gegenüber jenen Patienten mit einer ¹³¹I-Labetuzumab-Aktivität von 85 - 100 mCi/m² (siehe Tabelle 21). Unter der Gabe von 70 - 80 mCi/m² blieben 6 Patienten (32 %) ohne Hb-relevante Toxizität; bei 7 Patienten wurde eine NCI-CTC-Grad 1 und bei 4 Patienten eine NCI-CTC-Grad 2 und Grad 3 beobachtet. Aufgrund der geringen klinischen Auswirkungen auf die betroffenen Patienten und ihres akzeptablen Performance-Status während der Kontrolluntersuchungen war keine supportive Behandlung eingeleitet worden.

Unter einer kumulativen ¹³¹I-Labetuzumab-Aktivität von 85 - 100 mCi/m² blieben 3 (12 %) von 25 Studienteilnehmern ohne Hb-assoziierte Nebenwirkungen. Bei 13 Patienten traten Hb-NCI-CTC-Grad 1 und Grad 2 auf (siehe Tabelle 21) und allein bei 9 (36 %) Patienten wurde eine NCI-CTC-Grad 3 festgestellt.

Insgesamt hatten nach Applikation einer ¹³¹I-Labetuzumab-Aktivität von 85 - 100 mCi/m² 6 Patienten (2 Patienten mit NCI-CTC-Grad 1 und Grad 2; 4 Patienten mit NCI-CTC-Grad 3) nach Indikationsstellung durch den behandelnden Arzt Erythrozytenkonzentrate erhalten. Eine Hb-relevante NCI-CTC-Grad 4 wurde auch nach zweimaliger RAIT-Applikation nicht festgestellt.

Fasst man zusammen, so wiesen 24 (54 %) der 44 Studienteilnehmer nach dem 2. RAIT-Zyklus klinisch inapparente NCI-CTC-Grad 0 und 1 auf. Als Supportion hatten 6 Patienten nach Gabe einer ¹³¹I-Labetuzumab-Aktivität von 85 - 100 mCi/m² bei den NCI-CTC-Graden 1 bis Grad 3 eine Ek-Transfusion erhalten. Der Patient mit der Studienteilnehmer-Nr. 28 hatte in der 12 Woche nach der 2. RAIT-Gabe eine Ek-Substitution bei einem NCI-CTC-Grad 1 aufgrund einer hausärztlichen Entscheidung bekommen.

NCI-CTC-Grad	Hämatotoxizitätsgrade - Hämoglobin											
	70-80 mCi/m ²		Support 70-80 mCi/m ²		85-100 mCi/m ²		Support 85-100 mCi/m ²		Gesamt		Support gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	6	32	0	0	3	12	0	0	9	20	0	0
1	7	37	0	0	8	32	1	13	15	34	1	7
2	3	16	0	0	5	20	1	20	8	18	1	13
3	1	5	0	0	9	36	4	44	10	23	4	40
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
fehlend	2	11	0	0	0	0	0	0	2	5	0	0
gesamt	19	43	0	0	25	100	6	24	44	100	6	14

Tabelle 21: Verteilung der Hämoglobin-NCI-CTC-Grade und Anzahl der Patienten, die eine Ek-Transfusion in supportiver Absicht erhalten hatten, in Korrelation zur ¹³¹I-Labetuzumab-Aktivität nach dem 2. RAIT-Zyklus

3.4.2 Korrelation: Hämatotoxizitätsgrade, Leukozyten-Werte, applizierte Aktivität von ¹³¹I-Labetuzumab

Nach dem 1. RAIT-Zyklus wiesen allein 4 (7 %) der 63 Studienpatienten KEINE bis geringe Veränderungen der im peripheren Venenblut gemessenen Leukozyten-Werte auf (NCI-CTC-Grade 0 und 1). In 73% der Fälle wurden NCI-CTC-Grad 2 (n = 24) und Grad 3 Toxizitäten (n = 21) dokumentiert. In 13 Fällen (21 %) trat eine NCI-CTC-Grad 4 Hämatotoxizität mit Leukozytopenie/Agranulozytose auf. Wie in Tabelle 22 dargestellt, wurden die NCI-CTC-Grad 2 und Grad 3 Toxizitäten bei 65 % der Patienten unter 40 mCi/m² ¹³¹I-Labetuzumab-Aktivität und bei 79 % der Studienteilnehmer unter 50 mCi/m² ¹³¹I-Labetuzumab-Aktivität festgestellt.

Unter der Gabe von 50 mCi/m² ¹³¹I-Labetuzumab trat doppelt so häufig NCI-CTC-Grad 3 Hämatotoxizität (15 Patienten, 44 %) auf wie bei den Patienten mit 40 mCi/m² ¹³¹I-Labetuzumab (7 Patienten, 24 %). Der Anteil an Fällen mit einer klinisch schwerwiegenden NCI-CTC-Grad 4 Hämatotoxizität war unter beiden Behandlungsgruppen nahezu gleich (6 Fälle (24 %) unter 40 mCi/m² ¹³¹I-Labetuzumab; 7 Fälle (18 %) unter 50 mCi/m² ¹³¹I-Labetuzumab). Zehn Patienten (16 %) erhielten aufgrund der RAIT-assoziierten Hämatotoxizität eine G-CSF-Substitution. Von diesen Studienteilnehmern hatten 24 % (n = 8) den 1. RAIT-Zyklus mit 50 mCi/m² ¹³¹I-Labetuzumab und 7 % (n = 2) mit 40 mCi/m² ¹³¹I-Labetuzumab erhalten. Bei zwei weiteren Patienten (nach 50 mCi/m² ¹³¹I-Labetuzumab) mit NCI-CTC-Grad 3 Toxizität wurde durch den betreuenden, niedergelassenen Hämatologen/Onkologen eine supportive Therapie mit G-CSF als indiziert angesehen und durchgeführt.

NCI-CTC-Grad	Leukozyten												
	40 mCi/m ²		Support 40 mCi/m ²		50 mCi/m ²		Support 50 mCi/m ²		Gesamt		Support gesamt		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
1	2	7	0	0	1	3	0	0	3	5	0	0	
2	12	41	0	0	12	35	0	0	24	38	0	0	
3	7	24	0	0	15	44	2	13	22	35	2	9	
4	7	24	2	29	6	18	6	100	13	21	8	62	
gesamt	29	46	2	7	34	54	8	24	63	100	10	16	

Tabelle 22: Verteilung der Leukozyten-NCI-CTC-Grade und Anzahl der Patienten, die eine g-CSF-Substitution erhalten haben, in Korrelation zur ¹³¹I-Labetuzumab-Aktivität nach dem 1. RAIT-Zyklus

Nach Gabe des 2. RAIT-Zyklus hatten 11 (25 %) der 44 behandelten Patienten KEINE oder lediglich eine passagere NCI-CTC-Grad 1 Hämatotoxizität (Tabelle 23).

Bei insgesamt 25 Patienten (57 %) trat eine Leukozytopenie Grad 2 und Grad 3 auf (11 Patienten (25 %) hatten einen NCI-CTC-Grad 2 und 14 Patienten (32 %) einen NCI-CTC-Grad 3). Eine behandlungsbedürftige, schwere Leukozytopenie (NCI-CTC-Grad 4) wurde bei 6 Patienten (14 %) diagnostiziert.

Unter Berücksichtigung der kumulativen Aktivität traten unter 70-80 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab**-Aktivität bei 7 Studienteilnehmern (37 %) eine Hämatotoxizität mit NCI-CTC-Grad 2 und Grad 3 sowie in einem Fall (5 %) mit NCI-CTC-Grad 4 auf. Nach Applikation von 85 - 100 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab** bestand bei 18 Patienten (72 %) eine Hämatotoxizität NCI-CTC-Grad 2 und Grad 3 (Tabelle 23). Bei 11 Patienten (44 %) lag eine RAIT-assoziierte Leukzytopenie NCI-CTC-Grad 3 und bei 5 Patienten (20 %) eine NCI-CTC-Grad 4 vor.

Insgesamt 8 (18 %) der 44 mit einem 2. RAIT-Zyklus behandelten Studienteilnehmer erhielten eine supportive G-CSF-Behandlung. Von diesen Patienten waren in 7 Fällen 85 - 100 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab**-Aktivitäten verabreicht worden (Tabelle 23). Allein 3 dieser 7 Patienten hatten bereits bei einem NCI-CTC-Grad 3 kurzzeitig eine G-CSF-Substitution durch den betreuenden Hausarzt erhalten.

NCI-CTC-Grad	Leukozyten												
	70-80 mCi/m ²		Support 70-80 mCi/m ²		85-100 mCi/m ²		Support 85-100 mCi/m ²		Gesamt		Support gesamt		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
0	2	11	0	0	0	0	0	0	0	2	5	0	0
1	7	37	0	0	2	8	0	0	9	20	0	0	
2	4	21	0	0	7	28	0	0	11	25	0	0	
3	3	16	0	0	11	44	3	27	14	32	3	21	
4	1	5	1	100	5	20	4	80	6	14	5	83	
fehlend	2	11	0	0	0	0	0	0	2	5	0	0	
gesamt	19	43	1	5	25	57	7	28	44	100	8	18	

Tabelle 23: Verteilung der Leukozyten-NCI-CTC-Grade und Anzahl der Patienten, die eine G-CSF-Substitution erhalten hatten, in Korrelation zur ¹³¹I-**Labetuzumab**-Aktivität nach dem 2. RAIT-Zyklus.

3.4.3 Korrelation: Hämatotoxizitätsgrade, Thrombozyten-Werte, applizierte Aktivität von ¹³¹I-**Labetuzumab**

Bereits nach dem 1. RAIT-Zyklus ergaben sich bei allen 63 Studienpatienten negative Auswirkungen auf die im peripheren Blut gemessenen Thrombozyten-Werte. Es traten bei 10 Patienten (16 %) NCI-CTC-Grad 1 und bei 9 Patienten (14 %) NCI-CTC-Grad 2 Nebenwirkungen auf. Bei 62 % der Patienten (Tabelle 24) wurde eine RAIT-assoziierte NCI-CTC-Grad 3 Thrombozytopenie diagnostiziert.

Weitere 5 Patienten (8 % des Studienkollektivs) erlebten eine NCI-CTC-Grad 4 Toxizität.

Unter Berücksichtigung der Aktivitäten zeigten sich unter 40 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab** bei 24 % (7 Patienten) ein NCI-CTC-Grad 1 und in 10 % (3 Patienten) ein NCI-CTC-Grad 2. Nach Gabe von 50 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab** hatten 9 % (3 Patienten) NCI-CTC-Grad 1 und 18 % (6 Patienten) NCI-CTC-Grad 2 Nebenwirkungen. Wie in Tabelle 24 veranschaulicht wird, wiesen 17 Patienten (59 %) unter einer 40 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab**-Aktivität und 22 Patienten (65 %) unter 50 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab**-Aktivität NCI-CTC-Grad 3 Thrombozytopenien auf. In 7 - 9 % der Fälle lag sogar eine NCI-CTC-Grad 4 Toxizität mit der Gefahr von Spontanblutungen vor. Insgesamt erhielten 11 der 63 Studienteilnehmer (18 %) eine supportive Behandlung durch Tk-Transfusion; 8 (24 %) Patienten nach 50 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab**-Aktivität und 3 (10 %) Patienten nach 40 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab**-Aktivität. In insgesamt 6 Fällen wurde die Indikation zur Tk-Substitution großzügig, d. h. schon bei Nachweis einer NCI-CTC-Grad 3 Toxizität nach dem 1. RAIT-Zyklus, gestellt und durchgeführt.

NCI-CTC-Grad	Thrombozyten											
	40 mCi/m ²		Support 40 mCi/m ²		50 mCi/m ²		Support 50 mCi/m ²		Gesamt		Support gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	7	24	0	0	3	9	0	0	10	16	0	0
2	3	10	0	0	6	18	0	0	9	14	0	0
3	17	59	1	6	22	65	5	23	39	62	6	15
4	2	7	2	100	3	9	3	100	5	8	5	100
gesamt	29	100	3	10	34	54	8	24	63	100	11	17

Tabelle 24: Verteilung der Thrombozyten-NCI-CTC-Grade und Anzahl der Patienten, die eine Tk-Substitution erhalten hatten, in Korrelation zur ¹³¹I-**Labetuzumab**-Aktivität nach dem 1. RAIT-Zyklus.

Nach dem 2. RAIT-Zyklus traten bei 11 % der 44 Studienteilnehmer passagere Thrombozyten-assoziierte Toxizitäten Grad 1 und Grad 2 (14 %) auf. Bei 52 % der Patienten lag eine NCI-CTC-Grad 3 Hämatotoxizität vor und der Anteil an NCI-CTC-Grad 4 Nebenwirkungen betrug 20 % (9 Patienten).

Unter Berücksichtigung der kumulativen Dosisaktivität zeigten sich unter 70 - 80 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab** bei 2 Patienten (11 %) und nach 85-100 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab** bei 7 Patienten (28 %) NCI-CTC-Grad 4 Thrombozytopenien. Insgesamt 10 Patienten (23 %) erhielten eine Tk-Substitution; allein 8 Patienten (32 %) nach Gabe von 85 - 100 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab** und 2 Patienten (11 %)

nach 70 - 80 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab** (siehe Tabelle 25). In 2 Fällen erfolgte die Tk-Substitution bereits bei einer NCI-CTC-Grad 3 Toxizität, veranlaßt durch die betreuenden Hausärzte.

NCI-CTC-Grad	Thrombozyten											
	70-80 mCi/m ²		Support 70-80 mCi/m ²		85-100 mCi/m ²		Support 85-100 mCi/m ²		Gesamt		Support gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	3	16	0	0	2	8	0	0	5	11	0	0
2	3	16	0	0	3	12	0	0	6	14	0	0
3	9	47	0	0	13	52	2	15	22	50	2	9
4	2	11	2	100	7	28	6	86	9	20	8	89
fehlend	2	11	0	0	0	0	0	0	2	5	0	0
gesamt	19	43	2	11	25	100	8	32	44	100	10	23

Tabelle 25: Verteilung der Thrombozyten-NCI-CTC-Grade und Anzahl der Patienten, die eine Tk-Substitution erhalten hatten, in Korrelation zur ¹³¹I-**Labetuzumab**-Aktivität nach dem 2. RAIT-Zyklus.

3.5 Spät-Toxizitäten nach RAIT mit ¹³¹I-**Labetuzumab**

Während der Studienprotokoll-konform durchgeführten Nachsorge wurden bei 5 Patienten **Myelodysplastische Syndrome (MDS)** innerhalb von 22 Monaten bis 55 Monaten nach der RAIT diagnostiziert. Gemäß der Internationalen **Prognose-Scoring-Systeme (IPSS; IPSS-R: revised International Prognostic Scoring System;** siehe Tabellen 26 bis 29) (Greenberg et al. 1997; Greenberg et al. 2012) wurden diese MDS-Fälle (siehe Tabelle 30) als **High-Risk-Secondary-MDS-Erkrankungen (HRS-MDS)** eingestuft.

Score	0	0,5	1	1,5	2
Medulläre Blasten (%)	0 – 4	5 – 10	–	11 – 20	21 – 29
Anzahl der Zytopenien ^a	0 – 1	2 – 3	–	–	–
Zytogenetische Risikogruppe ^b	niedrig	intermediär	hoch	–	–

Tabelle 26: IPSS (International Prognostic Scoring System, Greenberg et al. 1997)

^a Thrombozyten < 100.000/µl, Hämoglobin < 10 g/dl, absolute Neutrophilenanzahl < 1.800/µl

^b niedriges Risiko = normaler Karyotyp, 5q-, 20q-, -Y
 hohes Risiko = komplexer Karyotyp (≥ 3 Anomalien), Chromosom 7-Anomalien
 Intermediäres Risiko = alle anderen Aberrationen

Score	Risiko-Gruppen
0	niedriges Risiko
0,5 – 1	intermediäres Risiko I
1,5 – 2	intermediäres Risiko II
≥ 2,5	hohes Risiko

Tabelle 27: IPSS-Prognose Risiko-Kategorien (Greenberg et al. 1997)

Score	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Zytogenetische Gruppe ^a	sehr gut	–	gut	–	intermediär	schlecht	sehr schlecht
Medulläre Blasten (%)	< 2	–	> 2 – < 5	–	5 – 10	> 10	–
Hämoglobin	> 10	–	8 – < 10	< 8	–	–	–
Thrombozyten	> 100	50 – < 100	< 50	–	–	–	–
absolute Neutrophilenanzahl	> 0,8	< 0,8	–	–	–	–	–

Tabelle 28: IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System, Greenberg et al. 2012)

^a sehr gut: del(11q), -Y; gut: normaler Karyotyp, del(20q), del(5q), del(12p), doppelt inklusive del(5q); intermediär: +8, del(7q), i(17q), +19, jeder andere einfache oder doppelte eigenständige Klon; schlecht: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), doppelt inklusive -7/del(7q), komplex, d. h. 3 Abnormalitäten; sehr schlecht: komplex mit >3 Abnormalitäten

Score	Risiko Gruppe	Überleben in Jahren (Median)	Mediane Zeit bis 25 % der Patienten eine AML entwickeln (in Jahren)
0–1,5	sehr niedrig	8,8	Nicht erreicht
1,5–3	niedrig	5,3	10,8
>3–4,5	intermediär	3	3,2
4,5–6	hoch	1,6	1,4
>6	sehr hoch	0,8	0,73

Tabelle 29: IPSS-R Prognose Risiko-Kategorien und klinischer Ergebnisse (nach Greenberg et al. 2012)

Vier der fünf **HRS-MDS-Fälle** verstarben aufgrund einer myeloischen Blastenkrise, einer generalisierten Sepsis (*Pseudomonas aeruginosa*) nach einer elektiven Hüft-Total-Endo-Prothesen-Operation, einer Mykoplasmen-Pneumonie unter laufender Psychotherapie zur Behandlung einer sekundären **Akuten Myeloischen Leukämie (AML)** oder infolge mehrfacher Organfunktions-Störungen. Der Tod dieser RAIT-Studienteilnehmer trat in einem Fall zum Zeitpunkt der HRS-MDS-Diagnose ein, in zwei Fällen nach 3 Monaten und im vierten Fall 10 Monate nach Detektion dieses NON-KRK-Zweitmalignoms. Bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt (14.03.2014) lebte ein Patient (Studienteilnehmer-Nr. 35) ab der Diagnosestellung des **HRS-MDS** 57 Monate OHNE eine spezifische Behandlung.

Bei diesem Patienten war initial ein MDS mit refraktärer Zytopenie (also eine stabile asymptotische Tri-Zytopenie) und eine Mehrliniendysplasie (**RCMD: Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia**; Rosati et al. 1996) mit einem hohen IPSS-R-Score festgestellt worden.

Nach den derzeit gültigen Klassifikationssystemen (Greenberg et al. 2012) ist bei einer derartigen MDS-Risikokonstellation mit einem medianen Überleben von allein 19 Monaten zu rechnen. Diese Prognoseabschätzung hat der Studienteilnehmer (Nr. 35) erfreulicherweise mit 38 Monaten deutlich überschritten (siehe Tabelle 30). Insgesamt hatten sich bei drei der später als **HRS-MDS-Fälle** klassifizierten Studienteilnehmer (Studienteilnehmer-Nr.: 35, 37 und 38) prätherapeutisch vor der RAIT-Studie unauffällige Blutbild- und Laborparameter gezeigt. Sämtliche Werte entsprachen damals den Referenzwerten gesunder Patientenpopulationen. Im Fall von dem Patienten mit Studienteilnehmer-Nr. 5 hatte initial eine leichte Anämie NCI-CTC-Grad 1 (10,8 g/dl, Referenzwerte 11,5 - 15 g/dl) und bei dem Patienten mit Studienteilnehmer-Nr. 56 eine Leukozytopenie NCI-CTC-Grad 1 ($3,7 \times 10^3/\mu\text{l}$; Referenzwerte 4 - $11 \times 10^3/\mu\text{l}$) vor der 1. RAIT-Applikation vorgelegen.

Vor der 2. RAIT-Applikation bestand bei dem Patienten mit Studienteilnehmer-Nr. 5 eine milde, klinisch nicht relevant erscheinende Panzytopenie (Hämoglobin: NCI-CTC-Grade 2 mit 9,6 g/dl, Referenzwerte 11,5 - 15 g/dl; Leukozyten: NCI-CTC-Grad 1 mit $3,6 \times 10^3/\mu\text{l}$, Referenzwerte 4 - $11 \times 10^3/\mu\text{l}$; Thrombozyten: NCI-CTC-Grad 1 mit $113 \times 10^3/\mu\text{l}$, Referenzwerte 150 - $350 \times 10^3/\mu\text{l}$). Es hatte sich in dieser Befundkonstellation klinisch-therapeutisch kein Hinweis auf eine hämatologische Systemerkrankung ergeben und ebensowenig eine Kontraindikation zur geplanten Gabe des 2. RAIT-Zyklus mit ¹³¹I-**Labetuzumab**.

Patientennummer ^a	Patient 5	Patient 33	Patient 35	Patient 36	Patient 52
Studienteilnehmer-Nr. ^b	5	35	37	38	56
Alter (Jahre)	69	67	71	57	51
Geschlecht	weiblich	männlich	männlich	weiblich	männlich
ED: KRK	05/2004	07/2003	09/2003	09/2004	12/2004
Anzahl von Chemo- und/oder Radiotherapien vor der LM-Resektion ^c	2	3	1	1	1
Anzahl applizierter RAIT-Zyklen	2	2	2	2	1
1. RAIT-Zyklus	07/2005	01/2007	02/2007	03/2007	08/2008
2. RAIT-Zyklus	10/2005	05/2007	05/2007	06/2007	ND
Kumulative RAIT Aktivität (mCi/m ²)	90	100	100	100	40
Max. Hämatotoxizität nach der 1. RAIT (NCI-CTC-Grad)	4	3	3	3	4
Max. Hämatotoxizität nach der 2. RAIT	3	3	3 ^d	3	-
Rezidiv LM-KRK	02/2007	-	-	-	-
ED Zweitmalignom: MDS	10/2009	06/2009	12/2011	04/2009	12/2010
Zeitintervall RAIT bis ED des MDS (Monate)	48	25	55	22	28
MDS-Subgruppe nach WHO	RCMD	RCMD	sAML	sAML	RAEB-2
Karyotyp	45,XX,-7[6]/46,XX,del(7)(q22)[3]/46,XX[1]	45,XY,-7[6]/46,XY[14]	46,XY,del(5)(q14q34)[1]/44-46,XY,der(3)inv(3)(p21p12)t(3;20)(p24;q13)del(3)(q13),+4,t(4;6)(p15;q16),dic(5;17)(q12;p12),+8,der(11)t(11;18)(q23;q12),der(16)t(16;20)(p12;p12),-18,-20,i(21)(q10)[19]	Complex aberrant with -3, -5, -7	43,XY,der(3)t(3;20)(3pter→3q27::20?→20?::3q27?→3q29?::20?→20qter),der(5)t(5;21)(q13;q11.2),der(7)t(7;12)(q22;q22?)der(12)t(12;19)(p13;q13.3?),der(14)t(9;14)(?;?)-19,-20,-21[12]/44,XY,idem,+mar[4]
IPSS	intermediär-2	intermediär-2	hoch	hoch	hoch
IPSS-R	sehr hoch	hoch	sehr hoch	sehr hoch	sehr hoch
Therapie des MDS:	CTx mit 5-Azacidine	BSC	CTx mit 5-Azacidine	CTx ^e	BSC
Letzter Patienten-Status	verstorben	lebend	verstorben	verstorben	verstorben
Letzter Patienten-Kontakt	01/2010	03/2014	10/2012	07/2009	12/2010
Überleben seit ED des MDS (in Monaten)	3	57	11	3	1

Tabelle 30: Patientencharakteristika der 5 Studienteilnehmer, bei denen nach der RAIT ein NON-KRK-Sekundärmalignom (MDS) diagnostiziert wurde (modifiziert nach Sahlmann et al. 2017); **BSC:** Best Supportive Care (bestmögliche, unterstützende Behandlung); **ND:** Not Done (nicht durchgeführt); **RAEB-2:** Refractory Anemia with Excess of Blasts type 2;

^a Patienten-Nr. aus der gemeinsamen Publikation (Sahlmann et al. 2017),

^b Studiennummer zur Identifikation der Studienteilnehmer

^c jede Therapie im Rahmen von multimodalen Therapiekonzepten zur Behandlung des Primarius und des Lebermetastasen-Rezidivs

^d bei diesem Patienten liegt ein NCI-CTC-Grad 3 vor; die Angabe von NCI-CTC-Grad 4 wie in Sahlmann et al. 2017 entspricht nicht den überprüften Rohdaten aus dem Beobachtungszeitraum; d. h. in der Publikation ist ein höherer Toxizitätsgrad gewertet worden.

^e AML-spezifische CTx: Induktion mit 1 Zyklus ICE-Schema (Idarubicin 12 mg Tag 1, 3, 5, AraC 100 mg/m² Tag über 24 Std. 1-7, Etosid 100 mg/m² Tag 1-3); bei bisherigem Therapieversagen 1 Zyklus HAM (AraC 3000 mg/m² Tag 1-3, Mitoxantron 12 mg/m² Tag 2+ 3)

3.6 KRK-Rezidive nach RAIT

Bei 40 (63 %) der 63 Studienteilnehmer wurden KRK-Rezidive während der 54-monatigen Beobachtungszeit (Median; Min.-Max.: 6 - 106 Monate) nach RAIT mit ¹³¹I-**Labetuzumab** diagnostiziert. Die häufigsten Lokalisationen der Rezidive waren in der Leber (n = 18, 29 %) und in der Lunge (n = 11, 17 %). In der **TAT**-Patientengruppe traten in 18 (46 %) von 39 Fällen Malignomrezidive auf. In der **PNAT**-Gruppe wurde bei 22 (92 %) von 24 RAIT-Patienten KRK-Rezidive entdeckt. Bis zum letztmalig dokumentierten Beobachtungszeitpunkt, dem **14. März 2014** (Stichtag der RAIT-Phase-I/II-Studie mit ¹³¹I-**Labetuzumab**), waren 28 (44 %) Studienteilnehmer an einem Tumorprogress der KRK-Erkrankung verstorben.

3.7 KRK: Wirksamkeit der RAIT – TTP, OS, CSS

Die Zeit bis zum Progress (TTP) für ALLE 63 RAIT-Studienteilnehmer betrug 16 Monate (Median; 95 % CI: 8,6 - 60,3 Monate). Das Gesamtüberleben (OS) lag im Median bei 55 Monaten (95 % CI: 41,1 Monate - NR) und das KRK-spezifische Überleben (CSS) war im Median bei 76 Monaten (95 % CI: 45,7 Monate - NR) ermittelt worden.

In Abbildung 11 sind die Kaplan-Meier-Schätzerkurven für die Überlebensparameter TTP (grün), OS (blau) und CSS (rot) für alle 63 Studienteilnehmer als *Intent-to-treat*-Analyse über den gesamten Beobachtungszeitraum (54 Monate im Median; Min.-Max.: 6 - 106 Monate) dargestellt.

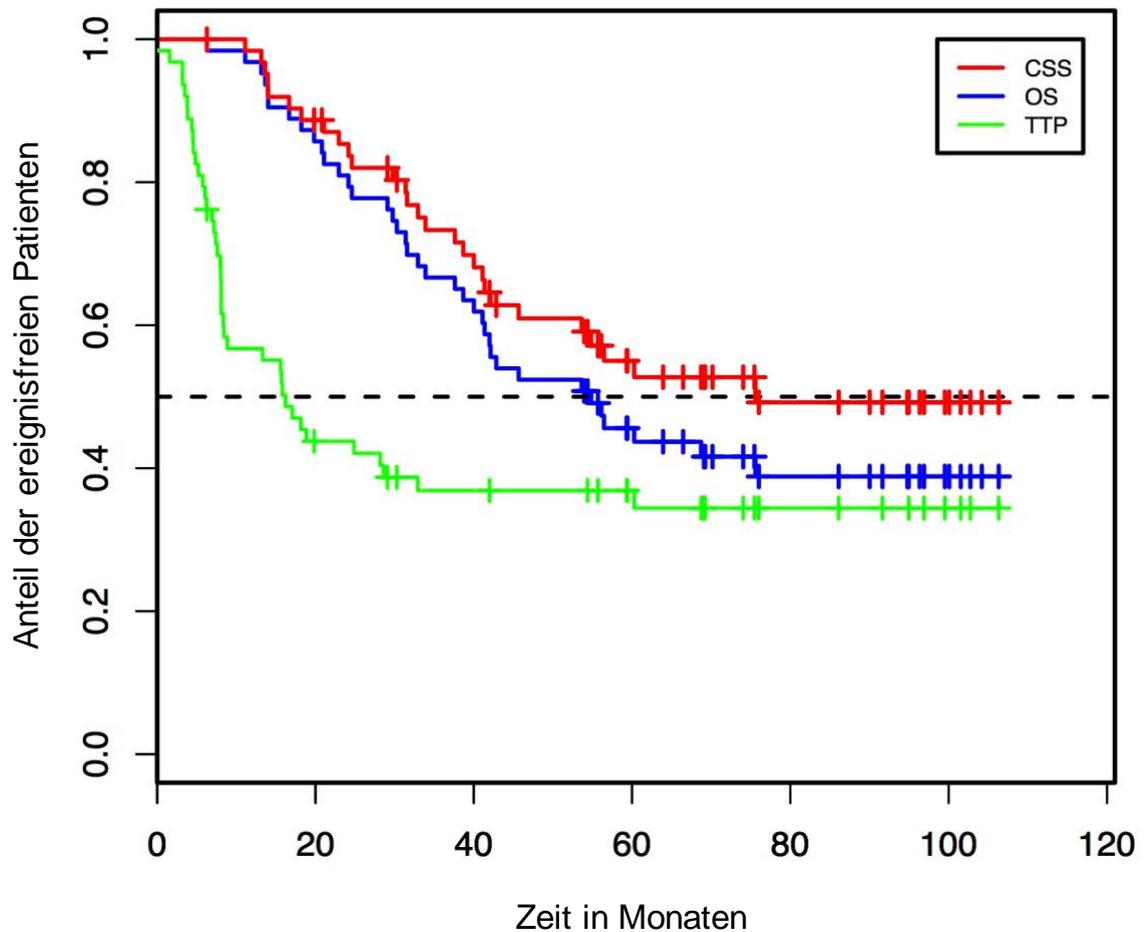


Abbildung 11: Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für TTP, OS und CSS aller 63 Studienteilnehmer nach RAIT mit ^{131}I -Labetuzumab

In Abbildung 12 sind die Überlebenskurven für DFS, TTP und TTF miteinander vergleichend aufgetragen und dem OS gegenübergestellt. Aus den nahezu parallelen Verläufen von DFS, TTP und TTF wird deutlich, dass sich der Prognoseparameter TTP für spätere Subgruppenanalysen und deren graphischen Darstellung ausreichend eignet.

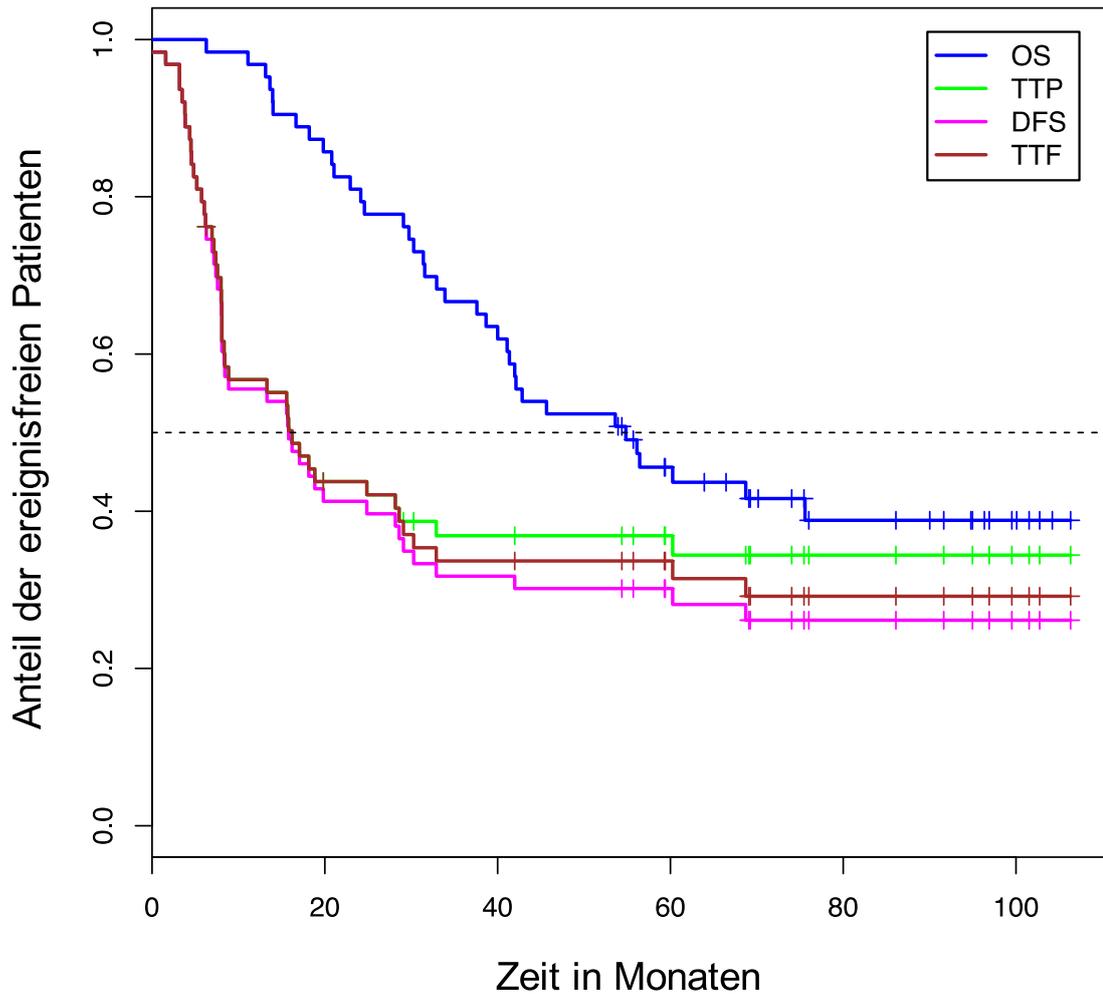
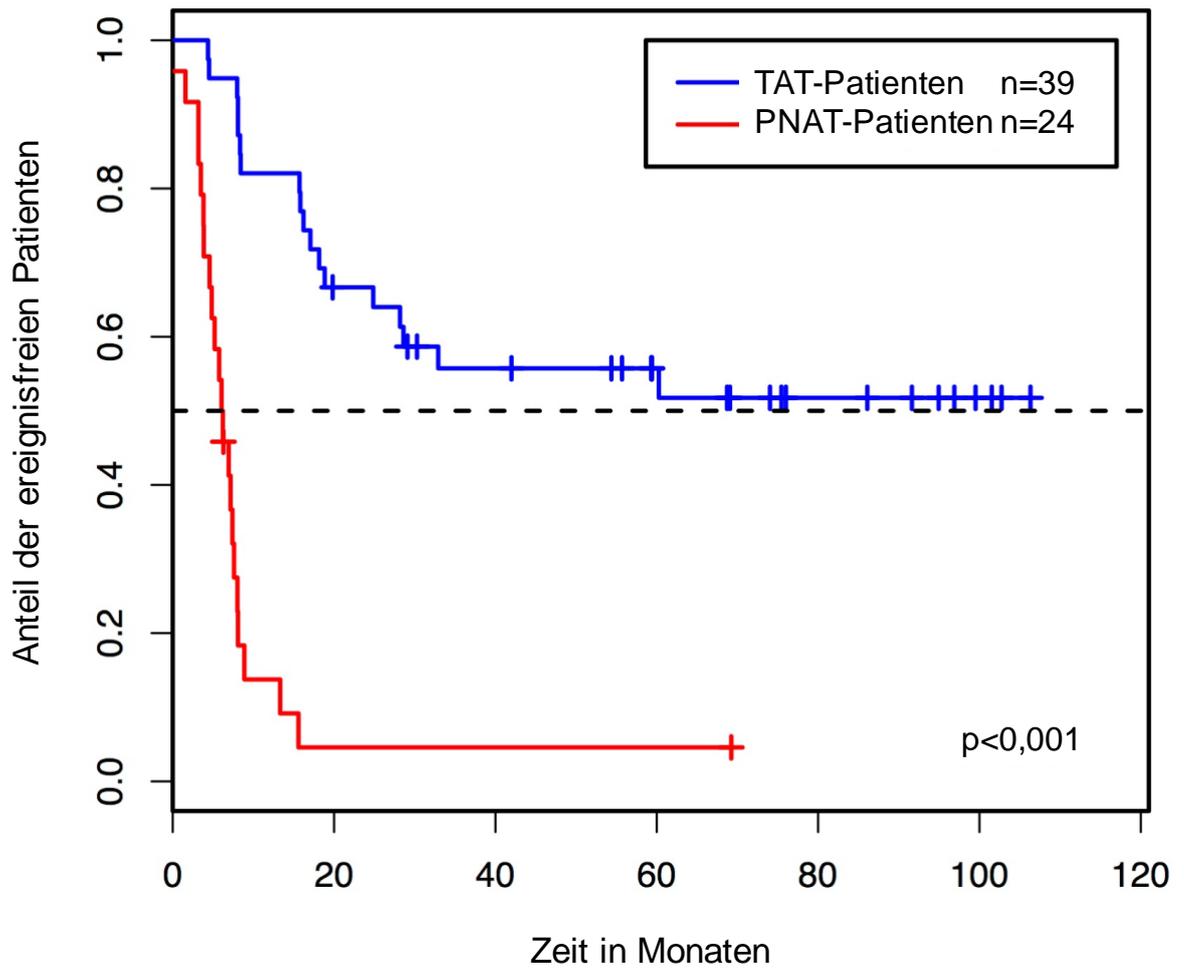


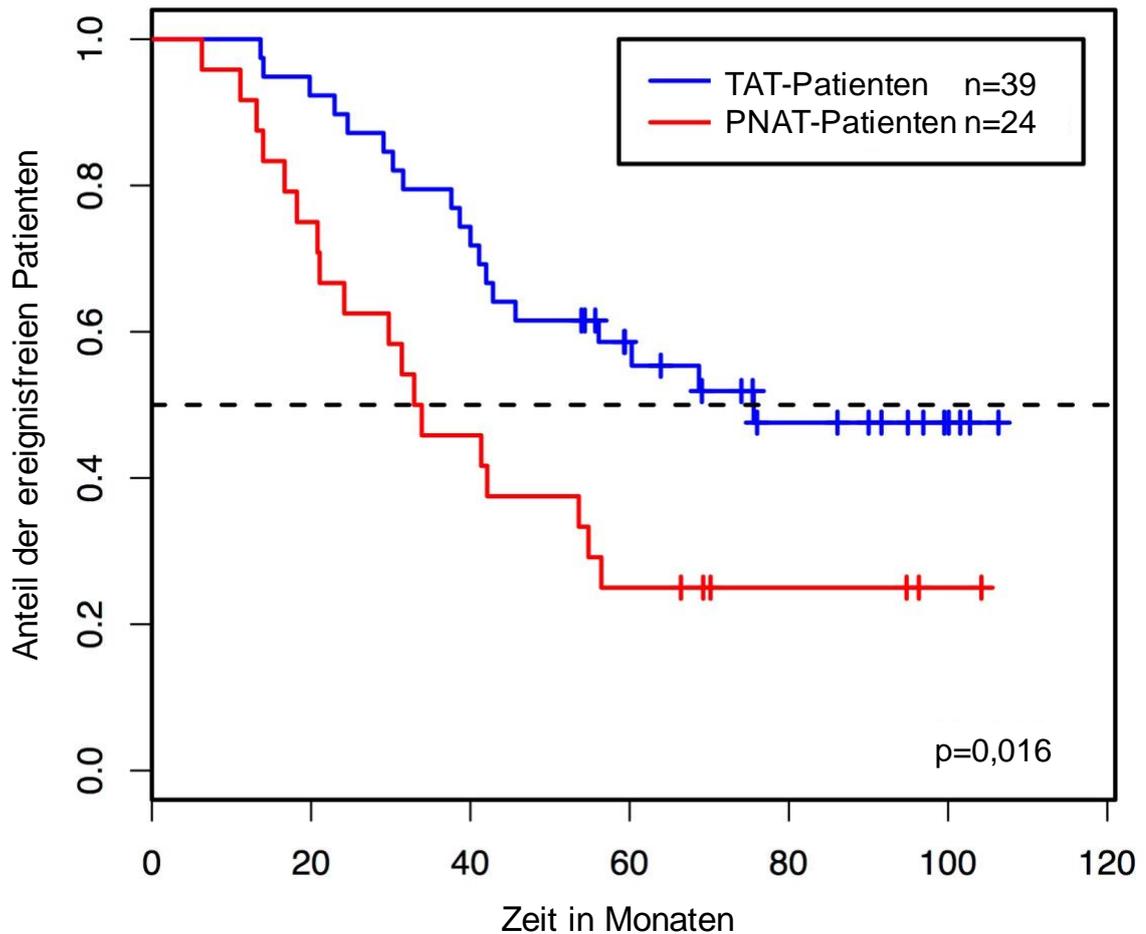
Abbildung 12: Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für DFS, TTF, und TTP gegenüber dem OS aller 63 Studienteilnehmer nach RAIT mit ^{131}I -Labetuzumab

In den Subgruppenanalysen zwischen den **TAT**-Patienten ($n = 39$) und den **PNAT**-Patienten ($n = 24$) (Abbildungen 13, 14 und 15) ergab sich folgendes: Die **TAT**-Patienten hatten eine signifikant besseres medianes TTP (NR vs. 6,1 Monate; HR: 0,12 [95 % CI: 0,06-0,25], $p < 0,001$), ein besseres medianes OS (75,6 Monate vs. 33,4 Monate; HR 0,44 [95 % CI: 0,23-0,85], $p = 0,014$) und ein deutlich günstigeres medianes CSS (NR vs. 41,4 Monate; HR 0,32 [95 % CI: 0,15-0,67], $p = 0,003$) im Vergleich zu den **PNAT**-Patienten.



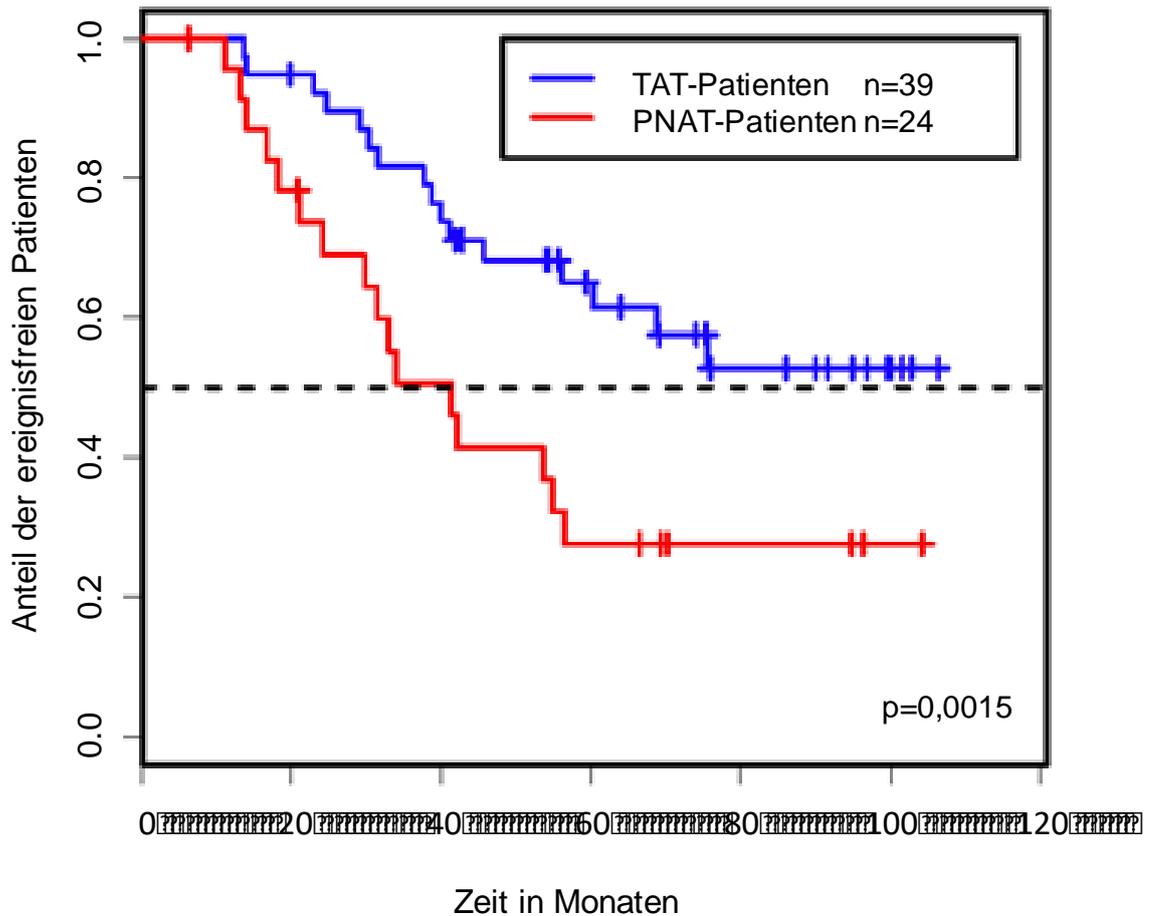
Patienten unter Risiko (Monate)	12	24	36	48	60	120
TAT-Patienten	32	25	19	18	14	
PNAT-Patienten	3	1	1	1	1	

Abbildung 13: Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für TTP bei **TAT**- und **PNAT**-Patienten nach RAIT mit ^{131}I -Labetuzumab; tabellarische Darstellung der Patienten unter Risiko (*patients at risk*) zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt.



Patienten unter Risiko (Monate)	12	24	36	48	60	120
TAT-Patienten	39	35	31	24	18	
PNAT-Patienten	22	16	11	9	6	

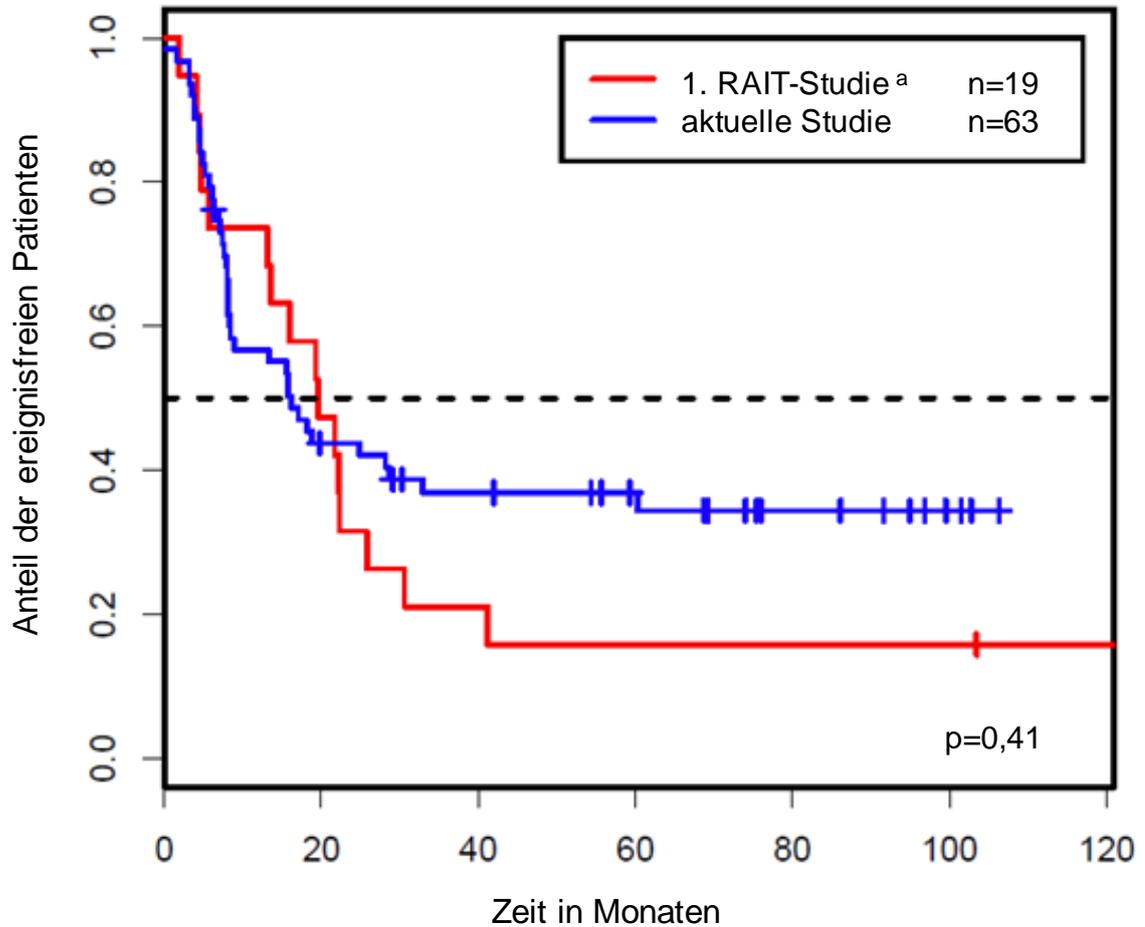
Abbildung 14: Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für OS bei **TAT**- und **PNAT**-Patienten nach RAIT mit ^{131}I -Labetuzumab; tabellarische Darstellung der Patienten unter Risiko (*patients at risk*) zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt.



Patienten unter Risiko (Monate)	Zeit in Monaten					
	12	24	36	48	60	120
TAT-Patienten	39	35	31	24	18	
PNAT-Patienten	22	16	11	9	6	

Abbildung 15: Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für CSS bei **TAT**- und **PNAT**-Patienten nach RAIT mit ¹³¹I-Labetuzumab; tabellarische Darstellung der Patienten unter Risiko (*patients at risk*) zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt.

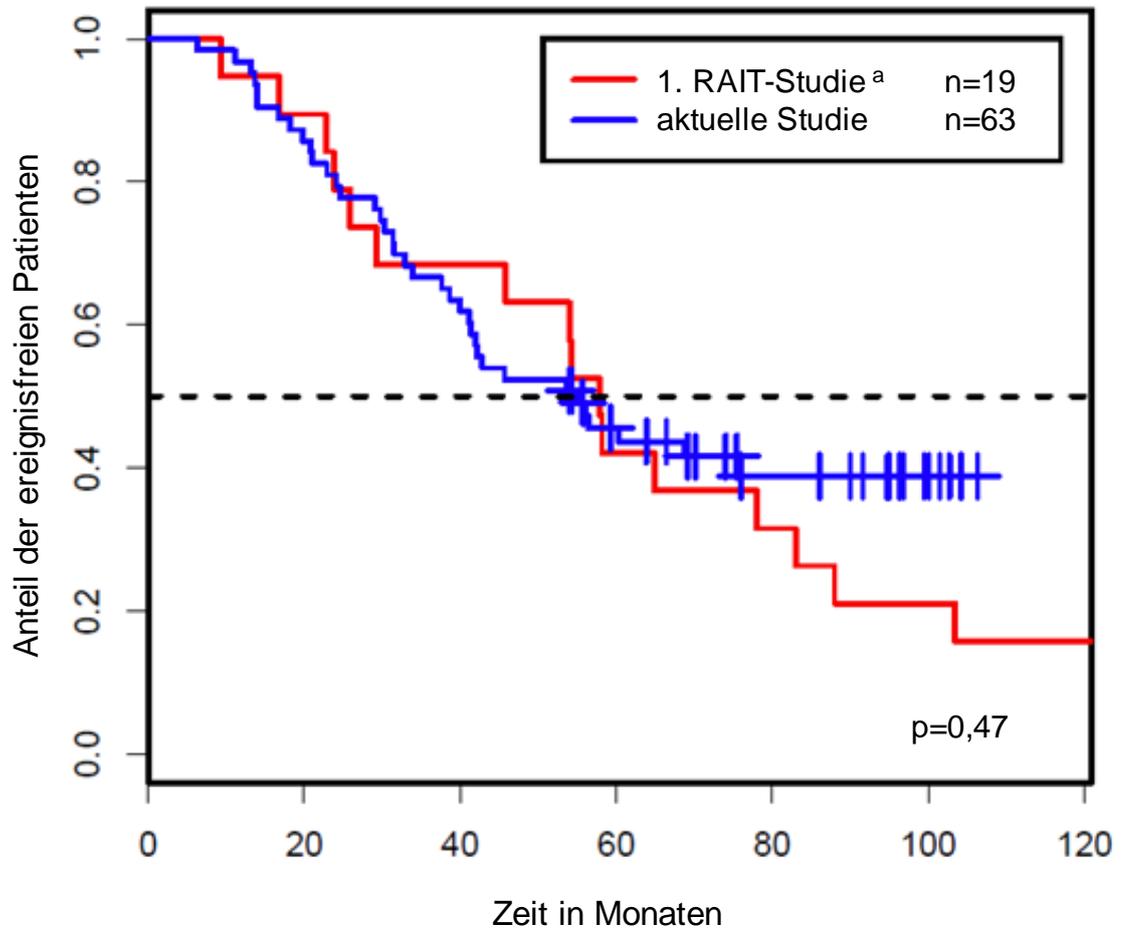
In den Abbildungen 16 und 17 werden die Studienpatienten aus der RAIT-Vorgängerstudie (Liersch et al. 2005b; Liersch et al. 2007) mit den Überlebensparametern der Studienteilnehmer aus der aktuellen RAIT-Studie verglichen. Bei der Darstellung wird NICHT zwischen **TAT**- und **PNAT**-Patienten unterschieden (Sahlmann et al. 2017). Der Vergleich beider Gruppen lässt sich kein signifikanter Überlebensvorteil ($p = 0,41$) für die wiederholte RAIT erkennen.



Patienten unter Risiko (Monate)	12	24	36	48	60	120
1. RAIT-Studie ^a	14	6	4	3	3	2
aktuelle Studie	35	26	20	19	15	

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für TTP bei den Patienten der Vorgängerstudien (Liersch et al. 2005b; Liersch et al. 2007) im Vergleich zu TTP bei der Patienten der aktuelle Studie;

^a RAIT-Vorgängerstudie (Liersch et al. 2005b; Liersch et al. 2007).



Patienten unter Risiko (Monate)	12	24	36	48	60	120
1. RAIT-Studie ^a	18	15	13	12	8	3
aktuelle Studie	61	51	42	33	24	

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für OS bei den Patienten der Vorgängerstudien (Liersch et al. 2005b; Liersch et al. 2007) im Vergleich zu OS bei der Patienten der aktuelle Studie;

^a RAIT-Vorgängerstudie (Liersch et al. 2005b; Liersch et al. 2007).

4 Diskussion

In den letzten 25 Jahren sind beeindruckende Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung von Kolon- und Rektumkarzinomen aufgrund der Einführung von Früherkennungsmaßnahmen, der Entwicklung und Umsetzung neuer operativer sowie systemischer multimodaler Interventionsstrategien erreicht worden (Salvatore et al. 2017; Martini et al. 2017; Loree und Kopetz 2017; Brenner et al. 2016; Brenner et al. 2017). Trotz aller Erfolge in der kurativen Therapiesituation ist die Behandlung von Patienten nach erfolgreicher Resektion von LM-KRK mit Erreichen eines R0-Residualstatus leider ein klinisches Dilemma geblieben. Weiterhin muß innerhalb der ersten 3 Jahre nach LM-Resektion aufgrund einer okkulten MRD mit intra- und extrahepatischen Rezidivraten von bis zu 70 % gerechnet werden (de Jong et al. 2009).

Die onkologische Effizienz einer aus der postoperativen Therapiesituation NICHT-metastasierter KRK abgeleiteten, sogenannten Standard-Chemotherapie, wie z. B. des FOLFOX-4-Regimes (**FOLFOX**: **F**olinsäure, **F**luoruracil, **O**xaliplatin; EORTC 40983-Phase-III-Studie; Nordlinger et al. 2013) oder des FOLFIRI-Regimes (**FOLFIRI**: **F**olinsäure, **F**luoruracil, **I**rinotecan; Ychou et al. 2009), ist in Bezug auf die Überlebensparameter TTP, CSS und OS als sehr begrenzt anzusehen. Chemotherapie-begleitende, z. T. andauernde Nebenwirkungen, wie Erbrechen, Fatigue-Syndrom, eine Oxaliplatin-induzierte Neurotoxizität, schwere Diarrhoen und eine chronische Lebertoxizität mit funktioneller sowie morphologischer Destruktion des Leberparenchyms beeinflussen nachhaltig die Patienten-Compliance und Therapieadhärenz.

Im klinischen Alltag ist zudem häufig zu beobachten, dass KRK-Patienten, bei denen eine LM-Resektion geplant wird, infolge von vorausgegangenen, intensivierten multimodalen CTx-Regimen und erlebter Toxizität auch von Organfunktionseinschränkungen beeinträchtigt werden. Diese Patienten verweigern oftmals eine nach der LM-Resektion empfohlene CTx aufgrund ihrer bisherigen Therapie-Erfahrungen. Zudem muss auch aus ärztlicher Sicht die Indikationsstellung für eine postoperative Systemtherapie aufgrund fehlender Datenevidenz aus klinischen Studien kritisch in einer Patienten-orientierten Nutzen-Risiko-Analyse überprüft werden.

Aufgrund einer hohen Prävalenz der CEA-Expression auf KRK-Zellen (Gold und Goldenberg 1997) stellt die Anti-CEA-RAIT mit ¹³¹I-**Labetuzumab** grundsätzlich eine sinnvolle innovative adjuvante Behandlungsoption dar. In der Behandlung von Lymphomen ist die RAIT bereits seit > 15 Jahren etabliert (Rao et al. 2005). Bei fortgeschrittenen soliden Malignomerkrankungen hatte die RAIT als Monotherapie in der Vergangenheit keine zufriedenstellenden Effekte gezeigt (Ychou et al. 1998), aber die ersten Ergebnisse eines RAIT-Zyklus mit ¹³¹I-**Labetuzumab** nach Resektion von LM-KRK waren vielversprechend (Liersch et al. 2005b; Liersch et al. 2007). Sie führten zu der vorliegenden Anti-CEA-Phase-I/-II-RAIT-Studie (Sahlmann et al. 2017). Im Einklang stehend mit früheren Untersuchungsergebnissen aus der ersten Anti-CEA-Phase-I/-II-RAIT-Studie mit 1x ¹³¹I-**Labetuzumab**-Applikation (Liersch et al. 2005b; Liersch et al. 2007), werden die in der aktuellen Studie ermittelten RAIT-assoziierten Nebenwirkungen anhand der Hämatotoxizität dargestellt (siehe Ergebnisteil). Eine durchgeführte Dosimetrie hatte nach Gabe von 50 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab** eine Knochenmarksdosis von bis zu 4,5 Gy ergeben. Diese Dosimetrie-Daten waren vergleichbar mit den Ergebnissen von Hajjar und seiner Arbeitsgruppe, die ebenfalls Patienten mit ¹³¹I-**Labetuzumab** bei inoperablen metastasierten GI- sowie Kolon- und Rektumkarzinomen behandelt hatten (Hajjar et al. 2002).

In der aktuellen RAIT-Studie wurde unter einer kumulativen ¹³¹I-**Labetuzumab**-Aktivität von 85 - 100 mCi/m² bei 7 (28 %) von 25 Patienten eine schwere hämatologische Toxizität Grad 4 festgestellt. Als klinische Konsequenz ist für zukünftige RAIT-Studien eine kumulative Aktivität der fraktionierten Gaben von ¹³¹I-**Labetuzumab**-Aktivitäten bis < 70 - 80 mCi/m² sinnvoll und zu empfehlen; wie es mittlerweile auch in anderen Studien postuliert worden ist (Morschauer et al. 2010; Ocean et al. 2012).

Bei zwei Studienteilnehmern hatte eine unter der 1. RAIT zeitgleich durchgeführte Behandlung mit Thionamiden (aufgrund einer bestehenden Hyperthyreose) zu einer kumulativen NCI-CTC-Grad 4 geführt. Diese betraf allein die Granulopoese des blutbildenden Knochenmarks der Patienten. Letztlich muss in diesen Fällen von einer kumulativen Steigerung des Therapie-assoziierten Nebenwirkungsspektrums ausgegangen werden, zumal bekannt ist, dass die Agranulozytose eine schwere HämTox-Nebenwirkung von Thionamiden darstellen kann (Cooper 2005). Einer der betroffenen Studienteilnehmer erhielt die 2. RAIT-Applikation unter Vermeidung

einer zeitgleichen Einnahme von Thionamid. In der Folge ergaben sich aus seiner weiteren Behandlungssituation keine Anzeichen für eine erneute oder gar anhaltende kumulative Hämatotoxizität (Studienteilnehmer-Nr. 5 und Tabelle 19). Der andere Patient (Studienteilnehmer-Nr. 11, Tabelle 19) war vor der 2. RAIT aufgrund eines im Re-Staging entdeckten KRK-Rezidivs mit FOLFIRI + Cetuximab behandelt worden. Diese Therapie erfolgte unter fortgesetzter Thionamid-Medikation ohne Zeichen einer kumulativen Hämatotoxizität.

Erstmals wird in der vorliegenden Dissertation anhand der Langzeitbeobachtung der RAIT-Studienkohorte die Diagnose und Klassifikation von MDS-Erkrankungen als mögliche Folge einer späten kumulativen Hämatotoxizität veranschaulicht. Vor Applikation des 1. RAIT-Zyklus hatte sich allein bei 2 Patienten (3,2 %) eine leichte Zytopenie gezeigt (Studienteilnehmer-Nr. 5: Anämie NCI-CTC-Grad 1 (10,8 g/dl, Referenzwerte: 11,5 - 15 g/dl); Studienteilnehmer-Nr. 56: Leukozytopenie NCI-CTC-Grad 1 ($3,7 \times 10^3/\mu\text{l}$, Referenzwerte 4 - $11 \times 10^3/\mu\text{l}$). Weder eine weitergehende Diagnostik noch eine spezifische Behandlung wurden als notwendig angesehen. Rückblickend kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass dieser Patient zu jenem Zeitpunkt, also vor der LM-KRK Resektion und RAIT, bereits an einem okkulten MDS im Frühstadium erkrankt war. Die anderen 3 KRK-Patienten mit einem HRS-MDS hatten nachweislich unauffällige Blutbildparameter vor der 1. RAIT-Gabe gezeigt. Somit hatte damals kein Anhalt für eine hämatologische Systemerkrankung bestanden.

Die relativ kurze Latenzzeit von 2 Jahren bis 4 Jahren nach RAIT bis zur Diagnosestellung eines HRS-MDS deutet auf eine kumulative Therapie-assoziierte Toxizität. Sie scheint bei den betroffenen Studienteilnehmern Folge der über einen langen Zeitraum verabreichten multimodalen Therapieregime zu sein (siehe Tabellen 33 bis 37 im Anhang, Studienteilnehmer-Nr. 5, 35, 37, 38 und 56). Diese Vermutung aus der Patienten-Langzeitbeobachtung ist überraschend. Sie ist auch sehr interessant für weitergehende Analysen, da in der vorausgegangenen RAIT-Studie nach 1x Gabe von **¹³¹I-Labetuzumab** mit einer Aktivität von 55 - 60 mCi/m² keine MDS-Erkrankungen während einer 91-monatigen Nachbeobachtung aufgetreten waren (Liersch et al. 2007). Auch in der damaligen Studienkohorte hatten 4 (21 %) von 19 Patienten vor der RAIT-Applikation eine neoadjuvante, 5-FU basierte RCT bzw. adjuvante RCT erhalten (Liersch et al. 2005b; Liersch et al. 2007).

In der aktuellen RAIT-Studie waren 9 Patienten (14,3 %) mit einer 5-FU basierten RCT perioperativ behandelt worden. Zusätzlich dazu hatte ein Patient (Studienteilnehmer-Nr. 37), der später ein HRS-MDS entwickelte, statt der üblichen 5-FU-basierten Langzeit-RCT (50,4 Gy + 5-FU) eine sogenannte Kurzzeit-Radiotherapie (RT, 5x 5 Gy) ohne 5-FU erhalten. Diese Kurzzeit-RT war neoadjuvant vor der Rektumkarzinom-Operation (Primarius) im September 2003 erfolgt, während die Anti-CEA-RAIT erst im Februar 2007 nach erfolgreicher LM-KRK-Resektion stattfand (siehe Tabelle 33, im Anhang).

Aktuelle Ergebnisse aus einer randomisierten Phase-III-Studie ergaben keine Unterschiede bzgl. einer kumulativen Spättoxizität hervorgerufen durch eine Kurzzeit-RT versus Langzeit-RCT bei Rektumkarzinom-Patienten (Ngan et al. 2012). Insofern ist die initiale Vermutung, dass durch die Kurzzeit-RT eine höhere Hämatotoxizität induziert worden ist, die später nach der RAIT mitverantwortlich für das Auftreten eines HRS-MDS gewesen sein könnte, eigentlich zu verwerfen. Auch in den anderen Fällen, in denen es naheliegend schien, dass das Auftreten der HRS-MDS auf die intensive multimodale Behandlung des KRK vor der RAIT zurückzuführen sei, ließ sich KEIN Zusammenhang zwischen der Art (Dauer, Intensität, Dosisapplikation über den Therapiezeitraum) der RCT oder dem Zeitintervall zwischen RCT bis zur RAIT und der nachfolgenden HRS-MDS-Entwicklung nachweisen.

Als klinische Empfehlung lässt sich aus den o. g. Ergebnissen jedoch die NOTWENDIGKEIT wiederholter, um ein (manuelles) Differentialblutbild erweiterte Blut- und Laborkontrollen in der Langzeit-Nachbeobachtung der Patienten fordern. So könnten zumindest hämatologische Spät-Toxizitäten zeitnah erkannt und zu einer unmittelbaren Einleitung spezifischer Therapiemaßnahmen führen.

Fasst man zusammen, so ist die Inzidenz von HRS-MDS-Erkrankungen (8 %) in der dargestellten RAIT-Studienkohorte NICHT höher als die 10 %-ige Rate an MDS-Fällen nach RAIT mit ¹³¹I-Tositumomab bei Patienten mit rezidierten Non-Hodgkin-Lymphomen (Kaminski et al. 2000).

Zudem stehen die Ergebnisse im Einklang mit der häufig von Klinikern ignorierten Tatsache, dass infolge moderner multimodaler Therapieregime (Polychemotherapie +/- RT oder RCT) innerhalb einer 10-jährigen Nachbeobachtungszeit bei ≥ 10 % der Patienten (HRS-) MDS oder akute Leukämien auftreten können (Armitage et al. 2003; Schroeder et al. 2012). Diese bekannte Rate an Therapie-assoziierten

Sekundärmalignomen wird in der MEDIKAMENTÖSEN ONKOLOGIE seit Jahrzehnten nahezu stillschweigend akzeptiert und in der Literatur sehr wenig kontrovers diskutiert. Sie wird den onkologischen Primärzielen, nämlich dem Erreichen einer Lebensverlängerung bei einer möglichst langanhaltenden Malignom-Rezidivfreiheit/Kontrolle sowie einer zufriedenstellenden Lebensqualität, untergeordnet. Interessanterweise wird die Thematik der Therapie-assoziierten Langzeit-Toxizität und der Induktion von Sekundärmalignomen in der CHIRURGISCH-ONKOLOGISCHEN Fachgemeinschaft sehr kontrovers diskutiert (Shi et al. 2017).

Gerade aus chirurgischer Sicht ist es am Beispiel der metastasierten KRK beeindruckend, wie man durch eine sinnvolle, Patienten-orientierte Kombination von lokoregionären (RT/RCT), systemischen (CTx +/- Ak) und operativen Behandlungsmaßnahmen Patienten aus einer ehemals als rein palliativ (LM-Metastasierung) einzuschätzenden Situation in einen pseudo-adjuvanten Therapiestatus mit kurativem Anspruch bringen kann. Vor diesem Hintergrund muß auch der Chirurg mit dem Patienten das an ihn adaptierte, multidisziplinäre Therapieregime mit allen möglichen Akut- und Spättoxizitäten transparent und unvoreingenommen diskutieren. Unter Darstellung der einzelnen Interventionen muß das Nutzen-/Risiko-Profil für den Individualpatienten abgewogen werden, zumindest mit ihm und für ihn nachvollziehbar besprochen werden (ggf. unter psychoonkologischer Supervision). Nur so kann man gerade in Fällen mit metastasierter KRK-Erkrankung zu einer tragfähigen, vertrauensvollen Arzt-Patient-Behandlungssituation gelangen.

Das Potential einer innovativen onkologischen Behandlung, wie der RAIT mit ¹³¹I-**Labetuzumab**, hängt natürlich nicht nur von den Parametern Safety, Feasibility und Compliance ab. Es misst sich, aus Sicht des Klinikers, an den Überlebensparametern DFS, TTP, TTF, OS und CSS unter Gewährleistung einer aus Patienten-Sicht adäquaten Lebensqualität.

Letztlich ergibt sich die Beurteilung und Akzeptanz innovativer Therapieansätze aus Kohorten-Studien der Phase-I/II, -IIb und bestenfalls aus multizentrischen, prospektiv randomisierten Phase-III-Studien. Sie sind u. a. Voraussetzung für die Einhaltung gesetzlicher Regularien und Medikament-abhängiger Zulassungs-prozeduren (z. B. EMA) wie auch Grundlage für die evidenzbasierte Bewertung von

Fachgremien i. R. allgemeingültigen Therapieempfehlungen (S3-Leitlinien). Klinische IIT-Studien sind als Instrument der universitären Forschung unabhängig und können zeitgleich oder auch nachfolgend mit (sozio-) ökonomischen Bewertungen und Vermarktungsstrategien einhergehen (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 2013).

Zur RAIT bei soliden Malignomerkrankungen, insbesondere bei KRK-Patienten, liegen bislang nur wenige Studien vor: Die bereits genannten RAIT-Kohortenstudien der UMG zeigten einen Überlebensvorteil für KRK nach RAIT gegenüber Patienten, die nach dem jeweils gültigen Standard (z. B. Wait and See-Strategie oder postoperative 5-FU-basierte CTx) behandelt worden waren (Liersch et al. 2005b; Liersch et al. 2007). Zudem sind seit Jahren ermutigend positive Ergebnisse (Phase-I-Studie) für eine RAIT mit ⁹⁰Y-**Clivatuzumab Tetraxetan (hPAM4-Cide®**, Immunomedics Inc., Morris Plains, NJ/USA) in Kombination mit einer niedrig-dosierten Gemcitabine-CTx bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen bekannt (Ocean et al. 2012).

Beim Vergleich der Ergebnisse aus der aktuellen RAIT-Studie (zweimalige Gabe von ¹³¹I-**Labetuzumab**) mit den Resultaten aus der vorausgegangenen RAIT-Studie (einmalige ¹³¹I-**Labetuzumab**-Applikation; siehe Tabelle 31, Abbildungen 16 und 17) lässt sich kein eindeutiger Überlebensvorteil für die wiederholte RAIT erkennen.

Author	Liersch et al. 2007	Kim et al. 2009	Ychou et al. 2009	Nordlinger et al. 2013	aktuelle Studie
Art der Studie	prospektiv	retrospektiv	prospektiv (randomisiert)	prospektiv (randomisiert)	prospektiv
Anzahl der rezidierten Metastasen	keine Begrenzung	keine Begrenzung	keine Begrenzung	≤ 4 LM	keine Begrenzung
Medianes Follow-up (in Monaten)	91	44,4	42	102	54
Anzahl der Patienten	19 vs. 19 ^a	58 vs. 48 vs. 50	153 vs. 153	171 vs. 171	63 ^b /39 ^c /24 ^d
adjuvante Behandlung	RAIT vs. alleiniger OP ^e	Oxaliplatin+5-FU vs. Irinotecan+5-FU vs. 5-FU	FOLFIRI vs. FU	FOLFOX4 vs. alleiniger OP ^e	RAIT/RAIT/RAIT
Medianes TTP/ PFS (in Monaten)	18 vs. 12 (p = 0,565)	23,4 vs. 14,1 vs. 16,3 (p = 0,088)	24,7 vs. 21,6 (p = 0,47)	20,9 vs. 12,5 (p = 0,035)	16/NR/6,1
Medianes OS (in Monaten)	58 vs. 31 (p = 0,032)	51,2 vs. 47,9 vs 60 (p = 0,219)	NA	63,7 vs. 55 (p = 0,30)	55/75,6/33,4
Medianes CSS (in Monaten)	NA	NA	NA	NA	76/NR/41,4

Tabelle 31: Vergleich von Studien über perioperative oder adjuvante Therapien bei Patienten mit rezidierten LM eines KRK; **NA:** nicht angegeben (keine Daten angegeben); **NR:** not reached / nicht erreicht (kumulierte Überlebensanteile sind nicht unter 50 % gefallen); **vs.:** versus, **PFS:** Progression-Free Survival

^a historische Kontrolle

^b alle Patienten

^c allein die **TAT** Patienten

^d allein die **PNAT** Patienten

^e OP stellt hier eine KRK-LM Resektion dar

Allerdings sind die genannten Patientenkohorten der beiden Studien nur bedingt vergleichbar. In der aktuellen RAIT-Studie war der Anteil an fortgeschritteneren KRK-Stadien und bereits erfolgter multimodaler Therapie des Primarius wesentlich höher (siehe Tabelle 32). Hatten in der RAIT-Vorgängerstudie 12 (63,2 %) von 19 Patienten eine perioperative RCT und/oder CTx erhalten, so lag der Anteil in der aktuellen RAIT-Studie bei 68,3 % (43 von 63 Patienten). Zudem hatten 30 % der aktuellen Studienteilnehmer keinen 2. RAIT-Zyklus erhalten.

Patientenanzahl	Liersch 2005 (Liersch et al. 2005b)		aktuelle Studie	
Patientenanzahl	19		63	
keine neoadjuvante oder adjuvante Therapie	7	36,80 %	20	31,70 %
neoadjuvante RCT + adjuvante CTx	1	5,30 %	6	9,50 %
neoadjuvant RCT	0	0 %	1	1,60 %
neoadjuvante RT	0	0 %	1	1,60 %
neoadjuvante CTx + adjuvante CTx	0	0 %	1	1,60 %
adjuvante CTx	8	42,10 %	32	50,80 %
adjuvante RCT + CTx	3	15,80 %	2	3,20 %

Tabelle 32: Multimodale Therapieregime, die zur Behandlung des primären KRK bei den Teilnehmern der RAIT-Studien eingesetzt worden waren. Verglichen werden die Patienten aus der vorausgegangenen RAIT-Studie (Liersch et al. 2005b) mit den Teilnehmern aus der aktuellen RAIT-Studie (Sahlmann et al. 2017).

Es ist seit langem bekannt, dass die RAIT bei soliden Malignomerkrankungen am Wirksamsten in der Elimination von MRD ist (Sharkey et al. 1991). Ausgehend von einer größeren Patientenkohorte in der aktuellen Studie (63 Studienpatienten versus 23 Studienpatienten) ermöglichte das intensiviertere Re-Staging nach LM-Resektion (vor 1. RAIT-Gabe) erstmalig eine Einteilung in **TAT**-Patienten und **PNAT**-Patienten. Die Sinnhaftigkeit für diese Einteilung der Patienten-bezogenen Therapiesituation nach der LM-Resektion auch persistierend erhöhte CEA-Werte zu berücksichtigen, ergab sich u. a. aus der retrospektiven Untersuchung von Araujo et al. (Araujo et al. 2015). In ihren Analysen erwiesen sich nach LM-KRK-OP persistierend erhöhte CEA-Serum-Werte als starke, unabhängige Prädiktoren für ein frühzeitiges KRK-Rezidiv und somit schlechteres PFS (in der Originalarbeit wird zwar der Parameter DFS verwendet, dieser entspricht aber nach der angegebenen Definition dem PFS in der vorliegenden Dissertation).

In den Subgruppenanalysen der vorliegenden Arbeit (Abbildungen 13, 14 und 15) zeigt sich nach RAIT ein signifikant besseres TTP für die **TAT**-Patienten (NR) im Vergleich zur TTP von 6,1 Monate bei den **PNAT**-Patienten ($p < 0,001$). Auch das Gesamtüberleben (OS) war mit 75,6 Monaten bei den **TAT**-Studienpatienten gegenüber 33,4 Monaten in der **PNAT**-Gruppe verbessert ($p = 0,014$). Folglich zeigte sich auch das Cancer-Specific-Survival (CSS) bei den **TAT**-Patienten (NR) deutlich verlängert gegenüber einem CSS von 41,4 Monaten bei den **PNAT**-Patienten ($p = 0,003$).

In Tabelle 31 werden Überlebensdaten aus aktuellen Studien mit KRK-Patienten nach erfolgter LM-Resektion und peri- bzw. postoperativer CTx vergleichend dargestellt. Veranschaulicht werden dabei auch die z. T. sehr unterschiedlichen Patienten-Auswahlkriterien in den Studien und die Heterogenität der Therapie-strategien. Letztere reichen von einer Wait and See-Standardbehandlung bis hin zu intensiven peri- und/oder postoperativen CTx-Regimen in pseudo-adjuvanter Intention. Folglich sind einige Anmerkungen zu treffen:

- In der Studie von Kim et al. (Kim et al. 2009) waren keine KRK-Patienten eingeschlossen worden, die vor der geplanten LM-Resektion eine CTx erhalten hatten (in der vorliegenden RAIT-Studie hatten 27 der 63 Studienteilnehmer vor der LM-KRK-Resektion mindestens eine CTx erhalten). Zudem gibt es keine Angaben über die Notwendigkeit bzw. Durchführung von mehrzeitigen Leber-Resektionsverfahren einschließlich erforderlicher Pfortaderligaturen/-durchtrennungen/-embolisationen. Der Anteil an Studienteilnehmern mit rezidivierenden KRK-Metastasen wird nicht genannt.
- In der EORTC-40983-Studie (Nordlinger et al. 2013) waren zum einen Patienten ausgeschlossen worden, die vor Studienbeginn bereits ein Oxaliplatin-haltiges CTx-Regime erhalten hatten. Zum anderen wurden auch jene Patienten, bei denen vor der geplanten LM-Resektion bereits > 4 KRK-LM diagnostiziert worden waren, von der Studienteilnahme ausgeschlossen (In der vorliegenden RAIT-Studie gab es keine derartige Limitation. Insgesamt waren 15 Patienten vor der Resektion der LM-KRK mit FOLFOX +/- Ak behandelt worden.).
- In der Studie von Ychou et al. (2009) waren KRK-Patienten ausgeschlossen worden, die bereits nach Behandlung ihres Primärkarzinoms eine Irinotecan-haltige CTx in adjuvanter Intention erhalten hatten. Außerdem wurden in die Studie keine KRK-Patienten aufgenommen, die im vorausgegangenen Krankheitsverlauf bereits eine LM-Resektion oder LM-Ablation (z. B. durch Radiofrequenzablation) erhalten hatten. Zudem konnten Patienten nicht in die Studie aufgenommen werden, bei denen vor der geplanten LM-Operation eine präoperative CTx zur Erhöhung der Resektabilitätsrate erfolgt war. Außerdem wurden in der Untersuchung von Ychou et al. KEINE Angaben gemacht über die a priori festgelegten Auswahlkriterien zu LM-Mehrschritt-Resektionen, einschließlich notwendiger Pfortaderunterbindungen und zur

nachfolgenden Hypertrophie-Induktion des in situ verbliebenen Leberparenchyms (Ychou et al. 2009). Derartige Angaben sind aus klinisch-therapeutischer und chirurgisch-onkologischer Sicht zur Beurteilung von Therapieeffizienz notwendig. Es ist bekannt, daß z. B. Pfortaderembolisationen/-ligaturen/-durchtrennungen im Rahmen der iatrogen-induzierten Leberparenchym-Hypertrophie auch die metastatische Tumorzell-Proliferationskaskade aktivieren können. Folglich werden auch onkologisch wichtige Überlebensparameter, wie das PFS, negativ beeinträchtigt (Kokudo et al. 2001; Elias et al. 1999; Simoneau 2012).

Im Vergleich zu den oben aufgeführten Studien sind die Ergebnisse der RAIT-Studie „Wiederholte Anti-CEA-Radioimmuntherapie mit ¹³¹I-Labetuzumab nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen“ bemerkenswert. Insbesondere die Überlebensdaten der **TAT**-Patienten (Subkohortenanalyse Tabelle 31) sind mit einem **OS** von 75,6 Monaten und einem im Median bisher nicht bestimmbar CSS (eine Berechnung war bisher nicht möglich, da die Überlebensanteile bis zum Beobachtungsende nicht unter 50 % gefallen waren) vielversprechend. Die Ergebnisse erlauben trotz des bisherigen Fehlens einer randomisierten Phase-IIb/Phase-III-Studie die Hypothese, dass durch die WIEDERHOLTE RAIT-Gabe von ¹³¹I-Labetuzumab eine Verbesserung der Überlebensparameter TTP, OS und CSS bei metastasierten KRK-Patienten nach erfolgreicher LM-Resektion erreicht werden kann. Diese Hypothese wird aufrechterhalten, unabhängig eines möglichen Bias in den jeweiligen Patientencharakteristika der einzelnen Studienteilnehmer.

Seit der Initiierung und der Durchführung der RAIT-Phase-I/II-Studie sind erhebliche Verbesserungen in der **Anti-CEA-Immunkonjugat-Therapie** erreicht worden. Diese Immunkonjugate sind mittlerweile auch für den klinischen Einsatz in einer adjuvanten bzw. pseudo-adjuvanten Therapiesituation (z. B. nach LM-Resektion) von großem Interesse. Derzeit favorisiert wird der Einsatz einer RAIT mit bispezifischen Antikörpern, d. h. durch Trennung des Zielantikörpers von seinem therapeutischen Bestandteil ¹³¹I (Abbildung 18) ist es möglich, zum einen den Ak an CEA-exprimierende Karzinomzellen (Zielstrukturen) zu binden und zum anderen den ungebundenen Anteil aus dem Blut zu entfernen. Diese Prämarkierung (*Pretargeting*) erfolgt vor der Gabe des radioaktiven Therapeutikons (z. B. ¹³¹I), das

ebenfalls von dem bispezifischen Ak selektiv gebunden wird. Durch die zweizeitige Gabe des Ak und des radiokativen Therapeutikons kann die Zirkulationszeit und die Wirkung der Strahlung verringert werden. Infolgedessen können Nebenwirkungen der Strahlung reduziert werden (Goldenberg et al. 2006).

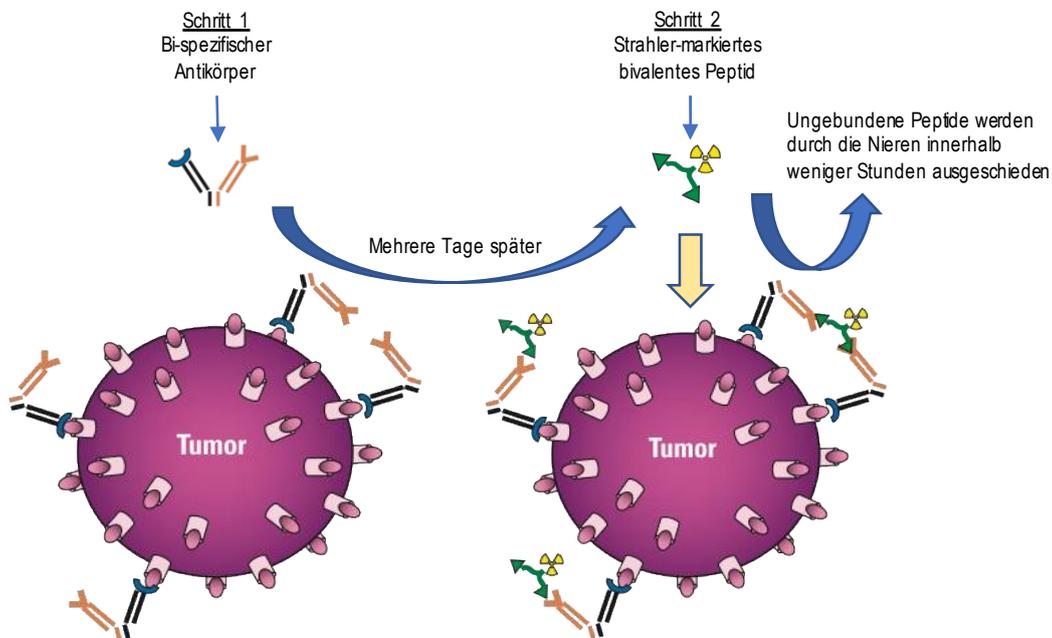


Abbildung 18: Schematische Darstellung des Pretargetings mit bispezifischen Antikörpern; modifiziert nach Goldenberg et al. 2006.

Bei einer anderen Weiterentwicklung wird der **Labetuzumab-Ak** nicht mehr mit ^{131}I konjugiert, sondern mit einer zytotoxischen Substanz zu einem **Antibody-Drug-Conjugate (ADC; Antikörper-Medikament-Konjugat)** gekoppelt. Eine der geeignetsten CTx-Substanzen dafür ist SN-38, die aktive Form des anti-Topoisomerase-1-Wirkstoffs/Hemmers Irinotecan. SN-38 wurde als ADC bereits in humanen Kolonkarzinom-Modellen untersucht (Wallin et al. 2008; Govindan et al. 2009). Die in vitro und in vivo Experimente hatten durch den Einsatz von **Labetuzumab-SN-38-ADC** eine signifikant höhere Kontrolle der Karzinomproliferation sowie ein verbessertes Überleben in den Versuchstieren gezeigt (Median: 72 Tage gegenüber der Kontrolle mit 32 Tagen); sofern **Labetuzumab-SN-38 ADC** in NICHT-toxischen Dosen verabreicht worden war (Govindan et al. 2009). Insgesamt hatten die applizierten, therapeutisch effektiven Dosierungen an **Labetuzumab-SN-38-ADC** lediglich einem Bruchteil der in den Kontroll-Tieren eingesetzten Irinotecan-Dosierungen entsprochen (Govindan et al. 2009).

Erste Ergebnisse einer Phase-I/II-Studie unter Einsatz von **Labetuzumab-SN-38** bei zuvor bereits intensiv mit multimodalen Therapieregimen behandelten Patienten (N= 66) mit metastasierender KRK-Erkrankung ergaben ebenfalls ein geringes Nebenwirkungsspektrum (Dotan et al. 2017). Dieses umfasste bei 58 nachverfolgbaren Patienten eine klinisch gut beherrschbare, Therapie-assoziierte Neutropenie (NCI-CTC-Grad 3: 7 %; NCI-CTC-Grad 4: 3 %; eine Dosislimitierende Toxizität bei einem Patienten), Anämie (NCI-CTC-Grad 3: 3 %) sowie eine Lymphozytopenie (NCI-CTC-Grad 3: 3 %) als relevante Hämatotoxizität (Dotan et al. 2017). Die unter herkömmlicher Irinotecan-Applikation zu erwartende, ausgeprägte Begleitdiarrhoe war mit 2 % NCI-CTC-Grad 3 wesentlich geringer ausgeprägt (Dotan et al. 2017).

Derzeit können beide genannten Behandlungsansätze als ALTERNATIVE zur bisher durchgeführten zweimaligen RAIT-Applikation angesehen werden. Die beschriebenen Weiterentwicklungen könnten die bisherigen Überlebensergebnisse nach RAIT sogar übertreffen. Zudem könnte das Risiko einer RAIT-assoziierten oder -induzierten **HRS-MDS**-Erkrankung deutlich gesenkt werden. Dies ist möglich, entweder durch Einsatz ein verbesserten Pretargetings mit einer nachfolgend geringeren Dosis des therapeutischen Radionuklids oder gar durch Verzicht desselben bei Nutzung der ADC-Methode.

Im Vergleich zu radioaktiv markierten Antikörpern, die man frühestens 10 - 14 Tage nach erfolgter LM-Resektion verwenden sollte, kann ein therapeutisches ADC direkt intraoperative und/oder frühzeitig in der postoperativen Heilungsphase verabreicht werden. Dieser neue Aspekt erscheint aus chirurgisch-onkologischer Sicht sehr attraktiv.

Wie bereits erwähnt, kommt es gerade bei mehrzeitigen, einzelnen Resektionsverfahren in der Leberchirurgie zur scheinbar unkontrollierten Freisetzung von zahlreichen Zytokinen und Wachstumsfaktoren. Diese fördern neben regenerativen Prozessen auch die Proliferation und Verbreitung von okkulten Resten intrahepatischer Tumorzellverbände (Krause et al. 2013). Der chirurgisch-induzierte Proliferationsreiz ist offensichtlich einer der Hauptgründe für die bisher therapeutisch unbefriedigenden Ergebnisse der konventionellen CTx nach LM-KRK-Resektion. Zudem kann eine CTx üblicherweise erst ab der 4. bis 6. Woche nach erweiterter LM-Operation einigermaßen nebenwirkungsarm verabreicht werden.

Fasst man zusammen, so stellt die wiederholte RAIT mit ¹³¹I-**Labetuzumab** eine gut durchführbare Behandlungsoption für KRK-Patienten nach LM-Resektion dar. Im Vergleich zu den vorherigen RAIT-Untersuchungen mit einmaliger Gabe von ¹³¹I-**Labetuzumab** tritt jedoch eine stärkere akute Hämatoxizität auf. Diese kann mit einer, wie in der vorliegenden Dissertation erstmals im Zusammenhang mit der RAIT beschriebenen, erhöhten HRS-MDS-Inzidenz einhergehen. Dieses eindrucksvolle Ergebnis, aus einer strukturierten Langzeit-Nachbeobachtung ermittelt, muß zukünftig bei der Indikationsstellung zur RAIT auch in einer pseudo-adjuvanten Therapiesituation nach LM-Resektion berücksichtigt werden. Dennoch bleiben die TTP- und OS-Ergebnisse der fraktionierten RAIT sehr vielversprechend und belegen nicht nur als *Proof of Concept* die Wirksamkeit einer Anti-CEA-RAIT in der Elimination okkulten MRD nach LM-Resektion.

Unter Berücksichtigung der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Therapieassoziierten Nebenwirkungen einer zweimaligen RAIT mit ¹³¹I-**Labetuzumab** und den im Trend zwar vorhandenen, jedoch gegenüber der 1-maligen RAIT Applikation NICHT signifikanten Verbesserung im Überleben (OS: 55 Monate (aktuelle Studie) gegenüber 58 Monate (Liersch et al. 2005b)) ist die maximal gut verträgliche Dosis bei 50 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab**-Aktivität festzulegen. Eine deutliche Reduktion der einzelnen RAIT-Aktivitäten auf < 50 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab** sollte das mögliche Auftreten von **HRS-MDS** senken. Zugleich könnte das Überleben der KRK-Erkrankung verbessert werden (analog der Ergebnisse von Liersch et al. 2007 mit einem OS von 58 Monaten für die RAIT-Studiengruppe gegenüber 31 Monate für die Kontrollgruppe, p = 0,032).

Dringend untersucht werden sollte die onkologische Effektivität von CEA-Pretargeting-Methoden und von **Labetuzumab-SN-38-ADC**. Diese neuen Therapieansätze versprechen eine Reduktion bzw. sogar Vermeidung einer ausgeprägten Akut- und Spät-Hämatoxizität. Außerdem scheinen sie neben einer deutlicheren Verbesserung der Überlebensparameter auch eine entsprechend zufriedenstellende Lebensqualität der KRK-Patienten unter multimodaler Therapie zu ermöglichen.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation werden erstmals die Gesamtergebnisse der prospektiven Phase-I/II-Studie *„Repeated adjuvant anti-CEA radioimmunotherapy after resection of colorectal liver metastases: Safety, feasibility, and long-term efficacy results of a prospective phase 2 study“* zur zweimaligen, intravenösen Applikation von ¹³¹I-**Labetuzumab** bei Patienten mit einem metastasierten Kolon- und/oder Rektumkarzinom nach potentiell kurativer Lebermetastasen(LM)-Resektion dargestellt. Die gegen das Carcinoembryonale Antigen gerichtete Radio-Immuntherapie-Studie wurde im Zeitraum von 2005 bis 2010 von der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie (vormals: Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie) und der Abteilung Nuklearmedizin an der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt. Insgesamt wurden 63 Patienten in diese prospektive, monozentrische Studie aufgenommen, multimodal behandelt und über einen Zeitraum von 54 Monaten (im Median) nachbeobachtet.

Die Arbeit veranschaulicht einen jahrelangen Entwicklungs- sowie Therapieprozess einer zielgerichteten Behandlung von KRK-Patienten. Alle RAIT-Studienteilnehmer befanden sich initial in einer palliativen Therapiesituation, d. h. es lag ein Krankheitsstadium mit Lebermetastasen vor, das bei Diagnosestellung als nicht kurativ behandelbar eingeschätzt worden war.

Hintergrund:

Zum Zeitpunkt des Starts der RAIT-Studie stellten die KRK in Mitteleuropa die dritthäufigste Todesursache aller Malignomerkrankungen dar (Jemal et al. 2004). Weltweit wurde bei über einer Millionen Menschen pro Jahr ein KRK diagnostiziert (Ferlay et al. 2004) und das Lebenszeit-Erkrankungsrisiko lag bei > 6 % (Husmann et al. 2010). Das mittlere Erkrankungsalter betrug bei Männern 69 Jahre und bei Frauen 76 Jahre (Husmann et al. 2010). Somit zählten die KRK-Erkrankungen zu den sogenannten Alterskrebserkrankungen in Deutschland. In den letzten Jahren wurden jedoch zunehmend jüngere, mitten im Berufsleben stehende Menschen von der Diagnose KRK (ICD-10: C18 bis C20) getroffen. Gegenwärtig lassen sich bereits jetzt tiefgreifende gesundheitspolitische und sozioökonomische Folgen der KRK-Behandlung erkennen.

Während der Rekrutierungsphase der RAIT-Studie betrug die Inzidenz der KRK-Neuerkrankungen in Deutschland 62 420 Patienten pro Jahr. Die Rate an KRK-

bedingten Todesfällen (Mortalität) lag bei > 26 000 Fällen pro Jahr (Husmann et al. 2010). Damit stellte die KRK-Erkrankung schon damals die zweithäufigste malignombedingte Todesursache in Deutschland dar.

Durch Einführung multimodaler Behandlungskonzepte (beim Rektumkarzinomen: die präoperative 5-FU-basierte Radiochemotherapie, gefolgt von onkologischer Rektumchirurgie mittels totaler mesorektaler Exzision (TME) und postoperativer Chemotherapie (CTx); beim Kolonkarzinomen: die onkologische Kolonresektion mit kompletter mesokolischer Exzision (CME), gefolgt von CTx +/- Einsatz von Antikörpern) sind in den letzten 10 Jahren große Fortschritte in der KRK-Primärtherapie erreicht worden. Doch trotz einer Reduktion von lokalen und fernmetastatischen Rezidiven blieb für die KRK-Patienten ein Risiko von 3 - 24 % für ein Lokalrezidiv und von 25 - 50 % für ein fernmetastatisches Rezidiv bestehen (Pox et al. 2013).

Zum Zeitpunkt der RAIT-Studie lag die Rate an LM bei > 50 % der KRK-Patienten. Ohne Einleitung einer CTx betrug das mediane Überleben dieser Patienten < 10 Monate (Simmonds et al. 2006). Unter dem alleinigen Einsatz von CTx-Regimen (z. B.: 5-FU +/- Folinsäure +/- Irinotecan oder +/- Oxaliplatin) ohne eine LM-Resektion lag das mediane Überleben bei < 20 Monaten. Trotz hoher Ansprechraten auf die CTx überlebten < 10 % der Betroffenen die ersten 3 Jahre nach LM-Diagnosestellung (Grothey et al. 2004; Folprecht et al. 2005). Demgegenüber konnten nach LM-Resektion (mit nachgewiesenem R0-Residualstatus) 5-Jahre-Überlebensraten von 30 - 58 % erreicht werden (Abdalla et al. 2004; Choti et al. 2002). Diese Ergebnisse resultierten aus Kohortenstudien spezialisierter Zentren, die eine hohe Expertise in der kolorektalen und hepatobiliären Tumorchirurgie vorhielten (Adam et al. 2004; Abdalla et al. 2006; Choti et al. 2002; Leonard et al. 2005; Scheele et al. 1995; Nordlinger et al. 1996; Fong et al. 1999; Figueras 2005; Poston et al. 2005; Adam et al. 2004).

Aus therapeutischer Sicht ist die komplette LM-Resektion (d. h. R0-Residualstatus) die Therapie der Wahl und sollte immer unter Nutzung multimodaler, interdisziplinär abgestimmter Therapiekonzepte angestrebt werden. In Schwerpunktzentren, wie an der UMG, waren derartige Behandlungsstrategien bereits während der RAIT-Studienlaufzeit etabliert und ermöglichten auch ausgedehnte LM-Resektionen bei akzeptablen Mortalitäts- (0 - 8 %) und Morbiditätsraten (10 - 25 %) in Übereinstimmung mit der Literatur. In multimodalen Therapiekonzepten wurde versucht,

Patienten mit primär als NICHT resektabel erscheinenden LM (üblicherweise als rein palliative Therapiesituation eingeschätzt) durch präoperative CTx-Regime +/- Antikörpergabe (z. B. mit anti-**EGFR**-Antikörpern; **E**pidermal **G**rowth **F**actor **R**eceptor-Antikörper) eine sekundäre Resektabilität der LM zu erreichen, - unabhängig von der jeweiligen OP-Strategie (ein- oder mehrzeitige Leber-OP) (Folprecht et al. 2010; Folprecht et al. 2014).

In den zum Studienbeginn gültigen S3-Leitlinien (2004) wurde nach LM-Resektion keine postoperative CTx empfohlen (Schmiegel et al. 2005), ungeachtet dessen, dass bekannt war, dass 70 % der KRK-Patienten innerhalb der ersten 2 Jahre nach LM-Resektion ein erneutes intrahepatisches Rezidiv erlitten. Begründet wurde das Ausbleiben einer Empfehlung zur pseudoadjuvanten Therapie damit (und das gilt bis zur aktuellen S3-Leitlinie; Pox et al. 2013), dass bisher KEINE CTx-Therapieoptimierungsstudie einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten nach LM-Resektion gezeigt hätte im Vergleich zu Patienten ohne eine CTx (**Wait And See**-Strategie, **WAS**-Strategie). Vielmehr mußten mehrere Phase-III-Studien, die eine postoperative 5-FU-Therapie gegen eine WAS-Strategie unter den Bedingungen einer standardisierten Nachsorge verglichen, aufgrund anhaltend niedriger Rekrutierungszahlen vorzeitig abgebrochen werden (Langer et al. 2002; Portier et al. 2006). Somit war und ist völlig unklar, ob KRK-Patienten von einer postoperativen Behandlung nach LM-Resektion langfristig profitieren können.

Ziele: Die RAIT-Studie sollte bei Patienten mit hepatisch metastasierter KRK-Erkrankung eine Bewertung der Sicherheit, Durchführbarkeit und Wirksamkeit einer wiederholter anti-CEA-RAIT mit ¹³¹I-**Labetuzumab** (2 Zyklen) ermöglichen. Die RAIT sollte 6 - 8 Wochen nach vollständiger LM-Resektion mit histopathologisch bestätigtem R0-Residualstatus erfolgen. Die Applikation der RAIT-Zyklen sollte in einem 3-monatiglichen Abstand stattfinden und die Patienten über einen Zeitraum von mindestens 3 Jahren, möglichst jedoch über 5 Jahre, in einer strukturierten Nachsorge in enger Kooperation mit den betreuenden Hausärzten beobachtet werden.

Vorarbeiten: Vor Start dieser Phase-I/II-RAIT-Studie (2 Zyklen geplant) war die zu applizierende Einzeldosis an ¹³¹I-**Labetuzumab**-Aktivität in einem vergleichbaren Studiensetting in einer Vorgängerstudie mit 1 RAIT-Zyklus von ¹³¹I-**Labetuzumab** an der UMG ermittelt worden. Die in dieser Vorgängerstudie eingesetzte ¹³¹I-**Labetuzumab**-Aktivität war von den damaligen Studienteilnehmern gut vertragen

worden. Es hatten sich zudem erste Hinweise auf ein verbessertes Überleben nach LM-Resektion ergeben im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne RAIT (Liersch et al. 2005b; Liersch et al. 2007).

Methoden: 63 Patienten (Alter im Median: 64,5 Jahre; 21 (33 %) Frauen; 42 (67 %) Männer) wurden nach *informed consent* in die einarmige, prospektive Phase-I/II-RAIT-Studie nach einem der LM-Resektion folgenden Re-Staging aufgenommen. Die Studienteilnehmer erhielten 40 - 50 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab**-Aktivität pro Zyklus. Vor jedem RAIT-Zyklus wurde ein Re-Staging (u. a. Kontrolle der Laborparameter, Bildgebung) durchgeführt. Eine tatsächlich **adjuvante** Therapiesituation (**TAT**, *truly adjuvant treatment situation*) bestand, sofern sich im unmittelbaren Verlauf nach LM-Resektion kein Hinweis auf ein KRK-Rezidiv in der Bildgebung (CT, PET/CT oder MRT) ergeben hatte UND der Serum-CEA Spiegel bei Werten ≤ 5 ng/ml lag. Eine **potenziell NON-adjuvante** Therapiesituation (**PNAT**, *possibly nonadjuvant adjuvant treatment situation*) war gegeben, sofern die KRK-Patienten nach LM-Resektion mit persistierend erhöhten Serum-CEA-Werten UND/ODER unklaren, neu aufgetretenen Befunden in einem der bildgebenden Verfahren (CT, PET/CT oder MRT) auffielen.

Die statistischen und biometrischen Analysen erfolgten mit Hilfe des Software Pakets aComputing (Wien, Österreich; verfügbar über: www.r-project.org, Zugriff am 01.03.2011) und des Statistikprogramms Statistica 10.0 (StatSoft, Tulsa, OK/USA).

Die Überlebensparameter Zeit bis zur Progression (TTP), Gesamtüberleben (OS) und KRK-spezifische Überlebenszeit (CSS) wurden berechnet; die Parameter Zeit des tumorfreien Überlebens (DFS) und Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzerkurve und Logrank-Test als Überlebenskurven graphisch analysiert.

Ergebnisse: Während der RAIT-Applikation und innerhalb der ersten 48 Stunden post infusionem konnten keine infusionsbegleitenden/-bedingten Nebenwirkungen oder gar Todesfälle beobachtet werden. Die applizierte Knochenmarkdosis lag zwischen 1,68 und 4,5 Gy. Nach dem 1. RAIT-Zyklus mit ¹³¹I-**Labetuzumab** trat bei 14 der 63 Studienteilnehmer eine NCI-CTC Hämatotoxizität Grad 4 auf. Bei 19 Patienten wurde der geplante 2. RAIT-Zyklus aufgrund eines metastasierenden KRK-Rezidivs (N= 14) oder eines eingeschränkten Performance-Status (N = 5) nicht verabreicht. Nach Gabe des 2. RAIT-Zyklus zeigte sich bei 9 von 44 Patienten eine

Hämatotoxizität NCI-CTC-Grad 4. Während des Beobachtungszeitraumes von 54 Monaten (im Median; Min.-Max.: 6 - 106 Monate) traten bei fünf Studienteilnehmern Myelodysplastische Syndrome 22 - 55 Monate nach der letzten RAIT-Gabe auf. Vier dieser MDS-Fälle wurden nach dem aktuellen IPSS-Risk-Score zur AML-Hochrisikogruppe gezählt. Diese 4 **HRS-MDS-Fälle** verstarben innerhalb eines Zeitraumes von 1 bis 11 Monaten nach Diagnosestellung. Der 5. Patient besaß ebenfalls einen hohen IPSS-Risk Score, lebte aber ohne eine spezifische MDS-Therapie bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes (14.03.2014). Das Überleben betrug dabei ab Diagnosestellung des MDS 57 Monate.

Die Zeit bis zum KRK-Progress (TTP) für alle 63 RAIT-Studienteilnehmer betrug 16 Monate (Median; 95 % CI: 8,6 - 60,3 Monate). Das Gesamtüberleben (OS) lag im Median bei 55 Monaten (95 % CI: 41,1 Monate - NR), und das KRK-spezifische Überleben (CSS) war im Median bei 76 Monaten (95 % CI: 45,7 Monate - NR) berechnet worden. In den Subgruppenanalysen zeigten die **TAT**-Patienten (n = 39) ein besseres medianes TTP (NR vs. 6,1 Monate; HR: 0,12 [95 % CI: 0,06-0,25], $p < 0,001$), ein besseres medianes OS (75,6 Monate vs. 33,4 Monate; HR 0,44 [95% CI: 0,23 - 0,85], $p = 0,014$) und ein deutlich günstigeres medianes CSS (NR vs. 41,4 Monate; HR 0,32 [95 % CI: 0,15 - 0,67], $p = 0,003$) im Vergleich zu den **PNAT**-Patienten (n = 24).

Schlussfolgerung: Die wiederholte RAIT mit ¹³¹I-**Labetuzumab** ist sicher und gut durchführbar. Sie ist aber auch mit einer Therapie-assoziierten Akut- und Langzeit-Hämatotoxizität verbunden. Für zukünftige RAIT-Studien ist als Einzelgabe eine 40 - 50 mCi/m² ¹³¹I-**Labetuzumab**-Aktivität zu empfehlen. So kann bei der vielversprechenden Wirksamkeit der RAIT eine Reduktion der Hämatotoxizität erreicht und das Risiko für Therapie-assoziierte Sekundärmalignome (wie z. B. MDS) verringert werden.

Die im Rahmen der vorliegenden Studie berechneten Überlebensparameter (OS und CSS) sind bei den initial als prognostisch sehr ungünstig einzuschätzenden Studienteilnehmern (UICC-IV-Tumorstadien) positiv. Dies gilt umso mehr, da 49 von 63 Patienten vor der LM-Resektion und RAIT bereits zahlreiche multimodale CTx-Regime erhalten hatten.

Von einer zweimaligen RAIT mit ¹³¹I-**Labetuzumab** in pseudoadjuvanter Therapieintention schienen insbesondere jene Patienten (siehe **TAT**-Patienten) zu profitieren, die nach der LM-Resektion im postoperativen Re-Staging ohne jeglichen

Hinweis auf suspekte Läsionen (Bildgebung sowie Tumormarker CEA und CA19-9 unauffällig) verblieben.

Ausblick: Die vorliegende Dissertation gibt Auskunft über ein innovatives Behandlungskonzept für Patienten mit einer metastasierten KRK-Erkrankung. Mit der dargestellten Therapieform ist das vielfach praktizierte Gieskannenprinzip onkologischer Krebstherapien, nämlich die intravenöse Applikation einer systemischen, Karzinomzell-unspezifischen CTx, verlassen worden. Schon bei der Planung der Phase-I/II-RAIT-Studie wurde der Weg einer zielgerichteten Anti-CEA-Behandlung (also einer sogenannten *targeted therapy*) beschritten und umgesetzt. Mit der Entwicklung von *Pretargeting*-Systemen, d. h. der zweizeitigen Gabe spezifischer Antikörper und des radiokativen Therapeutikons, ist ein wichtiger Schritt für neue Therapien getan. Durch Pretargeting-Systeme können die Zirkulationszeit und Auswirkung des Radiotherapeutikons wesentlich besser gesteuert und das Nebenwirkungsspektrum verringert werden (Goldenberg et al. 2006). Derartige Behandlungsstrategien erfordern aber neben einer sehr engen multi- und interdisziplinären Kooperation ein breites Krankheitsverständnis durch die behandelnden Ärzte und eine gute Krankheitsakzeptanz von Seiten der Studienteilnehmer/Patienten.

Sowohl die forschenden, klinisch-therapeutisch handelnden Ärzte als auch die von der KRK-Krankheit Betroffenen sind gemeinsam gefordert, ihre Gesundheits-/Krankheitskompetenz und -fürsorge weiter zu entwickeln. Auf der Basis einer gemeinsamen Interaktion und Kommunikation kann es gelingen, derart neuartige Behandlungsansätze für Patienten und Ärzte zukunftsorientiert umzusetzen.

6 Anhang

Stud.-Nr.	Geschlecht	Primäres KRK			Chemotherapie im Intervall
		Primarius	Präoperative Therapie	UICC-Stadium	
1	w	Kolon		4	
2	m	Rektum		2	5-FU
3	w	Kolon		4	FOLFOX
4	m	Rektum	RCT	4	FOLFIRI
5	w	Kolon		4	FOLFOX
6	w	Kolon		4	FOLFOX, FOLFIRI+Cet
7	m	Rektum		4	FOLFOX
8	m	Kolon		1	
9	m	Rektum	RCT	2	5-FU
10	m	Rektum	RCT	2	5-FU
11	w	Kolon		4	
12	m	Kolon		3	5-FU
13	m	Kolon		4	
14	m	Rektum		4	5-FU
15	m	Rektum		3	
16	w	Rektum		4	
17	m	Kolon		4	
18	m	Rektum		3	5-FU
19	m	Kolon		3	5-FU
20	m	Kolon		4	FOLFOX
21	m	Rektum		4	FOLFOX
23	m	Kolon		4	5-FU
25	m	Kolon		3	FOLFOX
26	w	Rektum		4	FOLFOX+Bev, FOLFOX+Cet
27	w	Kolon		3	5-FU
28	m	Kolon		3	FOLFOX
29	m	Kolon		2	
30	w	Kolon		2	5-FU
31	m	Rektum		4	
32	m	Kolon		4	FOLFOX
33	m	Rektum		3	RCT
34	m	Rektum		2	
35	m	Rektum		4	5-FU
36	m	Rektum		3	RCT
37	m	Rektum	Kurzzeit-RT (5x5 Gy)	2	
38	w	Kolon		4	FOLFOX, FOLFIRI
39	m	Kolon		3	FOLFOX
40	m	Kolon		2	
41	m	Rektum	RCT	2	
42	w	Kolon		4	FOLFOX
43	w	Kolon		4	FOLFIRI+Cet
44	w	Kolon		4	FOLFIRI+Cet
45	w	Kolon		4	FOLFOX
48	w	Rektum		1	
49	m	Kolon		2	
50	w	Rektum		4	
51	m	Rektum		4	FOLFOX
52	m	Rektum	RCT	4	5-FU
53	m	Kolon		2	FOLFIRI
54	m	Kolon		3	FOLFOX
55	m	Kolon		4	FOLFOX
56	m	Kolon		2	
57	m	Rektum		1	
58	w	Rektum		1	
59	w	Rektum		4	5-FU
60	m	Kolon		3	FOLFOX
61	w	Kolon		3	FOLFOX
62	w	Rektum	RCT	2	5-FU
63	w	Rektum		4	FOLFOX+Bev, FOLFOX+Cet
64	m	Kolon	FOLFIRI+Bev	4	FOLFIRI+Bev
65	m	Rektum	RCT+Oxaliplatin	2	FOLFOX
66	m	Kolon		4	FOLFIRI+Bev
67	m	Rektum		4	

Tabelle 33: Übersicht über die Daten jedes einzelnen Studienpatienten - Therapie des Primarius (modifiziert nach Sahlmann et al. 2017)

Stud.-Nr.	Leber Metastasen				
	Präoperative Chemotherapie	Anzahl der Läsionen	Größe der größten Läsion (cm)	mTNM-Stadium ^a	Fong Score ^b
1		2	2,5	2	1
2		1	1,9	1	1
3		1	2,6	2	1
4	FOLFIRI	1	6,3	2	2
5	FOLFOX	4	3	4	3
6	FOLFIRI+Cet	6	2,5	4	5
7	FOLFOX	1	4,5	3	4
8		1	11	2	2
9		2	3,8	4	3
10		1	3,5	2	1
11		3	2	4	3
12	FOLFIRI, FOLFOX	4	5	4	3
13		2	1,5	2	2
14	FOLFOX	6	2	1	2
15		1	5,2	1	2
16		2	3,5	3	3
17		2	5,8	3	3
18	FOLFOX	ND	ND	4	2
19	FOLFOX	2	0,8	2	1
20	FOLFOX	1	2	3	3
21		1	1,9	2	3
23		1	6,5	2	2
25		1	2,2	2	2
26	FOLFIRI+Bev	2	1,2	4	3
27		2	4,5	3	2
28		2	1,8	3	1
29		1	1,9	1	2
30		1	4	2	1
31		1	6,5	2	2
32	FOLFIRI+Bev	7	4	4	3
33	5-FU	2	7	4	4
34		3	8	4	2
35	FOLFIRI	3	ND	4	3
36	FOLFIRI	1	5	4	2
37		1	2,5	2	0
38		1	2,2	4	4
39		1	ND	2	1
40		1	3,3	2	0
41		1	2,2	2	0
42	FOLFOX	1	3,1	2	2
43	FOLFIRI+Cet	6	1	2	2
44	FOLFIRI+Cet	1	1,5	1	3
45	FOLFOX	1	ND	0	3
48	FOLFOX	1	2,5	2	0
49		1	9,8	4	2
50	FOLFIRI+Cet	2	3	3	3
51	FOLFOX	2	1,2	4	3
52		2	0,9	2	2
53		1	9,5	4	0
54		3	2,5	3	2
55	-	2	2,8	3	3
56	FOLFOX+Cet	1	3	4	1
57	FOLFOX+Cet	1	1	4	1
58	FOLFIRI	1	5	2	1
59	FOLFOX+Cet	1	1	4	2
60		ND	ND	4	2
61		1	3	2	1
62		1	2,7	2	0
63	FOLFOX+Bev, FOLFOX+Cet	2	2,6	4	3
64		4	ND	4	3
65		1	4	2	2
66	FOLFIRI+Bev	3	1	4	3
67		5	6	4	3

Tabelle 34: Übersicht über die Daten jedes einzelnen Studienpatienten - Charakterisierung der LM-KRK und der Therapie (modifiziert nach Sahlmann et al. 2017); ^a Sobin et al. 2010, ^b Fong et al. 1999

Stud.-Nr.	Serum-CEA vor RAIT ($\mu\text{g/l}$)	Subgruppe TAT-Patienten	Patientenalter bei RAIT (Jahre)	1. Zyklus RAIT			
				^{131}I -Aktivität (mCi/m^2)	Hb-NCI-CTC-Grad	Leukozyten-NCI-CTC-Grad	Thrombozyten-NCI-CTC-Grad
1	1,7	Ja	66	50	1	4	3
2	79,5		66	50	0	2	3
3	1,3	Ja	73	50	0	2	2
4	2,9	Ja	60	50	2	3	2
5	3,1	Ja	69	50	2	4	3
6	3		38	50	3	3	3
7	1,4	Ja	62	50	0	2	2
8	2,8		78	50	1	2	3
9	3,1		64	50	2	4	3
10	0,7	Ja	64	50	0	2	3
11	3	Ja	73	50	2	4	4
12	1,4		69	50	1	3	3
13	0,8	Ja	53	50	0	2	1
14	1,9		70	50	0	2	3
15	1,3	Ja	82	50	1	3	3
16	1		52	50	1	2	1
17	2,8	Ja	57	40	0	1	1
18	1,3	Ja	55	50	2	3	3
19	1	Ja	69	40	0	0	1
20	2,4	Ja	51	40	0	2	1
21	1	Ja	64	40	0	2	3
23	1,6		68	40	0	2	3
25	13,6		54	50	1	3	4
26	4,6		63	40	3	4	4
27	1,4	Ja	58	50	0	3	2
28	3,2	Ja	63	50	0	3	3
29	6,3		75	50	1	4	4
30	4		66	50	1	1	1
31	1,2	Ja	68	50	1	3	3
32	2,2	Ja	57	50	0	2	3
33	3,6		72	50	2	3	2
34	7,5		64	50	0	3	3
35	1,6	Ja	67	50	0	3	3
36	8,6		68	50	0	2	2
37	3,6	Ja	71	50	1	3	3
38	1,2	Ja	57	50	1	3	3
39	0,6	Ja	53	50	0	3	3
40	1,8	Ja	71	40	1	4	3
41	2,1	Ja	65	50	0	2	3
42	0,9	Ja	57	40	1	3	3
43	1,9	Ja	72	50	0	2	3
44	3		66	50	3	4	3
45	88,2		50	40	2	4	3
48	3,7		72	40	1	2	2
49	1,2	Ja	55	40	0	1	1
50	0		66	40	1	2	1
51	1,1	Ja	46	40	0	3	3
52	10,4		45	40	0	2	2
53	5,9		69	40	0	3	1
54	1,9	Ja	59	40	1	4	3
55	5,5		71	45	1	2	3
56	1,1	Ja	51	40	3	4	3
57	2,3	Ja	64	40	2	4	3
58	3,4	Ja	75	40	0	2	1
59	1,3	Ja	56	45	1	2	3
60	3,9		61	40	0	2	3
61	1,5	Ja	72	40	0	2	3
62	2,3	Ja	65	40	1	3	2
63	0,8	Ja	50	40	2	3	3
64	1,5	Ja	72	40	0	2	3
65	2,5	Ja	55	40	0	3	3
66	2,5	Ja	78	40	1	3	3
67	6		69	40	2	4	4

Tabelle 35: Übersicht über die Daten jedes einzelnen Studienpatienten - Daten über die Applikation der 1. RAIT (modifiziert nach Sahlmann et al. 2017)

Stud.-Nr.	Serum-CEA vor RAIT (µg/l)	Subgruppe TAT-Patienten	Patientenalter bei RAIT (Jahre)	2. Zyklus RAIT			
				gesamte ¹³¹ I-Aktivität (mCi/m ²)	Hb-NCI-CTC-Grad	Leukozyten-NCI-CTC-Grad	Thrombozyten-NCI-CTC-Grad
1	1,7	Ja	66	90	2	4	4
2	79,5		66	100	1	1	3
3	1,3	Ja	73	100	1	2	3
4	2,9	Ja	60	100	2	3	3
5	3,1	Ja	69	90	3	3	3
6	3		38	100	3	3	4
7	1,4	Ja	62	100	0	1	1
8	2,8		78	50	0	0	0
9	3,1		64	90	3	3	3
10	0,7	Ja	64	100	0	2	3
11	3	Ja	73	50	0	0	0
12	1,4		69	50	0	0	0
13	0,8	Ja	53	90	1	3	2
14	1,9		70	50	0	0	0
15	1,3	Ja	82	90	1	2	2
16	1		52	100	0	2	1
17	2,8	Ja	57	80	0	1	1
18	1,3	Ja	55	100	2	3	3
19	1	Ja	69	80	1	1	2
20	2,4	Ja	51	80	0	0	3
21	1	Ja	64	80	1	2	3
23	1,6		68	80	0	1	3
25	13,6		54	100	3	3	4
26	4,6		64	40	0	0	0
27	1,4	Ja	58	100	3	4	4
28	3,2	Ja	63	100	1	3	3
29	6,3		75	90	3	4	4
30	4		67	50	0	0	0
31	1,2	Ja	68	100	3	4	4
32	2,2	Ja	57	50	0	0	0
33	3,6		72	50	0	0	0
34	7,5		64	50	0	0	0
35	1,6	Ja	67	100	1	3	3
36	8,6		68	50	0	0	0
37	3,6	Ja	71	100	1	3	3
38	1,2	Ja	57	100	3	3	3
39	0,6	Ja	53	70	1	1	1
40	1,8	Ja	71	80	3	4	4
41	2,1	Ja	65	100	3	4	4
42	0,9	Ja	57	40	0	0	0
43	1,9	Ja	72	100	2	2	3
44	3		66	50	0	0	0
45	88,2		50	40	0	0	0
48	3,7		72	80	2	1	2
49	1,2	Ja	56	80	1	2	1
50	0		66	80	2	3	3
51	1,1	Ja	46	80	0	1	2
52	10,4		45	80	1	2	3
53	5,9		69	40	0	0	0
54	1,9	Ja	59	40	0	0	0
55	5,5		71	90	1	2	2
56	1,1	Ja	51	40	0	0	0
57	2,3	Ja	64	40	0	0	0
58	3,4	Ja	75	80	1	2	3
59	1,3	Ja	56	85	2	2	3
60	3,9		61	70	0	1	3
61	1,5	Ja	72	80	2	3	4
62	2,3	Ja	65	80	ND	ND	ND
63	0,8	Ja	50	40	0	0	0
64	1,5	Ja	72	80	0	0	3
65	2,5	Ja	55	80	ND	ND	ND
66	2,5	Ja	78	70	1	3	3
67	6		69	40	0	0	0

Tabelle 36: Übersicht über die Daten jedes einzelnen Studienpatienten – Daten über die Applikation der 2. RAIT (modifiziert nach Sahlmann et al. 2017)

Stud.-Nr.	Zeit bis zum Progress (TTP, Monate)	Follow-up		Gesamtüberleben (OS, Monate)	letzter Status
		Ort des Rezidivs	Therapie des Rezidivs		
1	106			106	lebend
2	13	HEP	unbekannt	56	TKRK
3	29	lokal	Resektion	43	TAG
4	103			103	lebend
5	19	HEP	Resektion	56	TAG
6	2	HEP	Resektion	31	TKRK
7	8	PUL	Resektion	100	lebend
8	5	PUL	Chemotherapie	21	TKRK
9	8	PUL	Resektion	104	lebend
10	100			100	lebend
11	16	HEP	Chemotherapie	25	TKRK
12	5	PUL	Chemotherapie	30	TKRK
13	8	HEP, PUL, ossär	Chemotherapie	38	TKRK
14	8	PUL	Chemotherapie	95	lebend
15	95			95	lebend
16	5	HEP	Resektion	96	lebend
17	16	HEP, PUL	Chemotherapie	41	TKRK
18	5	PUL	Resektion	23	TKRK
19	97			97	lebend
20	8	HEP	Resektion	32	TKRK
21	92			92	lebend
23	4	HEP	Resektion	55	TKRK
25	8	HEP	Resektion	24	TKRK
26	3	HEP, PUL	BSC	13	TKRK
27	8	PUL	Resektion	90	lebend
28	86			86	lebend
29	6			6	TAG
30	3	HEP	Resektion	11	TKRK
31	17	HEP	Chemotherapie	76	TKRK
32	28	HEP	Chemotherapie	40	TKRK
33	6	HEP, OSS	Chemotherapie	42	TKRK
34	7	PUL, lokal	Resektion	41	TKRK
35	102			102	lebend
36	6	PUL	Resektion	18	TKRK
37	69			69	TAG
38	29			29	TAG
39	54			54	lebend
40	75			75	lebend
41	42			42	TAG
42	76			76	lebend
43	74			74	lebend
44	4	PUL	Chemotherapie	17	TKRK
45	7	LYMPH	Chemotherapie	14	TKRK
48	8	lokal	Resektion	21	TAG
49	33	Niere	Resektion	54	lebend
50	7	HEP, PUL	Chemotherapie	34	TKRK
51	69			69	lebend
52	6	HEP	Resektion	70	lebend
53	69			69	lebend
54	59			59	lebend
55	16	PER	Chemotherapie	33	TKRK
56	30			30	TAG
57	20			20	TAG
58	60	PUL	unbekannt	60	TKRK
59	16	HEP	Resektion	64	lebend
60	9	HEP	Resektion	66	lebend
61	25	HEP	Resektion	39	TKRK
62	8	PUL	Chemotherapie	14	TKRK
63	4	HEP	Resektion	14	TKRK
64	59			59	lebend
65	56			56	lebend
66	18	HEP	Chemotherapie	46	TKRK
67	3	HEP	Chemotherapie	54	TKRK

Tabelle 37: Übersicht über die Daten jedes einzelnen Studienpatienten – Follow-up Daten nach RAIT (modifiziert nach Sahlmann et al. 2017), **TKRK:** Tod durch **KRK**, **TAG:** Tod durch andere **Gründe**; **PUL:** Pulmo, **HEP:** Hepar, **Per:** Peritoneum

Kasuistik – Studienteilnehmer-Nr. 59

Erstdiagnose:

11/06 Adeno-Ca des Rektums, 14 cm ab ano
uT2 uN-,
KM-CT Abdomen/Becken: ohne pathologischen Befund,
KM-Sonographie: Verdacht auf eine Lebermetastase (Seg II) dorsal, 3 cm
Durchmessend,
CEA und CA 19-9 negativ; cUICC-IV Stadium,
keine Begleiterkrankungen, guter Allgemein-und Ernährungszustand,
kein Nikotin, kein Alkohol;

Verlauf:

01.12.06 tiefe anteriore Rektumresektion (**PME; partielle mesorektale Exzision**) +
Bisegmentresektion der Leber (Segmente II/III),
Histologie: pT2 pN0 (0/27 LK) pM1 (hepar; 2,5 cm) R0 G2,
pUICC-IV-Stadium,
Immunhistochemie: Tumorzellen sind CEA stark positiv,
KRAS-Wildtyp im Primarius und in der Lebermetastase,
postoperativer Verlauf: komplikationslos;

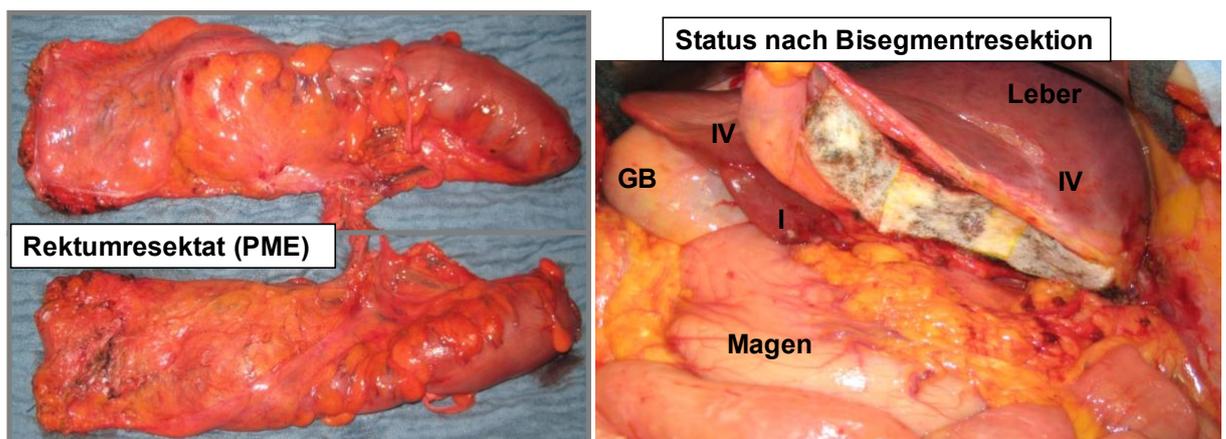


Abbildung 19: direkt nach der Operation fotodokumentiertes Rektumresektat (linkes Bild), intraoperativer Situs nach Bisegmentresektion der Leber (Segmente II und III), Blick auf die versiegelte Resektionsfläche an der Leber (rechtes Bild).

02/07 Implantation eines zentralvenösen Dauerverweilkatheters (Port-System)
 02-07/07 3 Zyklen adjuvante Chemotherapie (Ardalan-Schema; modifiziert mit Natriumfolinat, Natriumfolinat 500 mg/m^2 und 5-FU 2600 mg/m^2 , Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36, gemeinsam als 24-stündige Infusion, zwei Wochen Pause (Hartung et al. 2001)).

1. intrahepatisches Rezidiv, Segment VII, VIII; 11/2007:



Abbildung 20: präoperative CT-Diagnostik; mit dem Pfeil sind die neu aufgetretenen Metastasen markiert. Zur Abschätzung des Ausmaßes des verbleibenden Leberparenchyms nach Resektion wurde eine Volumetrie des gesamten rechten Leberlappens ($1452,436 \text{ cm}^3$) und der Segmente IV-VI ($363,435 \text{ cm}^3$) durchgeführt.

10.01.08 explorative Laparotomie, intraoperative Sonographie der Leber und Probenentnahmen aus den Lebermetastasen (5 Metastasen, Segmente IVa, VII, VIII),
 Histologie: Adeno-Ca, Metastasen des vorbekannten KRK,
 Immunhistochemie: CEA, p53 und MIB1 stark positiv; EGFR schwach positiv (Dako Score 1, 20 %)

02-07/08 8 Zyklen FOLFOX-6 + Cetuximab in der CELIM-I-Studie
 (Cetuximab 400 mg/m^2 (nur bei 1. Gabe), gefolgt von Cetuximab 250 mg/m^2 wöchentlich, Oxaliplatin 100 mg/m^2 , Folinsäure 400 mg/m^2 und 5-FU 400 mg/m^2 (Bolus) + 5-FU $2400 (-3000) \text{ mg/m}^2$ über 46 Stunden kontinuierlich, Tag 1, Wiederholung Tag 15, (Folprecht et al. 2014)).

09/08 erneutes Staging:

KM-CT - komplette Remission,

FDG-PET - vitale Metastasen detektierbar in den Lebersegmenten VII, VIII und IVa;

02.10.08 Laparotomie und atypische Segmentresektion VII, VIII, V und IVa

Histologie: ypmT4 G2 R0 (3 regressiv veränderte Metastasen bis 1,5 cm, tumorfreier Resektionsrand > 0,5 cm), Tumorregressionsgrad 2,

Immunhistochemie: Tumorzellen sind CEA stark positiv,

postoperativer Verlauf: komplikationslos;



Abbildung 21: postoperativer Resektionsstatus; mit den Pfeilen sind die Resektionszonen markiert.

Patientin lehnt weitere Chemotherapie ab!

07.11.08 1. Zyklus Anti-CEA-Radioimmuntherapie mit ¹³¹I-Labetuzumab
(Anti-CEA-Phase-II-Studie)

26.01.09 2. Zyklus Anti-CEA-Radioimmuntherapie mit ¹³¹I-Labetuzumab
(Anti-CEA-Phase-II-Studie)

2. intrahepatisches Rezidiv Segment VII 03/2010:

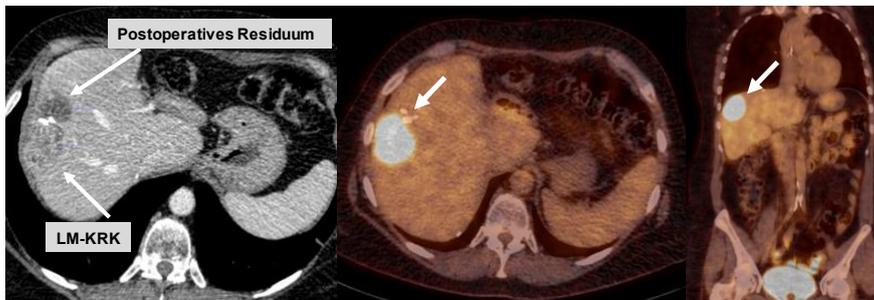


Abbildung 22: Metastasenverdächtige Läsion im CT unter dem postoperativen Residuum (linkes Bild), im FDG-PET/CT zeigt sich die Läsion Glukosestoffwechsel-aktiv (mittleres und rechtes Bild).

16.03.10 atypische Lebersegmentresektion (16 x 9 x 8 cm) Segmente VII/VIII und partielle Zwerchfellresektion,
Histologie: 2 Metastasen (2 cm komplett nekrotische Metastase, 5 x 3,2 x 4,5 cm vitale Metastase, G3, R0 (> 1 cm)), rymT3,
Immunhistochemie: Tumorzellen sind CEA mäßig positiv,
postoperativer Verlauf: komplikationslos;

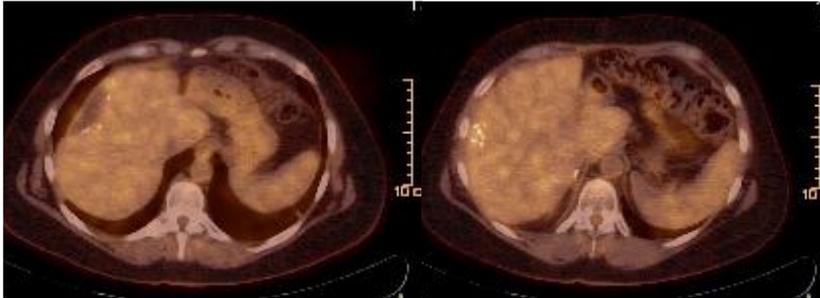


Abbildung 23: FDG-PET/CT 7 Monate nach letzter Resektion ohne Hinweis auf erneute bzw. residuelle Glukosestoffwechsel-aktive Läsionen

Im Anschluss erfolgte keine weitere Tumor-spezifische Therapie

Aktueller Status:

Tumorfrei,

guter Allgemein-, sowie Ernährungszustand, Patient berichtet von guter Lebensqualität,

Gesamtüberleben: 64 Monate bis Beobachtungszeitende (14.03.2014).

7 Literaturverzeichnis

Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA (2004): Recurrence and outcome following hepatic resection, radiofrequency ablation and combined resection / ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 239 (6), 818-825

Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D (2006): Improving Resectability of hepatic colorectal metastases: Expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 13 (10), 1271-1280

Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghémard O et al. (2004): Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict longterm survival. *Ann Surg* 240 (4), 644-657; Diskussion 657-658

Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L et al. (2012): The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *The Oncologist* 17 (10), 1225–1239

Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R et al. (2008): Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26 (10), 1626-1634

Annovazzi A, Peeters M, Maenhout A, Signore A, Dierckx R, Van De Wiele C (2003): 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal. *Gastroenterology* 125 (4), 1235-1245

Araujo RL, Gönen M, Allen P, DeMatteo R, Kingham P, Jarnagin W, D'Angelica M, Fong Y (2015): Positive postoperative CEA is a strong predictor of recurrence for patients after resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 22 (9), 3087-3093

Armitage JO, Carbone PP, Connors JM, Levine A, Bennett JM, Kroll S (2003): Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Clin Oncol* 21 (5), 897-906

Beauchemin N, Draber P, Dveksler G, Gold P, Gray-Owen S, Grunert F, Hammarström S, Holmes KV, Karlsson A, Kuroki M et al. (1999): Redefined nomenclature for members of the carcinoembryonic antigen family. *Exp Cell Res* 252 (2), 243-249

Becker H, Liersch T: Kolonkarzinom, Rektumkarzinom. In: Becker H, Encke A, Röher H (Hrsg.): *Viszeralchirurgie*. 2. Auflage; Urban & Fischer Verlag in Elsevier, Amsterdam 2006, 579-633

Behr TM, Salib AL, Liersch T, Béhé M, Angerstein C, Blumenthal RD, Fayyazi A, Sharkey RM, Ringe B, Becker H et al. (1999): Radioimmunotherapy of small volume disease of colorectal cancer metastatic to the liver: preclinical evaluation in comparison to standard chemotherapy and initial results of a phase I clinical study. *Clin Cancer Res* 5 (10 Suppl), 3232–3242

Behr TM, Gotthardt M, Becker W, Béhé M (2002): Radioiodination of monoclonal antibodies, proteins and peptides for diagnosis and therapy. A review of standardized, reliable and safe procedures for clinical grade levels kBq to GBq in the Göttingen/Marburg experience *Nuklearmedizin* 41 (2), 71-79

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), 327-334

Bergers G, Benjamin LE (2003): Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 3 (6), 401-410

Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS (2000): Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet* 355 (9201), 395-399

Birgisson H, Wallin U, Holmberg L, Glimelius B (2011): Survival endpoints in colorectal cancer and the effect of second primary other cancer on disease free survival. *BMC Cancer* 11 (438)

Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE (2002): Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Eng J Med* 346 (15), 1128-1137

- Bjerner J, Lebedin Y, Bellanger L, Kuroki M, Shively JE, Varaas T, Nustad K, Hammarström S, Børmer OP (2002): Protein epitopes in carcinoembryonic antigen. Report of the ISOBM TD8 workshop. *Tumour Biol* 23 (4), 249-262
- Blumenthal RD, Sharkey RM, Haywood L, Natale AM, Wong GY, Siegel JA, Kennel SJ, Goldenberg DM (1992): Targeted therapy of athymic mice bearing GW-39 human colonic cancer micrometastases with 131I-labeled monoclonal antibodies. *Cancer Res* 52 (21), 6036-6044
- Blumenthal RD, Osorio L, Hayes MK, Horak ID, Hansen HJ, Goldenberg DM (2005): Carcinoembryonic antigen antibody inhibits lung metastasis and augments chemotherapy in a human colonic carcinoma xenograft. *Cancer Immunol Immunother* 54 (4), 315-327
- Blumgart LH, Fong Y (1995): Surgical options in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Curr Probl Surg* 32 (5), 333-421
- Brenner H, Schrotz-King P, Holleczer B, Katalinic A, Hoffmeister M (2016): Declining Bowel Cancer Incidence and Mortality in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 113 (7), 101-106
- Brenner H, Zwink N, Ludwig L, Hoffmeister M (2017): Should screening colonoscopy be offered from age 50? Results from a statewide pilot project, and from a randomized intervention study. *Dtsch Arztebl Int* 114 (6), 94–100
- Bülow S, Christensen IJ, Harling H, Kronborg O, Fenger C, Nielsen HJ, Danish TME Study Group, RANX05 Colorectal Cancer Study Group (2003): Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 90 (8), 974-980
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL (2002): Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 235 (6), 759-766
- Clarke SE (1991): Radionuclide therapy of the thyroid. *Eur J Nucl Med* 18 (12), 984-991
- Cooper DS (2005): Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 352 (9), 905-917
- Cox DR (1972): Regression Models and Life-Tables. *J Roy Statist Soc Series B (Methodological)* 34 (2), 187-220

de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, Choti MA, Aldrighetti L, Capussotti L, Pawlik TM (2009): Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 250 (3), 440-448

DeNardo GL (2005): Concepts in radioimmunotherapy and immunotherapy: Radioimmunotherapy from a Lym-1 perspective. *Semin Oncol* 32 (1 Suppl 1), 27-35

Dickson PV, Hamner JB, Sims TL, Fraga CH, Ng CY, Rajasekeran S, Hagedorn NL, McCarville MB, Stewart CF, Davidoff AM (2007): Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy. *Clin Cancer Res* 13 (13), 3942-3950

Docì R, Bignami P, Montalto F, Gennari L (1995): Prognostic factors for survival and disease-free survival in hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection. *Tumori* 81 (3 Suppl), 143-146

Dotan E, Cohen SJ, Starodub AN, Lieu CH, Messersmith WA, Simpson PS, Guarino MJ, Marshall JL, Goldberg RM, Hecht JR et al. (2017): Phase I/II Trial of Labetuzumab Govitecan (Anti-CEACAM5/SN-38 Antibody-Drug Conjugate) in Patients With Refractory or Relapsing Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 35 (29), 3338-3346

Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J et al. (2013): Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 369 (11), 1023-1034

Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, Nilsson O, Sturgeon C, Topolcan O (2003): Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 39 (6), 718-727

Dunn RM, Juweid M, Sharkey RM, Behr TM, Goldenberg DM (1997): Can occult metastases be treated by radioimmunotherapy? *Cancer* 80 (12 Suppl), 2656-2659

Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, Bengmark S (1986): Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 73 (9), 727-31

Elias D, De Baere T, Roche A, Mducreux, Leclere J, Lasser P (1999): During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg* 86 (6), 784-788

Fang L, Zhu Z, Huang B, Ding H, Mao F, Li C, Zeng M, Zhou J, Wang L, Wang W et al. (2015): A comparative study of contrast enhanced ultrasound and contrast enhanced magnetic resonance imaging for the detection and characterization of hepatic hemangiomas. *Biosci Trend* 9 (2), 104-110

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM: GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide (Bd. No. 5 Version 2.0). In: International Agency for Research on Cancer (Hrsg.): IARC Cancer Base No. 5, Version 2.0; IARC Press, Lyon 2004

Figueras J (2005): Changing strategies in surgical treatment of colorectal liver metastases: state of the art. *Clin Transl Oncol* 7 (6), 229-231

Folkman J: Tumor Angiogenesis. In: Bast RC Jr, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E III (Hrsg.): *Cancer Medicine*. 5th edition; Decker, Toronto 2000, 132–152

Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH (2005): Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 16 (8), 1311-1319

Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehmacher J, Weitz J et al. (2010): Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: The CELIM randomized trial. *Lancet Oncol* 11 (1), 38-47

Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, Hartmann JT, Stoehmacher-Williams J, Lang H, Trarbach T et al. (2014): Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with

FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol* 25 (5), 1018-1025

Fong Y, Kemeny N, Paty P, Blumgart LH, Cohen AM (1996): Treatment of colorectal cancer: hepatic metastasis. *Semin Surg Oncol* 12 (4), 219-52

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), 309-318

Fraker PJ, Speck JC Jr. (1978): Protein and cell membrane iodinations with a sparingly soluble chloroamide, 1,3,4,6-tetrachloro-3a,6a-diphrenylglycoluril. *Biochem Biophys Res Commun* 80 (4), 849-857

Frykholm GJ, Pålman L, Glimelius B (2001): Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 (2), 427-34

Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, Starzl TE (1994): Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 116 (4), 703-710

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

Gibson TB, Ranganathan A, Grothey A (2006): Randomized phase III trial results of panitumumab, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 6 (1), 29-31.

Gold P, Freedman SO (1965): Demonstration of tumor-specific Antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 121 (3), 439-462

Gold P, Goldenberg NA (1997). The carcinoembryonic antigen (CEA): past, present and future. *McGill J Med* 3 (1), 46-66

Goldenberg DM (2002): Targeted therapy of cancer with radiolabeled antibodies. *J Nucl Med* 43 (5), 693-713

Goldenberg DM, Sharkey RM, Primus FJ (1976): Carcinoembryonic antigen in histopathology: immunoperoxidase staining of conventional tissue sections. *J Natl Cancer Inst* 57 (1), 11-22

Goldenberg DM, Sharkey RM, Paganelli G, Barbet J, Chatal JF (2006): Antibody pretargeting advances cancer radioimmunodetection and radioimmunotherapy. *J Clin Oncol* 24 (5), 823-834

Govindan SV, Cardillo TM, Moon SJ, Hansen HJ, Goldenberg DM (2009): CEACAM5-targeted therapy of human colonic and pancreatic cancer xenografts with potent labetuzumab-SN-38 immunoconjugates. *Clin Cancer Res* 15 (19), 6052-6061

Greenberg PL, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D et al. (1997): International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89 (6) 2079-88

Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F et al. (2012): Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 120 (12), 2454-2465

Grimm T, Riethmüller G, Johnson JP (1994): Characteristics of carcinoembryonic antigen (CEA) expressed in different cell types: evidence that CEA can function as an adhesion molecule and as a repulsion molecule. *Biochem Biophys Res Comm* 204 (3), 1225-1234

Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ (2004): Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 22 (7), 1209-1214

Hajjar G, Sharkey RM, Burton J, Zhang CH, Yeldell D, Matthies A, Alavi A, Losman MJ, Brenner A, Goldenberg DM (2002): Phase I radioimmunotherapy trial with iodine-131--labeled humanized MN-14 anti-carcinoembryonic antigen monoclonal antibody in patients with metastatic gastrointestinal and colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2 (1), 31-42

Hamilton SR, Aaltonen LA: Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. In: Kleihues P, Sobin LH (Hrsg.): World Health Organization Classification of Tumours; IARC Press, Lyon 2000

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

Hammarström S, Olsen A, Teglund S, Baranov V.: The Nature and Expression of the Human CEA Family. In: Stanners CP (Hrsg.): Cell Adhesion and Communication Mediated by the CEA Family: Basic and Clinical Perspectives. 1st edition; Harwood Academic, Amsterdam 1998, Vol. 5, 1-30

Hartung G, Hofheinz RD, Wein A, Riedel C, Rost A, Fritze D, Kreuser ED, Drees M, Kühnel J, Hehlmann R et al. (2001): Phase II study of a weekly 24-hour infusion with 5-fluorouracil and simultaneous sodium-folinic acid in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Onkologie* 24 (5), 457-462

Heald RJ, Husband EM, Ryall RD (1982): The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69 (10), 613-616

Heald RJ, Smedh RK, Kald A, Sexton R, Moran BJ (1997): Abdominoperineal excision of the rectum--an endangered operation. Norman Nigro Lectureship. *Dis Colon Rectum* 40 (7), 747-51

Hermanek P Jr, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P (1994): Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group. *Chirurg* 65 (4), 287-297

Hohenberger W, Lahmer G, Fietkau R, Croner RS, Merkel S, Göhl J, Sauer R (2009): Neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. *Chirurg* 80 (4), 294-302

Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M, Goralczyk A, Meller J, Langer C, Ghadimi BM, Becker H, Lorf T (2009): 2-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation--towards curing patients with extended bilobar colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis* 24 (4), 409-418

Hostetter RB, Augustus LB, Mankarious R, Chi KF, Fan D, Toth C, Thomas P, Jessup JM (1990): Carcinoembryonic antigen as a selective enhancer of colorectal cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst* 82 (5), 380-385

Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME, Gambhir SS (2000): A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 41 (7), 1177-1189

Humblet Y (2004): Cetuximab: an IgG(1) monoclonal antibody for the treatment of epidermal growth factor receptor-expressing tumours. *Expert Opin Pharmacother* 5 (7), 1621-1633

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E et al. (2004): Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350 (23), 2335-2342

Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U: Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe; hrsg. v. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Berlin 2010

Jain M, Gupta S, Kaur S, Ponnusamy MP, Batra SK (2013): Emerging trends for radioimmunotherapy in solid tumors *Cancer. Biother Radiopharm* 28 (9), 639-650

Jain RK (2005): Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy *Science* 307 (5706), 58-62

Jakobovits A, Amado RG, Yang X, Roskos L, Schwab G (2007): From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice. *Nat Biotechnol* 25 (10), 1134-1143

Jeffery GM, Hickey BE, Hider P (2002): Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer *Cochrane Database Syst Rev.* 2002 (1), CD002200

Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ, American Cancer Society (2004): Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 54 (1), 8-29

Jessup JM, Thomas P: CEA and metastasis: a facilitator of site-specific metastasis. In: Stanners CP (Hrsg.): Cell Adhesion and Communication Mediated by the CEA Family: Basic and Clinical Perspectives 1st edition; Harwood Academic, Amsterdam 1998, Vol. 5 195-222

Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B, Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K: Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe; hrsg. v. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Berlin 2012

Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR, Francis IR, Ross CW, Tuck M, Regan D, Fisher S, Gutierrez J, Kroll S et al. (2000): Radioimmunotherapy with iodine (131)I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. *Blood* 96 (4),1259-1266.

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

Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ (2007): Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: Solutions and controversies. *Surg Oncol* 16 (1), 71-83

Kim SY, Kim HJ, Hong YS, Jung KH, Park JW, Choi HS, Oh JH, Park SJ, Kim SH, Nam BH et al. (2009): Resected colorectal liver metastases: does the survival differ according to postoperative chemotherapy regimen? *J Surg Oncol* 100 (8), 713-718

Köhler G, Milstein C (1975): Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity *Nature* 256 (5517), 495-497

Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, Ohta K, Yamaguchi T, Matsubara T, Takahashi T et al. (2001): Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology* 34 (2), 267-272

Koppe MJ, Soede AC, Pels W, Oyen WJ, Goldenberg DM, Bleichrodt RP, Boerman, OC (2003): Experimental radioimmunotherapy of small peritoneal metastases of colorectal origin. *Int J Cancer* 106 (6), 965-972

Koppe MJ, Postema EJ, Aarts F, Oyen WJ, Bleichrodt RP, Boerman OC (2005): Antibody-guided radiation therapy of cancer. *Cancer Metastasis Rev* 24 (4), 539-567

Krause P, Flikweert H, Monin M, Seif Amir Hosseini A, Helms G, Cantanhede G, Ghadimi BM, Koenig S (2013): Increased growth of colorectal liver metastasis following partial hepatectomy. *Clin Exp Metastasis* 30 (5), 681-693

Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA et al. (1991): Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 324 (11), 709-715

Langer B, Bleiberg H, Labianca R, Shepherd L, Nitti D, Marsoni S, Dongsheng T, Sargeant AM, Fields A (2002): Fluorouracil (FU) plus l-leucovorin(l-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC): results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 (149a), 592

Leconte A, Garambois V, Ychou M, Robert B, Pourquier D, Terskikh A, Mach JP, Pèlegriin A (1999): Involvement of circulating CEA in liver metastases from colorectal cancers reexamined in a new experimental model. *Br J Cancer* 80 (9), 1373-1379

Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE (2005): Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 23 (9), 2038-2048

Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Becker H (2005a): Aktuelle Behandlungsstrategien beim Rektumkarzinom (Present treatment strategies for rectal carcinoma). *Chirurg* 76 (3), 309-334

Liersch T, Meller J, Kulle B, Behr TM, Markus P, Langer C, Ghadimi BM, Wegener WA, Kovacs J, Horak ID et al. (2005b): Phase- II Trial of CEA Radioimmunotherapy with 131I-Labetuzumab Indicates Survival Improvement Post Salvage Resection of Colorectal Metastases in the Liver. *J Clin Oncol* 23 (27), 6763-6770

Liersch T, Becker H, Goldenberg DM (2006): In Reply to Abdalla EK, Vauthey JN: Improved Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *J Clin Oncol* 24 (17), 2680-2681

Liersch T, Meller J, Bittrich M, Kulle B, Becker H, Goldenberg DM (2007): Update of CEA Radioimmunotherapy with ¹³¹I-Labetuzumab following salvage resection of colorectal liver metastases: comparison of outcome to a contemporaneous control group. *Ann Surg Oncol* 14 (9), 2577-2590

Loree JM, Kopetz S (2017): Recent developments in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol* 9 (8), 551-564

Mabuchi S, Terai Y, Morishige K, Tanabe-Kimura A, Sasaki H, Kanemura M, Tsunetoh S, Tanaka Y, Sakata M, Burger RA et al. (2008): Maintenance treatment with bevacizumab prolongs survival in an in vivo ovarian cancer model. *Clin Cancer Res* 14 (23), 7781-7789

Macdonald JS (1999): Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol* 26 (5), 556-560

MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ (1993): Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 341 (8843), 457-460

Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM (2006): Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 244 (2), 254-259

Martini G, Troiani T, Cardone C, Vitiello P, Sforza V, Ciardiello D, Napolitano S, Della Corte CM, Morgillo F, Raucci A et al. (2017): Present and future of metastatic colorectal cancer treatment: A review of new candidate targets *World. J Gastroenterol* 23 (26), 4675-4688

McCarter MD, Fong Y (2000): Metastatic liver tumors. *Semin Surg Oncol* 19 (2), 177-188

Meller J, Liersch T, Meller B, Homayounfar K, Sahlmann CO: Radioimmunotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. In: Baum RP (Hrsg.): *Therapeutic Nuclear Medicine*; Springer International Publishing, Berlin 2014, 639-661

Mendelsohn J, Baselga J (2003): Status of epidermal growth factor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 21 (14), 2787-2799

Milenic DE, Brady ED, Brechbiel MW (2004): Antibody-targeted radiation cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 3 (6), 488-499

Moertel CG, Bargaen JA, Dockerty MB (1958): Multiple carcinomas of the large intestine. A review of the literature and a study of 261 cases. *Gastroenterology* 34 (1), 85-98

Morschhauser F, Kraeber-Bodéré F, Wegener WA, Harousseau JL, Petillon MO, Huglo D, Trümper LH, Meller J, Pfreundschuh M, Kirsch CM et al. (2010): High rates of durable responses with anti-CD22 fractionated radioimmunotherapy: results of a multicenter, phase I/II study in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 28 (23), 3709-3716

Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan SA et al. (2012): Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 30 (31), 3827-3833

Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D (1996): Surgical resection of colorectal carcinoma metastases of the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 77 (7), 1254-1262

Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M et al. (2013): Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 14 (12), 1208-1215

O'Connor JP, Carano RA, Clamp AR, Ross J, Ho CC, Jackson A, Parker GJ, Rose CJ, Peale FV, Friesenhahn M et al. (2009): Quantifying antivascular effects of monoclonal antibodies to vascular endothelial growth factor: insights from imaging. *Clin Cancer Res* 15 (21), 6674-6682

Ocean AJ, Pennington KL, Guarino MJ, Sheikh A, Bekaii-Saab T, Serafini AN, Lee D, Sung MW, Gulec SA, Goldsmith SJ et al. (2012): Fractionated radioimmunotherapy with (90) Y-clivatuzumab tetraxetan and low-dose gemcitabine is active in advanced pancreatic cancer: A phase 1 trial. *Cancer* 118 (22), 5497-5506

Oikawa S, Inuzuka C, Kuroki M, Matsuoka Y, Kosaki G, Nakazato H (1989): Cell adhesion activity of non-specific cross-reacting antigen (NCA) and carcinoembryonic antigen (CEA) expressed on CHO cell surface: homophilic and heterophilic adhesion. *Biochem Biophys Res Commun* 164 (1), 39-45

Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA (2008): Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 13 (1), 51-64

Petrowsky H, Clavien PA (2005): Surgical therapy of colorectal liver metastases. *Praxis (Bern 1994)* 94 (49), 1943-1948

Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A (1998): Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer; a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 41 (9), 1127-1133

Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, Belghiti J, Piedbois P, Guimbaud R, Nordlinger B et al. (2006): Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and Folinic Acid Compared With Surgery Alone after Resection of Colorectal Liver Metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 Trial. *J Clin Oncol* 23 (31), 4976-4982

Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D, Kunstlinger F, Mentha G, Nordlinger B, Patt Y et al. (2005): OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23 (28), 7125-7134.

Poulin EC, Schlachta CM, Grégoire R, Seshadri P, Cadeddu MO, Mamazza J (2002): Local recurrence and survival after laparoscopic mesorectal resection for rectal adenocarcinoma. *Surg Endosc* 16 (6), 989-995

Pox C, Aretz S, Bischoff SC, Graeven U, Hass M, Heußner P, Hohenberg W, Holstege A, Hübner J, Kolligs F et al. (2013). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.0. *Z Gastroenterol* 51 (8), 753–854

Prager GW, Lackner EM, Krauth MT, Unseld M, Poettler M, Laffer S, Cerny-Reiterer S, Lamm W, Kornek GV, Binder BR et al. (2010): Targeting of VEGF-dependent transendothelial migration of cancer cells by bevacizumab. *Mol Oncol* 4 (2), 150-160

Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, Suresh AS, Thomas A, Tjulandin S, Zhang K et al. (2014): Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 15 (6), 569-579

Primus FJ, Kuhns WJ, Goldenberg DM (1983): Immunological heterogeneity of carcinoembryonic antigen: immunohistochemical detection of carcinoembryonic antigen determinants in colonoc tumors with monoclonal antibodies. *Cancer Res* 43 (2), 693-701

Punt CJ, Buyse M, Kohne CH, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ, Pålman L, Sobrero A, Douillard, JY (2007): Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst* 99 (13), 998-1003

Qiu LX, Mao C, Zhang J, Zhu XD, Liao RY, Xue K, Li J, Chen Q (2010): Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: a meta-analysis of 22 studies. *Eur J Cancer* 46 (15), 2781-2787

Rao AV, Akabani G, Rizzieri DA (2005): Radioimmunotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin Med Res* 3 (3),157-165

Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG (2008): Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 247 (1), 125-135

Reilly RM (1991): Radioimmunotherapy of malignancies. *Clin Pharm* 10 (5), 359-375

Richter WS, Ivancevic V, Meller J, Lang O, Le Guludec D, Szilvazi I, Amthauer H, Chossat F, Dahmane A, Schwenke C et al. (2011): ^{99m}Tc-besilesomab (Scintimun) in peripheral osteomyelitis: comparison with ^{99m}Tc-labelled white blood cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38 (5), 899-910

Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Lang-Welzenbach M, Raab HR et al. (2012): Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13 (7), 679-687

Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, Hofheinz RD, Ghadimi M, Wolff HA, Lang-Welzenbach M et al. (2015): Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16 (8), 979-989

Rosati S, Mick R, Xu F, Stonys E, Le Beau MM, Larson R, Vardiman JW (1996): Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterization of an 'unclassifiable' myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 10 (1), 20-26

Sahlmann CO, Homayounfar K, Niessner M, Dyczkowski J, Conradi LC, Braulke F, Meller B, Beißbarth T, Ghadimi BM, Meller J et al. (2017): Repeated adjuvant anti-CEA radioimmunotherapy after resection of colorectal liver metastases: Safety, feasibility, and long-term efficacy results of a prospective phase 2 study. *Cancer* 123 (4), 638-649

Salvatore L, Aprile G, Arnoldi E, Aschele C, Carnaghi C, Cosimelli M, Maiello E, Normanno N, Sciallero S, Valvo F et al. (2017): Management of metastatic colorectal cancer patients: guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM). *ESMO Open* 2 (1), e000147

Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rödel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H et al. (2003): Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis* 5 (5), 406-415

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF et al. (2004): Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351 (17), 1731-1740.

Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H et al. (2012): Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 30 (16), 1926-1933

Scharitzer M, Ba-Ssalamah A, Ringl H, Kölblinger C, Grünberger T, Weber M, Schima W (2013): Preoperative evaluation of colorectal liver metastases: comparison between gadoxetic acid-enhanced 3.0-T MRI and contrast-enhanced MDCT with histopathological correlation. *Eur Radiol* 23 (8), 2187-2196

Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Paul M (1995): Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 19 (1), 59-71

Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Fröhmmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Kühlbacher T et al. (2005): S3-Leitlinienkonferenz "Kolorektales Karzinom" 2004. *Dtsch Med Wochenschr* 8 (130 Suppl 1), 5-53

Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rödel C, Sauer R, Wieser M et al. (2008): S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ – Aktualisierung 2008. *Z Gastroenterol* 46 (8), 799-840

Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J (1998): Yearly colonoscopy, liver CT and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 114 (1), 7-14

Schroeder T, Kuendgen A, Kayser S, Kröger N, Bräulke F, Platzbecker U, Klärner V, Zohren F, Haase D, Stadler M et al. (2012): Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine. *Haematologica* 97 (2), 206-212

Sharkey RM, Goldenberg DM (2005): Perspectives on cancer therapy with radiolabeled monoclonal antibodies. *J Nucl Med* 46 (Supp 1), 115-127

Sharkey RM, Weadock KS, Natale A, Haywood L, Aninipot R, Blumenthal RD, Goldenberg DM (1991): Successful radioimmunotherapy for lung metastasis of human colonic cancer in nude mice. *J Natl Cancer Inst* 83 (9), 627-632

Shen S, DeNardo G, Sgouros G, O'Donnell R, DeNardo S (1999): Practical determination of patient-specific marrow dose using radioactivity concentration in blood and body. *J Nucl Med* 40 (12), 2102-2106

Shi Q, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, Sougklakos I, Kerr R, Labianca R, Meyerhardt JA et al. (2017): Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. *J Clin Oncol* 35 (15 Suppl), Abstract LBA1

Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M (2006): Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 94 (7), 982-999

Simoneau E, Aljiffry M, Salman A, Abualhassan N, Cabrera T, Valenti D, El Baage A, Jamal M, Kavan P, Al-Abbad S et al. (2012): Portal vein embolization stimulates tumour growth in patients with colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford)* 14 (7), 461-468

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C: *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th Edition 2009; Wiley-Blackwell, Chichester 2010

Soeth E, Wirth T, List HJ, Kumbhani S, Petersen A, Neumaier M, Czubayko F, Juhl H (2001): Controlled ribozyme targeting demonstrates an antiapoptotic effect of carcinoembryonic antigen in HT-29 colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 7 (7), 2022-2030

Song H, Sgouros G (2011): Radioimmunotherapy of solid tumors: searching for the right target. *Curr Drug Deliv* 8 (1), 26-44

Steele G Jr, Ravikumar TS (1989): Resection of hepatic metases from colorectal cancer: biologic perspective. *Ann Surg* 210 (2), 127-138

Sugarbaker PH, Gianola FJ, Dwyer A, Neuman NR (1987): A simplified plan for follow-up of patients with colon and rectal cancer supported by prospective studies of laboratory and radiologic test results. *Surgery* 102 (1), 79-87

Tomblyn MB, Katin MJ, Wallner PE (2013): The new golden era for radioimmunotherapy: not just for lymphomas anymore. *Cancer Control* 20 (1), 60-71

Van Cutsem E, Geboes K (2007): The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. The integration of cytotoxics and biologicals in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 21 (6), 1089-1108

Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, Ychou M, Rougier P, European Colorectal Metastases Treatment Group (2006): Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 42 (14), 2212-2221

van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van de Velde CJ et al. (2001): Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 12 (6), 575-582

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.: Wie ein neues Medikament entsteht In: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (Hrsg.): *Forschung für das Leben Entwicklungsprojekte für innovative Arzneimittel*; Ruksaldruck, Berlin 2013, 14-30

Vincenzi B, Zoccoli A, Pantano F, Venditti O, Galluzzo S (2010): Cetuximab: from bench to bedside. *Curr Cancer Drug Targets* 10 (1), 80-95

von Kleist S, Migule I, Halla B (1995): Possible function of CEA as cellcontact inhibitory molecule. *Anticancer Res* 15 (5B), 1889-1894

Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM (1984): The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 199 (5), 502-508

Wallin A, Svanvik J, Holmlund B, Ferreud L, Sun XF (2008): Anticancer effect of SN-38 on colon cancer cell lines with different metastatic potential. *Oncol Rep* 19 (6), 1493-1498

Willetts CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, Chung DC, Sahani DV, Kalva SP, Kozin SV et al. (2004): Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasculature effects in human rectal cancer. *Nat Med* 10 (2), 145-147

Wittekind CM, Meyer HJ (Hrsg.): TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage; Wiley Blackwell, Weinheim 2013

Wolff HA, Conradi LC, Beissbarth T, Leha A, Hohenberger W, Merkel S, Fietkau R, Raab HR, Tschmelitsch J, Hess CF et al. (2013): Gender affects acute organ toxicity during radiochemotherapy for rectal cancer: long-term results of the German CAO/ARO/AIO-94 phase III trial. *Radiother Oncol* 108 (1), 48-54

Yamazaki T, Takii Y, Okamoto H, Sakai Y, Hatakeyama K (1997): What is the risk factor for metachronous colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 40 (8), 935-938

Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, Wang P, Davis CG (2001): Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 38 (1), 17-23

Ychou M, Pelegrin A, Faurous P, Robert B, Saccavini JC, Guerreau D, Rossi JF, Fabbro M, Buchegger F, Mach JP et al. (1998): Phase-I/II radio-immunotherapy study with Iodine-131-labeled anti-CEA monoclonal antibody F6 F(ab')₂ in patients with non-resectable liver metastases from colorectal cancer. *Int J Cancer* 75 (4), 615-619

Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, Shacham-Shmueli E, Rivera F, Kwok-Keung Choi C, Santoro A (2009): A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 20 (12), 1964-1970

Danksagung

Bedanken möchte ich mich zu allererst bei Herrn Prof. Dr. Torsten Liersch. Er hat mich vom ersten Tag meiner klinischen Tätigkeit an in der Umsetzung der Phase-I/II-Radioimmuntherapiestudie, bei der Aufgabenstellung und der daraus resultierenden Dissertation eng und stets wohlwollend begleitet. Durch seine uneingeschränkte klinische und wissenschaftliche Unterstützung, stetige dynamische Motivation sowie seine intensive, persönliche Betreuung wurde diese Arbeit auf der Basis der klinischen IIT-RAIT-Studie entscheidend vorangetrieben. Ich danke ihm für das große Vertrauen, das er in mich und meine Arbeit gesetzt hat. Dank gilt Herrn Prof. Dr. Heinz Becker (posthum; ehemaliger Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie) und Herrn Prof. Dr. Michael Ghadimi (derzeitiger Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie) für die Möglichkeit, in ihrer Klinik ärztlich und wissenschaftlich zu arbeiten und die vorliegende Dissertation anfertigen zu können.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Johannes Meller, Direktor der Abt. Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Göttingen, und Herrn OA PD Dr. Carsten-O. Sahlmann für die intensive, stets sehr freundliche Zusammenarbeit und inhaltliche Unterstützung in der Fertigstellung des RAIT-Projektes und der Dissertation herzlich bedanken.

Auch bin ich dankbar, dass Herr PD Dr. Kia Homayounfar, Chefarzt der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Endokrine Chirurgie der DRK Kliniken Nordhessen, Kassel, mit mir während seiner Tätigkeit an der UMG weitergehende Aspekte in der Behandlung von Patienten mit kolorektalen Fernmetastasen klinisch und wissenschaftlich untersucht hat. Diese Projekte eröffneten mir die Möglichkeit, mein chirurgisches Wissen zu erweitern, es grundlegend für die Fertigstellung der Dissertation zu nutzen und in meine fachärztlichen Zusatzqualifikationen, wie z. B. die Medikamentöse Tumortherapie, sowie in neue Therapieprojekte sinnvoll einzubringen.

Ohne die kollegiale Unterstützung von Herrn Prof. Dr. Tim Beissbart, Medizinische Statistik und Biometrie der UMG, und Herrn Dr. Jerzy Dyczkowski wären die statistischen und biometrischen Analysen (z. B. der Überlebensdaten) weder für die Publikationen noch für die Promotionsschrift in dem vorliegenden Ausmaß umsetzbar gewesen.

Zum Schluss möchte ich mich ganz herzlich bedanken bei Frau Kollegin Beate Michels, bei dem gesamten Team des Chirurgischen Studiensekretariates (Frau Elke Stauffer, Frau Susanne Klie, Frau Larissa Geier, Frau Birgit Jünemann und (ehemals) Frau Christine Mader) unter der Leitung von Frau Johanna Kreutzer für die stets offene, kooperative und langjährige Unterstützung.

Curriculum vitae

Am 24. Mai 1978 wurde ich, Martin Walter Niessner, als Sohn von Dipl.-Ing. Walter Niessner und Ingrid Niessner, geborene Kurth, in Jena geboren.

Ich wurde 1984 in die Polytechnische Oberschule 13 „Fritz Heilmann“ in Erfurt eingeschult, wechselte 1990 auf die Oberschule 21 „Goetheschule“ in Erfurt, bevor ich ab 1991 das Gymnasium „Heinrich Mann“ in Erfurt besuchte. Meine Schulzeit schloss ich 1996 mit dem Abitur ab. Nachdem ich zwischen September 1996 und Juni 1997 meinen Bundeswehr-Grundwehrdienst mit der Ausbildung zum Sanitätssoldaten abgeleistet hatte, begann ich im Oktober 1997 das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Das Praktische Jahr absolvierte ich in der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Rettungsmedizin, in der Klinik für Kardiologie sowie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Göttingen. Im Juni 2005 schloss ich das Medizinstudium ab und erhielt am 04.07.2005 meine Approbation.

Im Anschluss war ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Torsten Liersch in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie (damaliger Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Becker) tätig und begann zeitgleich mit dem Promotionsprojekt. Im Juni 2006 begann meine Facharztausbildung in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der UMG unter Herrn Direktor Prof. Dr. H. Becker. Im Juli 2015 schloss ich diese vor der Ärztekammer Niedersachsen mit der Anerkennung als Facharzt für Allgemein Chirurgie in derselben Klinik (Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Direktor: Herr Prof. Dr. M. Ghadimi) ab. Während meiner Weiterbildungszeit wie auch als Facharzt war ich auf der Interdisziplinären Kurzzeitonkologie (IKO) des Göttinger CCC (Direktor: Prof. Dr. L. Trümper) der UMG tätig. Dort führte ich als Assistent und Stationsarzt Chemotherapieprotokolle sowohl in neoadjuvanter, adjuvanter als auch palliativer Therapieintention bei Patienten mit Malignomerkrankungen des Gastrointestinaltraktes durch. In der Folge erwarb ich die fachärztliche Zusatzbezeichnung „Palliativmedizin“ im April 2016 (ÄKN) und die Zusatzbezeichnung „Medikamentöse Tumortherapie im Gebiet der Chirurgie“ im Februar 2017 (ÄKN). Außerdem war ich nach der Ausbildung zum QMB 2014 durch den TÜV Süd mitverantwortlich für die Zertifizierung der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie nach DIN EN ISO 9001:2008. Danach war ich maßgeblich an den Zertifizierungen des Darm-

krebszentrums und des Onkologischen Zentrums der UMG (nach der Deutschen Krebsgesellschaft) beteiligt.