Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III

Der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt-Baildon

Prädiktive Faktoren in der Regorafenib Therapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Linda Katharina Zöhrlaut

Aus Donaueschingen

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Volker Heinemann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Martin Angele

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Jobst von Einem

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.12.2021

Gewidmet

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürz	ungsverzeichnis	IV
II.	Abbildu	ıngsverzeichnis	VII
III.	Tabelle	enverzeichnis	IX
1	Einleitu	ıng	1
•	I.1 Da	s kolorektale Karzinom	1
	1.1.1	Epidemiologie	1
	1.1.2	Ätiologie und prädisponierende Faktoren	3
	1.1.3	Früherkennung	4
	1.1.4	Symptome	4
	1.1.5	Diagnostik	5
	1.1.6	Therapiemöglichkeiten	5
	I.2 The	erapie im Wandel – die Einführung "personalisierter" Medizin	7
	I.3 Re	gorafenib	8
	1.3.1	Wirkweise von Regorafenib	8
	1.3.2	Zulassungsstudien: CORRECT und CONSIGN Studie	8
	1.3.3	Therapieindikation für Regorafenib beim mCRC	9
	1.3.4	Nebenwirkungen	9
	1.3.5	Marktrücknahme von Regorafenib 2016	10
	I.4 Zie	el dieser Arbeit	11
2	Patient	en und Methoden	12
2	2.1 Pa	tienten	12
	2.1.1	Aufnahme in die Analyse	12
2	2.2 Stu	udiendesign	16
	2.2.1	Studienziel	16
	2.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	17

	2.2.	.3	Datenverwaltung und ethische Aspekte	18
	2.2.	4	Datenerhebung	19
2	2.3	Dat	endokumentation	20
	2.3.	.1	Patientencharakteristika	20
	2.3.	.2	Tumortherapie	21
	2.3.	.3	Krankheitsverlauf	23
	2.3.	4	Dokumentation der Laborwerte	24
2	2.4	Sta	tistische Datenauswertung	27
	2.4.	.1	Allgemeines und Definitionen	27
	2.4.	.2	Überlebenszeitanalysen	28
	2.4.	.3	Festlegen der Cut-off Werte	29
	2.4.	4	Univariate Analyse	29
	2.4.	.5	Multivariate Analyse	30
2	2.5	Risi	iko-Score	31
	2.5.	.1	Ziel eines Risiko-Scores	31
	2.5.	.2	Entwicklung des Risiko-Scores	31
	2.5.	.3	Statistischer Hintergrund des Risiko-Scores	32
3	Erg	ebni	sse	35
3	3.1	Erg	ebnisse der univariaten Analyse	35
	3.1.	.1	Übersicht Overall Survival	35
	3.1.		Signifikante Ergebnisse der univariaten Cox Regression für das Overa	
	Sur	viva	l	38
	3.1.		Nicht signifikante Ergebnisse der univariaten Cox Regression für das	40
	Ove	erall	Survival	
	3.1.	4	Übersicht Progression Free Survival	50
	3.1.		Ergebnisse der univariaten Cox Regression für das Progression Free	
	Sur	viva	l	53
3	3.2	Era	ebnisse der multivariaten Analyse für das Overall Survival	64

	3.3	3	Risi	ko-Score	66
	;	3.3.	1	Ermittlung eines Risikowerts	66
	;	3.3.	2	Kaplan-Meier Schätzer des Overall Survivals bei Hoch- und	
		Nie	drigr	isikogruppen	67
	;	3.3.	3	Flussdiagramm der Ergebnisse	69
4	I	Disk	cuss	ion	70
	4.	1	Zus	ammenfassung der Ergebnisse	70
	4.2	2	Inte	rpretation der Ergebnisse in Bezug auf erhobene Hypothesen	73
	4.3	3	Anv	vendbarkeit der Ergebnisse	74
	4.4	4	Stä	rken und Schwächen dieser Arbeit	77
		4.4.	1	Datenqualität	77
		4.4.	2	Limitationen	77
5	,	Aus	blick	(79
6	,	Anh	ang		81
	6.	1	TNI	M Stadien des kolorektalen Karzinoms	81
	6.2	2	UIC	C Stadien des kolorektalen Karzinoms	83
	6.3	3	EC	OG Performance Status	84
	6.4	4	REI	MARK Checkliste	85
	6.	5	Ger	nder Hinweis	87
	6.6	6	Ethi	kantrag und Ethikvotum	88
7	I	Eide	essta	attliche Erklärung	89
8	ı	Dan	ksa	gung	90
9		l ite	ratui	verzeichnis	91

I. Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
95% CI	95% Konfidenzintervall
аР	Alkalische Phosphatase
Asc.	Ascendens, bezieht sich auf Colon ascendens
AUC	Area Under Curve
BSC	Best Supportive Care
FDA	U.S. Food and Drug Administration
dMMR	DNA mismatch repair–deficiency
MSI-H	Microsatellite instability-high
CCC	Comprehensive Cancer Center LMU München
СрG	5'-Cytosin-Phosphat-Guanin-3'
CR	Complete Response
CRP	C-Reaktives Protein
Desc.	Descendens, bezieht sich auf Colon descendens
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group, Performance Status zur
	Beurteilung des Allgemeinzustandes, ähnlich des Karnofsky-
	Index
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FOLFIRI	Chemotherapie-Schema bestehend aus Folinsäure, 5-
	Fluorouracil und Irinotecan

FOLFOX	Chemotherapie-Schema bestehend aus Folinsäure, 5-				
	Fluorouracil und Oxaliplatin				
FTD/TPI	Trifluridine/Tipiracil				
GIST	Gastrointestinaler Stroma Tumor				
HNPCC	Hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom				
HR	Hazard Ratio				
iFOBT	Fecal occult blood test, Testverfahren auf Basis				
	immunochemischer Nachweisreaktionen				
K-Ras	K-Ras kodierendes Gen				
LDH	Laktatdehydrogenase				
LLN	Lower Limit Normal, unterer Grenzwert der Norm				
Log	Natürlicher Logarithmus				
LR	LogRank				
mCRC	Metastasiertes kolorektales Karzinom				
NLR	Neutrophile-Lymphozyten-Ratio				
os	Overall Survival, als Zielereignis werden alle Sterbefälle,				
	tumorunabhängige und tumorabhängige gewertet				
PD	Progressive Disease				
PDGF	Platelet Derived Growth Factor				
PFS	Progression Free Survival				
PR	Partial Response				
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors				

PD-1 Hemmer	Programmed cell death protein 1 - Rezeptor Hemmer
ROC	Receiver-Operating-Characteristic, Grenzwertoptimierungskurve
SD	Stable Disease
TNM	Tumorgröße, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
	Klassifikation zur Einteilung maligner Tumoren
Trans.	Transversus, bezieht sich auf Colon transversum
TRM	Tumorregister München
ULN	Upper Limit Normal, oberer Grenzwert der Norm
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Altersspezifische Erkrankungen nach Geschlecht, ICD-10 C18-C20,
Deutschland 2015-2016, je 100 000. Inzidenz des kolorektalen Karzinoms in
Deutschland in altersspezifischen Raten (Gesellschaft der epidemiologischen
Krebsregister in Deutschland e.V., Robert Koch Institut, Berlin 2019) 1
Abbildung 2-1: Übersicht zur Häufigkeit der Tumorlokalisation bei den in der Analyse
untersuchten Patienten
Abbildung 2-2: Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Angaben in Prozent. Bei
35,7% bestand bei Diagnose nur ein Lokalbefund, 36,9% der Patienten wiesen zum
Zeitpunkt der Diagnose bereits eine Fernmetastasenlokalisation auf. Etwa ein
weiteres Drittel wies multiple Metastasen auf
Abbildung 3-1: Kaplan-Meier Schätzer des OS in Bezug auf die Neutrophile-
Lymphozyten-Ratio vor Therapiestart mit Regorafenib, Cut-Off: 5, Cut-off anhand von
Metaanalyse (1); n= 59; OS: 9,2 vs. 3,2 Monate; p= 0,003; HR= 2,56; 95%CI: 1,38 -
4,80
Abbildung 3-2: Kaplan-Meier Schätzer des OS in Bezug auf die Konzentration der
alkalischen Phosphatase vor Therapiestart mit Regorafenib, Cut-Off: 200U/L,
Ermittlung mittels ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 67; OS: 9,3 vs. 3,2 Monate; p<
0,001; HR= 3,29; 95%CI=1,89- 5,92
Abbildung 3-3: : Kaplan-Meier Schätzer des OS in Bezug auf die absolute
Konzentration des CRP vor Therapiestart mit Regorafenib, Cut-Off: 3,2 mg/dl,
Ermittlung mittels ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 54; OS: 9,6 vs. 3,1 Monate; p< 0,
001; HR= 3,62; 95%CI: 1,94 – 6,78
Abbildung 3-4: Kaplan-Meier Schätzer des OS in Bezug auf die absolute
Konzentration der Leukozyten vor Therapiestart mit Regorafenib, Cut-Off: 7,3 G/L,
Ermittlung mittels ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 74; OS: 9,3 vs. 4,7 Monate; p= 0,
010; HR= 1,93; 95%CI: 1,17 – 3,19
Abbildung 3-5: Kaplan-Meier Schätzer des OS in Bezug auf die Konzentration der
LDH vor Therapiestart mit Regorafenib, Cut-Off: 366U/L, Ermittlung mittels ROC-
Analyse, AUC > 0,7; n= 60; OS: 9,5 vs. 4,0 Monate; p= 0, 012; HR= 2,07; 95%CI:
1,17 – 3,63)

Abbildung 3-6: Kapian-Meier Schatzer des OS in Bezug auf die absolute
Konzentration der Neutrophilen Granulozyten vor Therapiestart mit Regorafenib, Cut-
Off: 5,35 G/L, Ermittlung mittels ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 64; OS: 12,5 vs. 5,8
Monate; p= 0, 067; HR= 1,97
Abbildung 3-7: Kaplan-Meier Schätzer des PFS in Bezug auf die alkalische
Phosphatase vor Therapiestart mit Regorafenib, Cut-Off: 200U/L, Ermittlung mittels
ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 66; PFS: 2,9 vs.1,4 Monate; p= 0,024; HR= 3,289;
95%CI: 1,83-5,92
Abbildung 3-8: Kaplan-Meier Schätzer des PFS in Bezug auf die LDH vor
Therapiestart mit Regorafenib, Cut-Off: 366U/L, Ermittlung mittels ROC-Analyse,
AUC > 0,7; n= 59; PFS: 3,2 vs.1,0 Monate; p= 0,001; HR= 2,065; 95%CI: 1,17-3,63
55
Abbildung 3-9: Kaplan-Meier Schätzer des PFS in Bezug auf die NLR vor
Therapiestart mit Regorafenib, Cut-Off: 5, Ermittlung mittels ROC-Analyse, AUC >
0,7; n= 58; PFS: 3,0 vs. 1,5 Monate; p= 0,087; HR= 2,575; 95%CI: 1,38-4,80 57
Abbildung 3-10: Kaplan-Meier Schätzer des PFS in Bezug auf das CRP vor
Therapiestart mit Regorafenib, Cut-Off: 3,2mg/dl, Ermittlung mittels ROC-Analyse,
AUC > 0,7; n= 53; PFS: 2,8 vs. 1,5 Monate; p= 0,064; HR= 3,624; 95%CI: 1,94-6,78
58
Abbildung 3-11: Kaplan-Meier Schätzer des PFS in Bezug auf absolute
Leukozytenwerte vor Therapiestart mit Regorafenib, Cut-Off: 7,3G/L, Ermittlung
mittels ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 73; PFS: 2,6 vs. 2,1 Monate; p= 0,514; HR=
1,93; 95%CI: 1,17-3,19
Abbildung 3-12: Kaplan-Meier Schätzer des PFS in Bezug auf Neutrophile
Granulozyten vor Therapiestart mit Regorafenib, Cut-Off: 5,35G/L, Ermittlung mittels
ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 63; PFS: 2,7 vs. 2,3 Monate; p= 0,409; HR= 1,97;
95%CI:0,95-4,07
Abbildung 3-13: Kaplan-Meier Schätzer des OS. Vergleich der Hoch- vs.
Niedrigrisikogruppe, Gruppeneinteilung anhand Risikowert, Cut-Off 1,40 Risikowert,
Cut-off Wert ermittelt mittels ROC Analyse (AUC=0,95); n=43; OS: 10,5 vs. 3,3
Monate; p< 0,001; HR: 3,76

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Table 1	13
Tabelle 2-2: Gesamtüberleben unter Regorafenibtherapie. Zeit von Therapiebeginr	า
mit Regorafenib bis zum Todeszeitpunkt in Monaten	15
Tabelle 3-1: Übersicht: Signifikante Surrogatparameter, die mit einem schlechteren	1
Gesamtüberleben assoziiert sind. Ergebnisse der univariaten Cox Regression für d	as
Overall- Survival	36
Tabelle 3-2: Übersicht: Nicht signifikante Surrogatparameter Ergebnisse der	
univariaten Cox Regression für das Overall- Survival	37
Tabelle 3-3: Übersicht: Surrogatparameter, die mit einem schlechteren	
progressionsfreien Überleben assoziiert sind. Ergebnisse der univariaten Cox	
Regression für das Progression Free Survival	51
Tabelle 3-4: Multivariate Analyse statistisch signifikanter Surrogatparameter in Bez	ug
auf das Gesamtüberleben, n=39	64
Tabelle 3-5: Wichtung der signifikanten Parameter zur Entwicklung des Risiko-	
Scores. Berechnung mittels Coxscher Regressionsanalyse, n=43	65

1 Einleitung

1.1 Das kolorektale Karzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom ist eines der am häufigsten diagnostizierten Malignome weltweit. Bei Frauen ist es weltweit das am zweit häufigsten, bei Männern das am dritt häufigsten diagnostizierten Karzinom (4).

Allein in Deutschland erkranken jährlich 63 000 Menschen am kolorektalen Karzinom. Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Formen des kolorektalen Karzinoms liegt bei circa 52%. Betroffen sind vor allem Menschen in der 2. Lebenshälfte (5). Wie der Abbildung 1-1 zu entnehmen ist, steigt die Rate an kolorektalen Karzinomen in beiden Geschlechtern ab dem 65. Lebensjahr steil an.

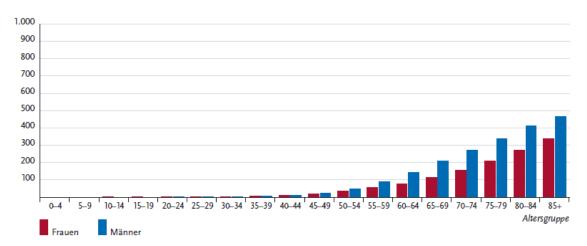
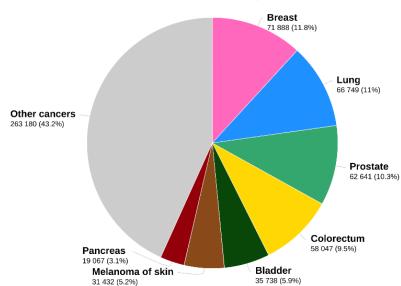


Abbildung 1-1: Altersspezifische Erkrankungen nach Geschlecht, ICD-10 C18-C20, Deutschland 2015-2016, je 100 000.

Inzidenz des kolorektalen Karzinoms in Deutschland in altersspezifischen Raten (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Robert Koch Institut, Berlin 2019).



Estimated number of new cases in 2018, Germany, all cancers, both sexes, all ages

Total: 608 742

Abbildung 1-2: Krebstote in Deutschland 2018

Daten der International Agency for Research on Cancer, eine Arbeitsgruppe der WHO. Diese veröffentlicht jährlich Zahlen zu Inzidenz, Prävalenz und Mortalität der 36 häufigsten Malignome in 185 Ländern. Diese Auswertungen basieren auf Daten der nationalen Krebsregister und Daten der WHO (2, 3).

1.1.2 Ätiologie und prädisponierende Faktoren

Die Erforschung der molekulargenetischen Mechanismen der Karzinogenese und ihr Verständnis sind essenziell zur Entwicklung geeigneter Therapien.

Die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms ist multifaktoriell und komplex (6, 7). Vogelstein und Fearon entwickelten 1990 ein Modell, welches einzelne Schritte bei der Entstehung eines kolorektalen Karzinoms darstellt (8). Diese Adenom-Karzinom Sequenz beschreibt molekulargenetische Veränderungen in der Karzinogenese. Abbildung 1-3 illustriert die wesentlichen Schritte der Karzinogenese.

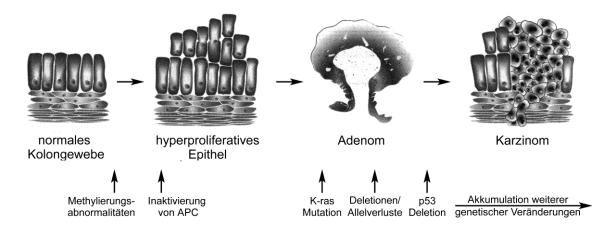


Abbildung 1-3: Adenom-Karzinom-Sequenz wie sie 1990 von Fearon und Vogelstein beschrieben wurde. Sie illustriert die wesentlichen Schritte bei der Entstehung eines kolorektalen Karzinoms.

Bildquelle: Spies C: Molekulargenetische Untersuchungen zur präsymptomatischen Diagnostik einer Familie mit klinisch manifestem Lynch-Syndrom (HNPCC) Hamburg: Universität Hamburg; 1999 (9)

Aber auch andere Entstehungswege, wie eine erhöhte Mikrosatelliteninstabilität oder Adenome mit Promotor (CpG) Methylierungen sind in der Pathogenese des kolorektalen Karzinoms von Bedeutung (10, 11).

Des Weiteren sind einige prädisponierende Faktoren bekannt. Dazu gehören das Alter, genetische Erkrankungen (z.B. Familiäre Polyposis-Syndrome, hereditäre Karzinome ohne Polyposis (HNPCC), Peutz-Jeghers-Syndrom, u.a.), familiär gehäuft auftretende kolorektale Karzinome, Lebensstil (z.B. Ernährung; Noxen wie Nikotin und Alkohol; mangelnde körperliche Aktivität) und Krankheiten, die mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome assoziiert sind (z.B. kolorektale Adenome, Colitis ulcerosa, M. Crohn) (12).

1.1.3 Früherkennung

Es stehen unterschiedlich sensitive und spezifische Screening-Methoden zur Verfügung. In Deutschland sind die digital rektale Untersuchung sowie der Test auf okkultes Blut (iFOBT) jährlich ab dem 50. Lebensjahr empfohlen. Als sensitivste und spezifischste Methode gilt die totale Koloskopie, ggf. mit prophylaktischer Polypektomie.

Für spezielle Risikogruppen, wie erstgradig Verwandte von Patienten mit kolorektalen Karzinomen oder Patienten mit chronischen Erkrankungen wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, gelten strengere Empfehlungen (13, 14).

1.1.4 Symptome

Das kolorektale Karzinom gilt als symptomarm in den frühen Stadien. Es wird zwischen lokalen und systemischen Symptomen unterschieden. Zu den lokalen Warnsymptomen gehören rektale Blutabgänge oder Änderung der Stuhlgewohnheiten. Aber auch das Auftreten von Allgemeinsymptomen, wie

Leistungsabfall, Nachtschweiß, Gewichtsverlust oder Fieber, sollten an das Vorhandensein eines Karzinoms denken lassen(14).

1.1.5 Diagnostik

Bei Verdacht auf ein kolorektales Karzinom steht die histopathologische Sicherung der Diagnose zunächst im Vordergrund. Diese kann durch eine, im besten Falle totale, Koloskopie oder Sigmoido- oder Rektoskopie erfolgen.

Bei gesicherter Diagnose muss ein Staging zur Ausbreitungsdiagnostik angeschlossen werden. Dafür stehen die Abdomensonographie, die CT oder MRT des Abdomens sowie ein Röntgen- oder CT-Thorax zur Verfügung (12-14).

Die Klassifikation der Größe des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf Basis der TNM Kriterien. Die Einteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) fasst diese Kriterien zusammen (Querverweis zur Tabelle im Anhang 7.2).

1.1.6 Therapiemöglichkeiten

Die Therapie des kolorektalen Karzinoms wird u.a. durch deutsche und europäische Leitlinien vorgegeben (S3-Leitlinie (13, 14), ESMO Guidelines (15)).

Die Therapie ist abhängig vom Krankheitsstadium, dem Allgemeinzustand und Wunsch des Patienten. Zu unterscheiden ist außerdem die Therapie eines lokal begrenzten, von der Therapie eines fortgeschrittenen, metastasierten kolorektalen Karzinoms.

Die chirurgischen Therapieansätze reichen von lokalen Maßnahmen (wie die transanale Lokalexzision bei Low-Risk-Frühkarzinomen im Rektum) über konventionelle En-bloc Resektionen mit Lymphadenektomie bis hin zur Metastasen-Chirurgie.

Je nach Stadium und Lokalisation des Karzinoms wird die Therapie um eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie ergänzt (13, 14). Zu den gängigen Chemotherapie-Protokollen (wie z.B. FOLFOX, FOLFIRI) sind in den letzten Jahren zunehmend auch molekularbiologisch zielgerichtete Therapien hinzugekommen. Hier ist besonders die Therapie mit Anti-EGFR und Anti-VEGF Antikörpern anzuführen, aber auch die Therapie mit Thyrosinkinaseinhibitoren, wie z.B. Regorafenib (15, 16). Große internationale Studien konnten einen Überlebensvorteil von mit Regorafenib behandelten Patienten gegenüber BSC zeigen (17). Neuartige Immuntherapieverfahren haben in den letzten Jahren in kleinen und eng definierten Patientengruppen an Bedeutung gewonnen (18).

1.2 Therapie im Wandel – die Einführung "personalisierter" Medizin Bereits seit einigen Jahren ist in der Klinik eine molekularbiologische und pharmakogenetische Diagnostik vor Therapieeinleitung etabliert (19). Hierzu gehört unter anderem die Bestimmung des RAS, BRAF oder MSI Mutationsstatus.

Bereits 2004 konnten Willet et al eine Wirksamkeit der VEGF Inhibitoren in der Therapie des Rektumkarzinoms zeigen. Molekularbiologisch stratifizierte Therapien sind die Basis der heutigen leitliniengerechten Therapie.

Aktuell sind insbesondere immuntherapeutische Therapieansätze im Fokus der Wissenschaft. Medikamente, die durch spezielle Immunmodulation wirken, sind für viele andere maligne Tumoren etabliert (bspw.: der Immuncheckpoint-Inhibitor/PD-1-Antikörper Pembrolizumab in der Therapie des malignen Melanoms (20)) und erlangen beim kolorektalen Karzinom zunehmend an Wichtigkeit (21). In den USA sind für Patienten mit dMMR/MSI-I mCRC seit 2017 bereits Therapien mit Checkpointinhibitoren zugelassen. Hier ist zum Beispiel die Therapie mit dem PD-1 Hemmer Nivolumab zu nennen (22).

Einige dieser Forschungsergebnisse wurden 2018 mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin geehrt. Tasuku Honjo und James Allison erhielten diese Auszeichnung für Ihre Forschungsergebnisse im Bereich der Krebsimmuntherapie. James P. Allison und sein Team forschen an Immuncheckpointmolekülen (CTLA-4) und deren Inhibition mittels monoklonaler Antikörper (23, 24). Tasuku Honjo und Team entdeckten das PD-1 Protein ("programmed-cell-ceath-protein-1") (25). Mittlerweile sind bereits mehrere PD-1-Hemmer auf dem Markt zugelassen (Nivolumab, Pembrolizumab, u.a.(18, 26, 27)).

1.3 Regorafenib

1.3.1 Wirkweise von Regorafenib

Regorafenib wurde 2012 in den USA und 2013 in der EU zugelassen. Es ist ein oraler Multikinaseinhibitor und hemmt unter anderem Kinasen, welche an der Onkogenese und Tumorneoangiogenese beteiligt sind (28). Regorafenib bindet u.a. an VEGF-, PDGF- und FGFR-Rezeptoren sowie Ret-, Kit-, und Raf-Kinasen und hemmt diese dadurch (29). Somit kann entscheidend in die Regulation der Tumorgenese eingegriffen werden (30). Die gleichzeitige Inhibition mehrerer Tumorneoangiogenese Pathways könnte einer Therapieresistenz vorbeugen und somit das progressionsfreie Überleben verlängern. Dies ist jedoch aktuell eine Hypothese und bedarf weiterer klinischer Studien (31).

1.3.2 Zulassungsstudien: CORRECT und CONSIGN Studie

Die CORRECT Studie war eine Phase 3 Studie, welche eine Regorafenib Monotherapie mit "Best Supportive Care" (BSC) verglichen hat. Die Ergebnisse der Studie wurden im Januar 2013 in "The Lancet" veröffentlicht. Die Studie wurde von Bayer HealthCare Pharmaceuticals finanziert. In der Studie wurden 760 Patienten eingeschlossen und 2:1 auf die beiden Studienarme verteilt (n=760, Regorafenib n= 505, Placebo n= 255). Klinischer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Sie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil von 6,4 Monaten unter Regorafenib versus 5,0 Monaten unter Best Supportive Care (HR: 0.77; 95% CI: 0.64–0.94; p=0.0052). Allerdings traten unter Therapie mit Regorafenib einige erhebliche Nebenwirkungen auf, darunter am häufigsten das Hand-Fuß-Syndrom (17%) und Fatigue (10%) (17).

Die CONSIGN Studie war eine internationale, prospektive Phase 3B Studie mit insgesamt 2846 behandelten Patienten, mit dem Ziel das Sicherheitsprofil von

Regorafenib zu untersuchen. Die Studie wurde im September 2018 in "The Oncologist" veröffentlicht. Sie führt die Häufigkeit und die Schwere behandlungspflichtiger Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Regorafenib auf. Die Studie bestätigte den Nutzen und betonte die Bedeutung einer Regorafenibtherapie (32). Die Ergebnisse dieser Studien wurden von der CONCUR Studie, welche 204 asiatische Patienten einschloss, bestätigt (33).

1.3.3 Therapieindikation für Regorafenib beim mCRC

Regorafenib ist ein Multityrosinkinaseinhibitor, welcher in der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms eingesetzt wird (28). Die Standardtherapielinien, wie z.B. FOLOFOX (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin), FOLFIRI (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan), anti-VEGF Therapie (Bevacizumab) und im Falle eines KRAS Wildtyps anti-EGFR Therapie (Cetuximab, Panitumumab), sollte der Patient bereits erhalten haben (14, 34).

1.3.4 **Nebenwirkungen**

Zu den relevantesten Nebenwirkungen des Medikaments gehören Hepatotoxizität, Hämorrhagien sowie das Hand-Fuß-Syndrom, arterielle Hypertension, Kardiotoxizität, gastrointestinale Störungen wie Diarrhö und Fistelbildungen sowie neurologische Störungen, wie das posteriore reversible Encephalopathie-Syndrom (RPLS) (34). Die meisten dieser Nebenwirkungen können ambulant behandelt werden. Hospitalisierungen sind vor allem mit einem hohen ECOG Performance Status assoziiert (35). Viele Veröffentlichungen weisen darauf hin, dass bereits eine Dosisreduktion die Intensität und Auftretenswahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen senkt (36, 37).

1.3.5 Marktrücknahme von Regorafenib 2016

2016 wurde Regorafenib von Bayer vom deutschen Markt genommen. Begründet wurde diese Entscheidung als Folge der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), welcher keinen Zusatznutzen von Regorafenib für Patienten mit metastasiertem kolonrektalem Karzinom gegenüber Best supportive Care (BSC) sah (38). Somit sah Bayer keine Basis für Verhandlungen mit den deutschen Krankenkassen. Die Marktrücknahme wurde von der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) kritisiert und bedauert (39). Regorafenib wird in der aktuellen S3 Leitlinie von 2019 auch weiterhin als Therapieoption nach Standardtherapien genannt (14). Das Medikament kann weiterhin aus dem Ausland bezogen werden und in Deutschland verabreicht werden.

1.4 Ziel dieser Arbeit

Personalisierte und individualisierte Ansätze sind die Grundlage der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms.

Ein gutes Beispiel für die erfolgreiche Identifizierung eines prädiktiven Faktors ist die Bestimmung des KRAS Mutationsstatus. Eine KRAS Mutation erwies sich als negativer prädiktiver Faktor für eine Therapie mit EGF-Rezeptorhemmern, wie Cetuximab oder Panitumumab (40). Diese Entdeckung beschreibt einen Meilenstein in der Behandlung des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms, da vor Therapiebeginn ein Therapieerfolg/-misserfolg wahrscheinlich vorausgesagt werden kann.

Ziel dieser Analyse war die Erfassung und Aufarbeitung von therapiebezogenen Daten, wie Laborwerten, Angaben zu Tumorart und Lokalisation sowie Metastasierungsverhalten. Aus diesen Daten sollte ein Risiko-Score entwickelt werden, welcher es ermöglicht, vor Therapiebeginn Patienten zu identifizieren, die von einer Therapie mit Regorafenib profitieren könnten.

Regorafenib ist ein Multikinaseinhibitor, welcher in die Signalwege der Tumorneoangiogenese und Tumorinflammation eingreift. Daher würden sich Laborparameter, wie LDH, Leukozyten, Neutrophile und die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, sowie CRP zur Entwicklung eines Risiko-Scores eignen. Diese Faktoren sind zudem Bestandteil der klinischen Routine-Untersuchung und daher leicht und kostengünstig zu bestimmen.

2 Patienten und Methoden

Als Anleitung zur adäquaten Darstellung der Fragestellung, Datenerhebung und Ergebnisse wurde das Reporting System nach REMARK angewendet (41). Dieser Leitfaden wurde vom National Cancer Institute and der European Organisation for Research and Treatment of Cancer entworfen. Durch die Berichterstattung nach REMARK sollen Qualität und Transparenz gefördert werden, um eine bessere Vergleichbarkeit ähnlicher Forschungsprojekte zu erlangen.

Die folgende Darstellung der Methoden orientiert sich an der REMARK-Checkliste (41).

2.1 Patienten

2.1.1 Aufnahme in die Analyse

Alle, in die Analyse aufgenommenen Patienten (n=84), litten an einem histologisch gesicherten kolorektalen Karzinom. Dazu gehören Zökum-, Kolon-, Sigma- und Rektumkarzinome. Diese wurden im Klinikum Großhadern, Klinikum Neuperlach oder in der onkologischen Praxis Dr. Vehling-Kaiser in Landshut behandelt und betreut.

Tabelle 2-1 gibt einen Überblick über die wesentlichen Charakteristika, der in die Analyse einbezogenen Patienten.

Tabelle 2-1: Table 1

Charakteristik	gesamt	LMU Patienten	CONSIGN Studie	CORRECT Studie
n=	84	47	30	7 (2 Placebo)
Alter bei ED (Jahre)				
Median	60	58	60	63
Range	20 - 75	35 - 75	20 - 73	59 – 72
Geschlecht				
Männlich	54 (64,3%)	31 (66%)	17 (56,7%)	6 (85,7%)
Weiblich	30 (35,7%)	16 (34%)	13 (43,3%)	1 (14,3%)
Tumorlokalisation				
Zökum	8 (9,5%)	4 (8,5%)	4 (13,3%)	0
Kolon	23 (27,4%)	13 (27,7%)	5 (16,7%)	5 (71,4%)
Sigma	15 (17,9%)	9 (19,1%)	6 (20%)	0
Rektum	37 (44%)	20 (42,6%)	15 (50%)	2 (28,6%)
GIST	1 (1,2%)	1 (2,1%)	0	0
Mutationsstatus				
Wildtyp	42(50%)	19 (40,4%)	16 (53,3%)	2 (28,6%)
Kras mutiert	37 (44%)	24 (51,1%)	14 (46,7%)	4 (57,1%)
unbekannt	5 (6%)	4 (8,5%)	0	1 (14,3%)

Fernmetastasen bei ED				
Keine	30 (35,7%)	16 (34%)	11 (36,7%)	3 (42,9%)
= 1	31 (36,9%)	20 (42,6%)	10 (33,3%)	1 (14,3%)
≥ 2	21 (25%)	11 (23,4%)	9 (30%)	1 (14,3%)
Vortherapie				
Anti VEGF	71 (84,5%)	40 (85,1%)	26 (86,7%)	5 (71,4%)
Anti EGFR	32 (38,1%)	13 (27,7%)	16 (53,3%)	3 (42,9%)
Therapiedauer mit Regorafenib (Monate)				
Median	1	1	1	3
Range	0 - 12	0 - 12	0 – 10	8 – 0
Zyklen Anzahl				
Median	2	2	2	2
Range	1 - 12	1 - 12	1 – 8	1 – 9
Dosisreduktion				
Keine	58 (69%)	39 (83%)	12 (40%)	7 (100%)
Auf 120mg	14 (16,7%)	3 (6,4%)	11 (36,7%)	0
< 100mg	12 (14,3%)	5 (10,6%)	7 (23,3%)	0

Die Tabelle 2-2 gibt einen Überblick über die mediane Gesamtüberlebenszeit der untersuchten Patienten. Sie zeigt die Zeit von Therapiebeginn mit Regorafenib bis zum Todeszeitpunkt.

Tabelle 2-2: Gesamtüberleben (OS) unter Regorafenibtherapie. Zeit von Therapiebeginn mit Regorafenib bis zum Todeszeitpunkt in Monaten.

Charakteristik	gesamt	LMU Patienten	CONSIGN Studie	CORRECT Studie
n=	84	47	30	7
OS in Monaten Median	4	4	4	4
OS in Monaten Range	0 - 39	0 - 27	1 - 39	1 – 12

2.2 Studiendesign

2.2.1 Studienziel

Ziel war die retrospektive Erfassung und Aufarbeitung von therapiebezogenen Daten. Hierbei wurden vor allem klinische Parameter, wie Laborwerte, Angaben zu Tumorart und Lokalisation sowie Metastasierungsverhalten analysiert.

Ziel war es, mit den vor der Therapie erhobenen Daten, einen prädiktiven Risiko-Score für die Regorafenibtherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms zu entwickeln.

Hypothesen:

- Patienten, welche vor Therapiebeginn eine hohe Tumoraktivität zeigen (gemessen an LDH, Bilirubin, alkalische Phosphatase), weisen ein schlechteres Ansprechen auf Regorafenib auf.
- 2. Patienten, welche vor Therapiebeginn hohe Entzündungswerte zeigen (gemessen an Leukozytenzahlen, CRP, Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio), weisen ein schlechteres Ansprechen auf Regorafenib auf.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für alle in diese Analyse einbezogenen Patienten festgelegt. Alle Kriterien wurden für jeden Patienten überprüft.

Einschlusskriterien:

- Patienten der Ludwig-Maximilians-Universität München, des Klinikums
 Neuperlach und der Praxis Dr. Vehling-Kaiser in Landshut
- Histologisch gesicherte Diagnose eines kolorektalen Karzinoms
- ECOG Performance Status 0-1 vor Therapiestart mit Regorafenib
- Behandlungsbeginn ab 2008
- Erstmalige Behandlung mit Regorafenib
- UICC Stadium IV bei Beginn mit Regorafenib
- Patienten, die zuvor Standard-Therapieprotokolle durchlaufen haben (14, 15)
- Vollendung des 18. Lebensjahres
- Patienten, mit bekanntem Geburts- und Todesdatum

Ausschlusskriterien

- ECOG Performance-Status ≥ 2
- Patienten, welche bereits vor 2008 Regorafenib erhalten haben
- Patienten, welche im Rahmen der Studie ein Placebo Präparat erhalten haben
- UICC Stadium I-III bei Beginn mit Regorafenib
- Lebensalter < 18 Jahren

2.2.3 Datenverwaltung und ethische Aspekte

Als reine Beobachtungsstudie mit retrospektiver Datenerhebung und Dokumentation beeinflusste diese Analyse die Betreuung der Patienten nicht. Alle Daten wurden bereits im Zuge der medizinischen Routineversorgung erhoben und wurden nun im Rahmen dieser Studie aufbereitet und einer spezifischen Betrachtung unterzogen. Die Daten wurden nach Abschluss der Analysen irreversibel anonymisiert, sodass keinerlei Rückschlüsse auf die Patienten möglich sind.

Im Rahmen der Studie wurden Daten zur Person der Patienten sowie medizinische Daten aus der elektronischen Datenbank und Studienakten dokumentiert. Zur Datenerhebung wurden sämtliche persönliche Identifikatoren durch eine fortlaufende, interne Identifikationsnummer ersetzt. Es wurde kein Schlüssel zur Verbindung von Identifikationsnummern und Patienten angelegt. Die auf diese Weise anonymisierten Daten werden in den Räumen der Medizinischen Klinik III, Campus Großhadern, Marchioninistraße 15, 81377 München, zum Zwecke der Datenanalyse in einer elektronischen Datenbank auf einem Passwort-geschützten Computer gespeichert.

Alle Daten wurden im Rahmen der klinischen Routineversorgung erhoben. Die strukturierte Dokumentation und Auswertung ist Inhalt dieses medizinischen Promotionsprojektes. Wirtschaftliche Interessenskonflikte, der an dem Projekt beteiligten Mitarbeiter, bestehen nicht. Eine Aufwandsentschädigung für die Patienten ist nicht erfolgt. Eine Vergütung der beteiligten Ärzte für dieses Projekt ist ebenfalls nicht erfolgt.

2.2.4 Datenerhebung

Die Betrachtung erfolgte retrospektiv an bereits erhobenen Patientendaten des Comprehensive Cancer Centers (CCC) der Ludwig-Maximilians-Universität München. Dazu wurden auch Daten des Klinikums Neuperlach und der onkologischen Lehrpraxis Dr. Vehling-Kaiser in Landshut in die Analyse mit einbezogen. Der Großteil der Daten stammte aus zwei großen internationalen Studien: CORRECT (17) und CONSIGN (42). Aber auch Nicht-Studienpatienten wurden, wenn sie die Einschlusskriterien erfüllten, in die Analyse mit einbezogen.

2.3 Datendokumentation

Grundlage der Analyse war eine genaue Datendokumentation zu Patientencharakteristika, Tumortherapie und Krankheitsverlauf.

2.3.1 Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika wurden erhoben: Alter und ECOG-Status bei Erstdiagnose und Datum der Erstdiagnose sowie Geschlecht. Bezüglich des Krankheitsverlaufs wurden Angaben zur Lokalisation des Karzinoms (Kolon, Sigma, Rektum), Histologie (Adenokarzinom, GIST), Mutationsstatus (Wildtyp, K-Ras mutiert), radiologische Befunde (TNM Stadium, RECIST) sowie Laborbefunde erhoben. BRAF und MSI Mutationsstatus waren bei vorliegenden Daten nicht regelhaft dokumentiert und konnten somit nicht in die Analyse einfließen.

64,3% der Patienten waren männlich, 35,7 % weiblich. Im Mittel betrug das Alter bei Erstdiagnose 60 Jahre (Range: 20 – 75 Jahre). Mit einem Anteil von 44% war das Rektum die häufigste Lokalisation des Primärtumors, gefolgt von Kolonkarzinomen mit insgesamt 27,4% (genaue Lokalisation im Kolon war nicht dokumentiert). Der Anteil der Sigmakarzinome betrug 17,9%, Zökumkarzinome 9,5%, gastrointestinale Stroma Tumoren (GIST) 1,2%. Des Weiteren wurde der KRAS Status der Malignome dokumentiert. Hier konnte eine relative Ausgeglichenheit zwischen und K-Ras Wildtyp und mutierten Tumoren verzeichnet werden (Wildtyp 50%, K-Ras mutiert 44%, 6% unbekannt).

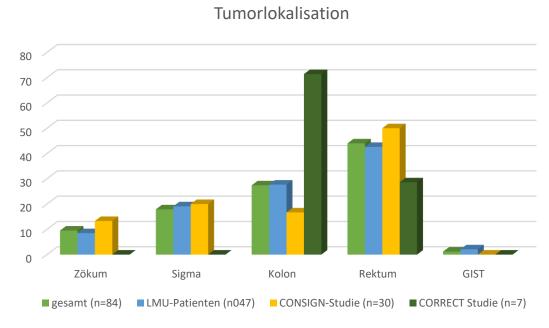


Abbildung 2-1: Übersicht zur Häufigkeit der Tumorlokalisation bei den in der Analyse untersuchten Patienten.

2.3.2 Tumortherapie

Die Dokumentation der Tumortherapie wurde unterteilt in systemische Chemotherapien nach gängigen Protokollen (wie FOLFOX, FOLFIRI u.a.), chirurgische Interventionen, interventionelle Tumortherapien, Immuntherapien (VEGF Antikörper (Bevacizumab), EGFR Antikörper (Cetuximab, Panitumomab)) und Therapie mit dem Multikinaseinhibitor Regorafenib.

Weiterer Bestandteil der Daten waren die Dauer (Zyklenzahl und Pausen), Dosierung und Nebenwirkungen der Regorafenibtherapie sowie der Grund der Beendigung der Therapie. Ebenso dokumentiert wurde das Ansprechen auf die Therapie mit Regorafenib (Complete Response (CR), Partial Response (PR), Progressive Disease (PD), Stable Disease (SD)) (43).

Weiterhin wurde die Regorafenibtherapie dokumentiert. Die Therapiedauer betrug im Median einen Monat (Range 0-12 Monate). Ein Zyklus entspricht einer Therapie mit täglich 160mg Regorafenib für 21 Tage, gefolgt von 7 Tagen Pause (34). Im Median durchliefen die Patienten 2 Zyklen (Range 1-12). Bei 69% der Patienten konnte die initiale Dosis von 160mg beibehalten werden. Bei 16,7% erfolgte im Verlauf eine Dosisreduktion auf 120mg, bei 14,3% eine Reduktion auf <100mg.

2.3.3 Krankheitsverlauf

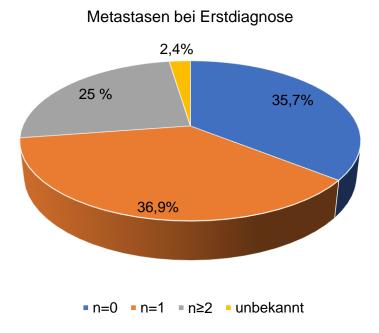


Abbildung 2-2: Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Angaben in Prozent. Bei 35,7% bestand bei Diagnose nur ein Lokalbefund, 36,9% der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine Fernmetastasenlokalisation auf. Etwa ein weiteres Drittel wies multiple Metastasen auf.

Zwei Drittel der Patienten (61,9%) waren synchron metastasiert. Bei 36,9% der Patienten war ein Organ bei Erstdiagnose von Metastasen befallen, bei 25% fanden sich zwei oder mehr Metastasenlokalisationen. Vorrangig zeigten sich hepatische und pulmonale Metastasen. Seltener fanden sich Metastasen in Gehirn, Knochen, Pleura, Nebennierenrinde, Milz oder Peritoneum. Unterschieden wurde somit zwischen Fernmetastasen in nur einem Organ, entsprechend dem TNM Stadium M1a, und Fernmetastasen in zwei oder mehr Organen, entsprechend dem TNM Stadium M1b. Ein Peritonealbefall, entsprechend dem TNM Stadium M1c, wurde der Kategorie Fernmetastasen in zwei oder mehr Organen zugeordnet (44).

2.3.4 **Dokumentation der Laborwerte**

Dokumentiert wurden Laborwerte, welche im Rahmen der Klinikroutine erhoben wurden. Hier lag ein besonderes Augenmerk auf Parametern, welche die Tumoraktivität und systemische Inflammation darstellen.

2.3.4.1 Laktatdehydrogenase

Hohe Laktatdehydrogenase (LDH) Level können eine hohe

Tumorneoangiogenese beschreiben und sind mit einem schlechteren Outcome im Überleben der Patienten assoziiert (45, 46). Hohe Werte können außerdem Hinweis auf eine frühe hepatische Metastasierung sein, welche die Prognose der Patienten verschlechtert (47). Die Höhe der Laktatdehydrogenase korreliert zudem mit einem pathologisch aktiviertem VEGF Pathway (48, 49). Es wird angenommen, dass Regorafenib unter anderem in die Signalwege der Tumorneoangiogenese eingreift. Hier kann geprüft werden, ob prätherapeutisch hohe LDH Werte als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Regorafenib dienen.

2.3.4.2 Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio

Leukozyten im Allgemeinen sowie Neutrophile und Lymphozyten im Speziellen spielen eine herausragende Rolle in der systemischen Inflammation. Viele Studien weisen auf eine prognostische Bedeutung der Leukozyten, im Besonderen der Neutrophilen und Lymphozyten, hin (50, 51). Hier ist vor allem das Verhältnis der beiden Parameter zueinander, die Neutrophilen-Lymphozyten Ratio, von großem Interesse (52). Daten von Absenger et al. legen nahe, dass die NLR ein prognostischer Faktor beim kolorektalen Karzinom sein könnte (1, 53).

Eine Neutrophilie zeigt eine systemische Entzündungsreaktion des Körpers an. Des Weiteren wird angenommen, dass eine Neutrophilie die Produktion von VEGF induzieren kann. Daraus resultiert die Annahme, dass sie für eine hohe Tumoraktivität spricht. Auch der Fakt, dass Tumoren in der Lage sind GCSF zu sezernieren, stützt diese Hypothese (1). Neutrophile spielen außerdem eine große Rolle im Krankheitsverlauf. So wird z.B. angenommen, dass sie durch komplexe Interaktionen mit endothelialen Strukturen die Entwicklung und Progression hepatischer Metastasen fördern (54).

Dem gegenübergestellt wird angenommen, dass eine Lymphozytose eine Tumorwachstum-hemmende Wirkung hat. Im Rückschluss ist eine Lymphopenie mit einer schlechteren Prognose assoziiert (55, 56).

Es gibt einige Studien, die einen Zusammenhang zwischen Überlebenswahrscheinlichkeit und inflammatorischen Parametern herstellen. Eine hohe NLR wird hier mit einem kürzeren OS und PFS assoziiert (57-59). Die NLR könnte sich daher als ein praktikabler Marker zur Prognoseeinschätzung erweisen. Wenn zusätzlich die Interaktion, dass neutrophile Granulozyten die zytolytische Aktivität und damit die Wirksamkeit der Lymphozyten hemmen, in Betracht gezogen wird, zeigt sich, wie gut sich die Ratio als prädiktiver Faktor eignen könnte (60). Dies bedarf weiterer Studien zur Bestätigung.

2.3.4.3 Thrombozyten

Thrombozyten sind ein wichtiger Faktor in der Tumorgenese. Eine erhöhte Konzentration an proinflammatorischen Stoffen, wie beispielsweise Prostaglandin E2, wird unter anderem durch aktivierte Thrombozyten induziert (61).

2.3.4.4 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein, ein Akute-Phase-Protein, zeigt allgemein eine inflammatorische Systemreaktion an. Das CRP eignet sich vor allem als prognostischer Marker, wenn es in Zusammenschau mit anderen proinflammatorischen Parametern gesehen wird (62, 63). Dieser Laborwert eignet sich somit optimal als Bestandteil eines Risiko-Scores.

2.3.4.5 Alkalische Phosphatase

Eine erhöhte alkalische Phosphatase (aP) findet sich bei vielen Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom, vor allem bei Patienten mit Lebermetastasen. Somit kann angenommen werden, dass es sich bei der Korrelation erhöhter aP Werte mit einer schlechten Prognose um eine Scheinkorrelation handelt. Hierbei fungiert eine erhöhte alkalische Phosphatase als Confounder. Sie ist etabliert als Parameter, welcher bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom und Lebermetastasen, regelhaft erhöht ist (64). Dennoch ist sie in der Klinik als leicht zu messender Parameter sehr hilfreich und als Bestandteil eines Risiko-Scores geeignet.

2.4 Statistische Datenauswertung

2.4.1 Allgemeines und Definitionen

Die Daten wurden zunächst mit Microsoft® Excel® 2016 dokumentiert und anschließend mithilfe der Software SPSS Statistics Version 23 ausgewertet.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit der Promotionsbetreuung des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie München (IBE) unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Ulrich Mansmann.

Primäre Endpunkte waren Overall und Progression Free Survival.

Das Tumorregister München gibt folgende Definition für das Overall Survival an: "Als Zielereignis werden alle Sterbefälle, tumorunabhängige und tumorabhängige gewertet" (65).

In dieser Analyse ist das Progression Free Survival definiert als Zeit bis zur Tumorprogression. Diese wird durch die RECIST 1.1 Kriterien vorgegeben (43).

Ein Tumorprogress wurde anhand der RECIST 1.1 Kriterien festgelegt. Um eine progressive Erkrankung handelt es sich laut RECIST 1.1, wenn die Tumormasse um mehr als 20% und die Summe der längsten Durchmesser um mindestens 5mm zugenommen haben, oder eine neue Läsion entstanden ist (43).

Waren keine RECIST Kriterien dokumentiert (Non-Study Patients), so war die radiologische Einstufung als Progress an die RECIST Kriterien angelehnt. Wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen der Regorafenibtherapie oder Tod des Patienten beendet, so wurde dies als klinischer Progress gewertet.

2.4.2 Überlebenszeitanalysen

2.4.2.1 Methode nach Kaplan-Meier

Die Kaplan-Meier Methode ist ein geeignetes statistisches Werkzeug, um Überlebensraten zu berechnen. Hierbei lassen sich bestimmte Wahrscheinlichkeiten für festgelegte Zeiträume ablesen, beispielsweise die 5-Jahres Überlebensrate oder 30-Tages Überlebensrate. Der Vorteil der Kaplan-Meier Methode ist, dass die Beobachtung der Patienten nicht in festgelegten, gleichen Beobachtungsintervallen erfolgen muss. Sollte ein Patient zudem aus anderen als den beobachteten Gründen aus der Analyse austreten (beispielsweise andere Todesursache), so wird er zensiert und trotzdem in der Analyse beachtet (66, 67).

2.4.2.2 Log-Rang-Test

Ziegler et al. beschrieben, dass der Log-Rang-Test (engl.: log rank test) zu den nichtparametrischen Verfahren gehört und ein Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse für Gruppenvergleiche, wie z. B. der Vergleich zweier Therapien in einer klinischen Studie, ist (68). Der Log-Rang-Test ist besonders gut geeignet für den Vergleich zweier oder mehr Gruppen mit Normalverteilung. Dies lässt sich bei der Betrachtung der Kaplan-Meier Kurven abschätzen. Überkreuzen sich diese, so ist anzunehmen, dass es sich nicht um normalverteilte oder proportionale Daten handelt. Sollte dies der der Fall sein, wäre der Log-Rang Test kein geeigneter statistischer Test, um einen vorhandenen Unterschied in den beobachteten Gruppen zu erkennen (68).

2.4.2.3 Methode Cox Regression

Das Regressionsmodell nach Cox wird auch proportionales Hazard Modell genannt. Es wird eingesetzt, wenn gleichzeitig der Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable untersucht werden soll (69). Diese Methode ist besonders wertvoll, da sie es erlaubt, Wahrscheinlichkeiten für das

Eintreffen eines Ereignisses zu berechnen (70). Aus diesen Wahrscheinlichkeiten lassen sich Quotienten berechnen (Hazard Ratio), die als Maß für die Stärke eines Zusammenhangs dienen (69).

2.4.3 Festlegen der Cut-off Werte

Sensitivität und Spezifität eines Tests variieren je nach gewähltem Trennwert (Cut-off Wert). In der Literatur finden sich verschiedene Methoden zur Festlegung von Trennwerten. In einigen Artikeln wurden Cut-off Werte willkürlich festgelegt. Häufig werden auch Ober- und Untergrenzen der Norm (Upper Limit Normal (ULN), Lower Limit Normal (LLN)), zum Beispiel bei Laborwerten, als Trennwerte verwendet. Eine andere Variante ist die Orientierung an häufig gewählten Cut-off Werten. Diese sind beispielsweise Metaanalysen zu entnehmen (1). Zudem sind Cut-off Werte auch rechnerisch zu bestimmen, zum Beispiel mit einer Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Analyse). Dies ist eine Methode zur Ermittlung eines Trennwertes bei dichotom verteilten Merkmalen und somit eine Methode, um den optimalen Cut-off Wert zu ermitteln. In dieser Analyse wurden die Trennwerte mithilfe von ROC-Analysen ermittelt.

2.4.4 Univariate Analyse

Zunächst wurden die einzelnen Laborparameter in einer univariaten Analyse hinsichtlich des Overall Survivals mittels Kaplan-Meier Methode und Cox Regression untersucht. Es erfolgte jeweils ein Vergleich zweier Patientenkollektive. Der Einfluss der jeweiligen Surrogatparameter auf das Gesamtüberleben wurde anhand des p-Wertes (mind. p < 0,05), der Hazard Ratio (HR) sowie des 95%-Konfidenzintervalls beurteilt.

2.4.5 **Multivariate Analyse**

In einem zweiten Schritt wurde eine multivariate Analyse mittels Log-Rang Test und dem Regressionsmodell nach Cox durchgeführt. Somit wurden die signifikantesten Surrogatparameter ermittelt. Außerdem erfolgte hierdurch eine Wichtung der Einflussstärke der einzelnen Parameter. Dies war für die Entwicklung eines Risiko-Scores zwingend erforderlich.

2.5 Risiko-Score

2.5.1 Ziel eines Risiko-Scores

Ziel des Risiko-Scores ist die Ermittlung von Hoch- beziehungsweise Niedrigrisikogruppen innerhalb des Patientenkollektivs. So soll, vor Beginn der Therapie mit Regorafenib, ein Hinweis für den Therapieerfolg gewonnen werden. Der Risiko-Score soll zeit- und kostengünstig zu erheben sein, den Patienten möglichst wenig belasten und eine Entscheidungshilfe im klinischen Alltag darstellen. In der Klinikroutine erhobene Laborwerte eignen sich daher als Parameter zur Entwicklung eines Risiko-Scores. Voraussetzung für die Verwendung der Laborparameter war, dass diese zu Beginn der Therapie mit Regorafenib bestimmt wurden.

Im Idealfall soll der Risiko-Score eine Entscheidungshilfe im klinischen Alltag darstellen. So könnten Patienten, mit hoher statistischer Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg, von einer Behandlung profitieren. Gleichzeitig könnten Patienten, welche statistisch gesehen, wenig Aussicht auf eine Stabilisierung des Tumorleidens durch Regorafenib haben, vor Nebenwirkungen geschützt werden.

2.5.2 Entwicklung des Risiko-Scores

Die Ermittlung des Risiko-Scores konnte mithilfe der Schätzer (B) der multivariaten Analyse im Cox Regressionsmodell erfolgen. Die signifikantesten Parameter wurden ausgewählt und ihr Schätzer als Multiplikationsfaktor verwendet.

Daraus ergab sich folgender Risiko-Score:

Risiko Score: 0,132*NLR + 0,004*aP + 0,032* CRP = Risikowert

Der Risiko-Score ergibt für jeden Patienten einen Risikowert. Nun war die Ermittlung eines geeigneten Cut-off Punktes erforderlich, welcher es erlaubt, die Patienten in Hoch- und Niedrigrisikogruppen einzuteilen. Die Ermittlung des Cut-off Punktes erfolgte wiederrum mittels ROC-Analyse (AUC= 0,95) und Youden Index. Anschließend wurde eine Berechnung nach Kaplan-Meier durchgeführt.

Der Score wurde zusätzlich auf seine Signifikanz geprüft. Es wurde einer der drei im Risiko-Score enthaltenen Werte herausgelassen und somit nur aus zwei Parametern ein Risikowert ermittelt. Dies erwies sich in allen möglichen Kombinationen als nicht signifikant. Auch wurde der Risikowert aus anderen, in der multivariaten Analyse signifikanten, Parametern errechnet. Auch diese Methode erbrachte keine signifikanten Werte im Vergleich von Hoch- und Niedrigrisikogruppe.

2.5.3 Statistischer Hintergrund des Risiko-Scores

Die Entwicklung des Risiko-Scores erfolgte ebenfalls in Zusammenarbeit mit der Promotionsbetreuung des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie München (IBE). Die Ermittlung des Risiko-Scores erfolgte mittels multivariater Analyse. Das Regressionsmodell nach Cox wurde als geeignete Methode verwendet. Zur Ermittlung des Trennwertes zwischen Niedrig- und Hochrisikogruppe wurde die ROC-Analyse verwendet.

32

Die Receiver-Operating-Characteristic-Kurve ist eine Methode zur Ermittlung eines Trennwertes bei dichotom verteilten Merkmalen. Da in der hier untersuchten Kohorte der Endpunkt Tod, beziehungsweise Progress, von fast allen Patienten erreicht wurde, konnte nicht die Gesamtmortalität als Trennpunkt verwendet werden, da in diesem Fall die Vorgabe der Dichotomie nicht gegeben wäre. Es wäre somit nicht korrekt zwischen der Gruppe mit dem Zielereignis (praktisch alle Patienten) und der Gruppe ohne Erreichen des Zielereignisses zu unterscheiden. Daher wurde ein kürzerer Zeithorizont vorgeben und die 90-Tage-Mortalität untersucht. Das Zielereignis ist in diesem Fall das Versterben innerhalb der ersten 90 Tage nach Therapiebeginn versus einem längeren Überleben.

90 Tage wurden gewählt, da in der Zulassungsstudie für Regorafenib ein mittleres progressionsfreies Überlegen (PFS) von 2,7 Monaten angegeben wurde (42). An diesem Zeitraum wurden die Cut-off Werte orientiert.

Voraussetzung für die Verwendung der Cut-Off Werte war ein AUC Wert >0,7 in der ROC-Analyse. Bei Werten <0,7 wurde von einer zu geringen Trennschärfe ausgegangen und die Parameter wurden verworfen.

Die Ermittlung des besten Kompromisses zwischen Sensitivität und Spezifität wurde mittels des Youden Index ermittelt. Der Youden Index ist ein Wert zwischen 0 und 1, welcher mit folgender Formel errechnet wird:

Sensitivität+Spezifität-1

Mithilfe dieser einfachen Formel kann ein Schwellenwert ermittelt werden, welcher es erlaubt, am besten zwischen zwei Gruppen zu unterscheiden. Je höher der errechnete Wert ist, desto besser können die Kohorten getrennt werden. Hierbei ist der Youden Index unabhängig von der Prävalenz des zu untersuchenden Merkmals (71).

Mittels ROC-Analyse und Youden Index war es somit möglich die Cut-Off Werte zu ermitteln, welche die Patienten in der multivariaten Analyse in zwei Gruppen einteilten: In solche mit besserem und schlechterem Überleben bei respektive niedrigen und hohen Laborparametern.

Hohe Laborparameter waren jeweils mit einem schlechteren Überleben assoziiert.

3 Ergebnisse

Als Anleitung zur adäquaten Berichterstattung der Ergebnisse wurde das Reporting System nach REMARK angewendet (41). Dieser Leitfaden wurde vom National Cancer Institute and der European Organisation for Research and Treatment of Cancer entworfen.

Die folgende Darstellung der Ergebnisse orientiert sich an der REMARK-Checkliste (41).

3.1 Ergebnisse der univariaten Analyse

3.1.1 Übersicht Overall Survival

In der univariaten Analyse wurden einzelne Parameter mit Hilfe des Kaplan-Meier Schätzers getestet. Untersucht wurde die Auswirkung dieser Parameter auf das Gesamtüberleben. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt. Die Cut-off Werte wurden mit Hilfe einer ROC-Analyse ermittelt. Hierbei wurden nur Werte verwendet, bei denen die Area under Curve (AUC) über 0,7 betrug. Bei Werten unter 0,7 wurde von einer zu geringen Trennschärfe der zu vergleichenden Gruppen ausgegangen. Ausnahme bildet der Cut-Off Wert der Neutrophilen-Lymphozyten Ratio. Dieser wurde anhand einer Metaanalyse festgelegt (1).

Die Tabelle 3-1 zeigt eine Übersicht über alle relevanten Surrogatparameter in der univariaten Analyse. In den folgenden Abschnitten sind detaillierte Ausführungen zu den Ergebnissen zu finden. Nicht signifikante Ergebnisse werden gesondert dargestellt.

Tabelle 3-1: Übersicht: Signifikante Surrogatparameter, die mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert sind. Ergebnisse der univariaten Cox Regression für das Overall Survival

Surrogatparameter,	Overall Survival
NLR > 5	p=0,003
	HR: 2,575
	95%CI: 1,38 – 4,797
aP > 200 U/L	p<0,001
	HR: 3,289
	95%CI: 1,89- 5,92
CRP > 3,2 mg/dl	p<0,001
	HR: 3,624
	95%CI: 1,94 – 6,78
Leukozyten > 7,3G/L	p=0,010
	HR: 1,929
	95%CI: 1,17 – 3,19
LDH > 366 U/L	p=0,012
	HR: 5,065
	95%CI: 1,17 – 3,63

Tabelle 3-2: Übersicht: Nicht signifikante Surrogatparameter. Ergebnisse der univariaten Cox Regression für das Overall Survival.

Neutrophile Granulozyten > 5,3 G/L	p=0,067
	HR: 1,969
	95%CI: 0,96 – 4,06

3.1.2 Signifikante Ergebnisse der univariaten Cox Regression für das Overall Survival

3.1.2.1 Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio

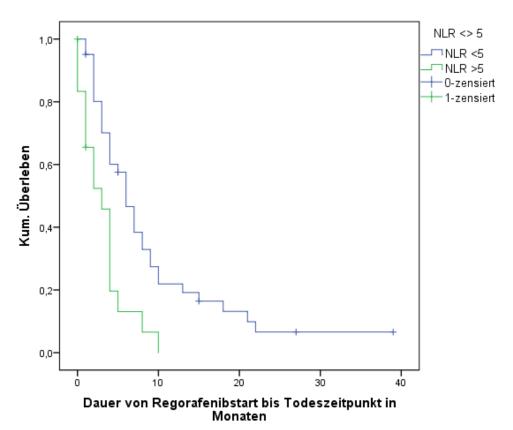


Abbildung 3-1: Kaplan-Meier Schätzer des OS in Bezug auf die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio vor Therapiestart mit Regorafenib, Cut-Off: 5, Cut-off anhand einer Metaanalyse (1); n= 59; OS: 9,2 vs. 3,2 Monate; p=0,003; HR=2,56; 95%CI: 1,38 – 4,80

Getestet wurde der Einfluss einer erhöhten Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio auf das Überleben mithilfe des Kaplan-Meier Schätzers. Der Cut-Off Wert zwischen den zwei Gruppen wurde anhand einer Metaanalyse festgelegt (1).

Abnahmezeitpunkt der Laborwerte war vor Therapiestart mit Regorafenib. In die Analyse sind insgesamt 59 Patienten eingeflossen. Die Überlebenskurven zeigen einen Überlebensvorteil von 9,2 Monaten bei Patienten mit einer NLR <5 vs. 3,2 Monaten bei Patienten mit einer erhöhten NLR >5 (p=0,003, HR=2,56, 95%CI: 1,38 – 4,80).

3.1.2.2 Alkalische Phosphatase

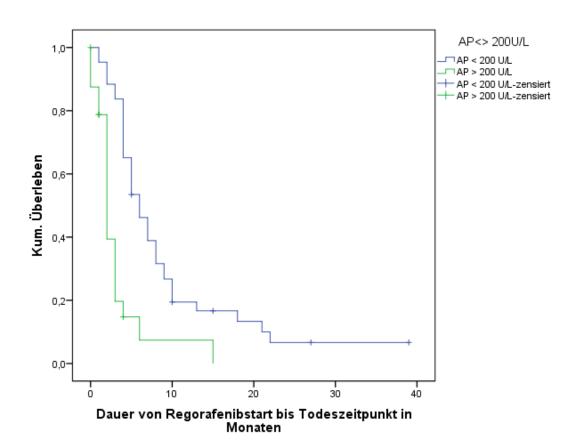


Abbildung 3-2: Kaplan-Meier Schätzer des OS in Bezug auf die Konzentration der alkalischen Phosphatase vor Therapiestart mit Regorafenib, Cut-off: 200U/L, Ermittlung mittels ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 67; OS: 9,3 vs. 3,2 Monate; p<0,001; HR= 3,29; 95%Cl= 1,89-5,92

Ebenso wurde der Einfluss einer erhöhten alkalischen Phosphatase auf das Überleben mithilfe des Kaplan-Meier Schätzers überprüft. Der Cut-Off Wert zwischen den zwei Gruppen wurde mittels einer ROC-Analyse festgelegt. Hierbei lag der Wert der AUC > 0,7. Somit kann von einer ausreichenden Trennschärfe zwischen den untersuchten Gruppen ausgegangen werden. Abnahmezeitpunkt der Laborwerte war ebenfalls vor Therapiestart mit

Regorafenib. In die Analyse eingeflossen sind insgesamt 67 Patienten. Die Überlebenskurven zeigen einen Überlebensvorteil von 9,3 Monaten bei Patienten mit einer aP <200U/L vs. 3,2 Monaten bei Patienten mit einer erhöhten aP >200U/L (p<0,0031, HR=3,29, 95%CI: 1,89-5,92).

3.1.2.3 CRP

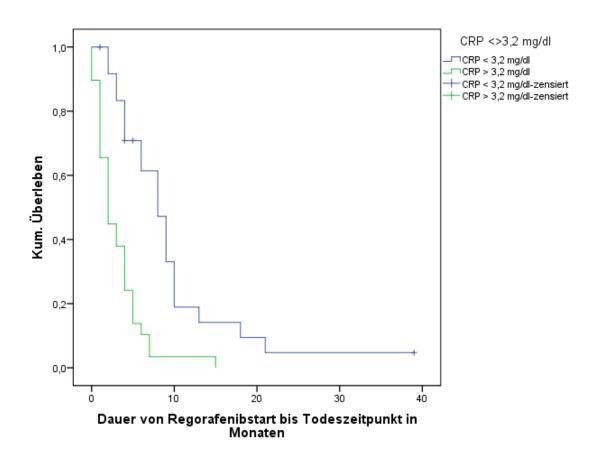


Abbildung 3-3: : Kaplan-Meier Schätzer des OS in Bezug auf die absolute Konzentration des CRP vor Therapiestart mit Regorafenib. Cut-Off: 3,2 mg/dl, Ermittlung mittels ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 54; OS: 9,6 vs. 3,1 Monate; p<0,001; HR= 3,62; 95%CI: 1,94–6,78

Auch der Einfluss eines erhöhten C-reaktiven Proteins auf das Gesamtüberleben wurde mithilfe des Kaplan-Meier Schätzers überprüft. Der Cut-Off Wert zwischen den zwei Gruppen wurde mittels einer ROC-Analyse festgelegt Hierbei lag der Wert der AUC > 0,7. Somit kann von einer ausreichenden Trennschärfe zwischen den untersuchten Gruppen ausgegangen werden. Abnahmezeitpunkt der Laborwerte war ebenfalls vor

Therapiestart mit Regorafenib. In die Analyse eingeflossen sind insgesamt 54 Patienten. Die Überlebenskurven zeigen einen Überlebensvorteil von 9,6 Monaten bei Patienten mit einem CRP Wert <3,2mg/dl vs. 3,1 Monaten bei Patienten mit einem erhöhten CRP Wert von >3,2mg/dl (p<0,001, HR=3,62, 95%CI: 1,94–6,78.)

3.1.2.4 Leukozyten

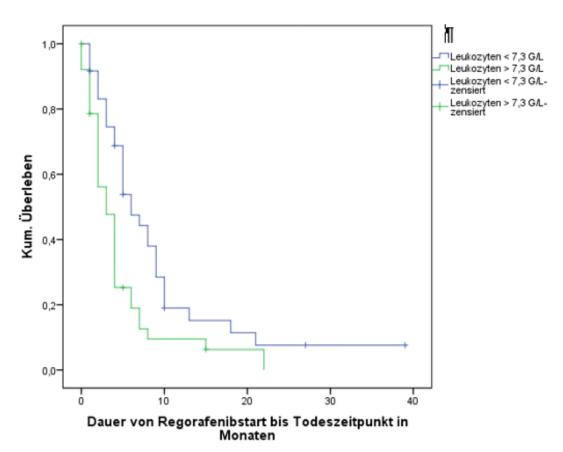


Abbildung 3-4: Kaplan-Meier Schätzer des OS in Bezug auf die absolute Konzentration der Leukozyten vor Therapiestart mit Regorafenib.

Cut-Off: 7,3 G/L, Ermittlung mittels ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 74;

OS: 9,3 vs. 4,7 Monate; p=0,010; HR= 1,93; 95%CI: 1,17–3,19

Im oben gezeigten Diagramm wird der Einfluss erhöhter Leukozyten dargestellt. Der Einfluss auf das Gesamtüberleben wurde mithilfe des Kaplan-Meier Schätzers überprüft. Der Cut-Off Wert zwischen den zwei Gruppen wurde mittels einer ROC Analyse festgelegt Hierbei lag der Wert der AUC > 0,7. Somit

kann von einer ausreichenden Trennschärfe zwischen den untersuchten Gruppen ausgegangen werden. Abnahmezeitpunkt der Laborwerte war ebenfalls vor Therapiestart mit Regorafenib. In die Analyse eingeflossen sind insgesamt 74 Patienten. In den Überlebenskurven zeigt sich ein Überlebensvorteil von 9,3 Monaten bei Patienten mit absoluten Leukozytenwerten <7,3G/L vs. 4,7 Monaten bei Patienten mit Leukozytenwerten >7,3G/L (p<0,010, HR=1,93, 95%CI: 1,17–3,19).

3.1.2.5 LDH

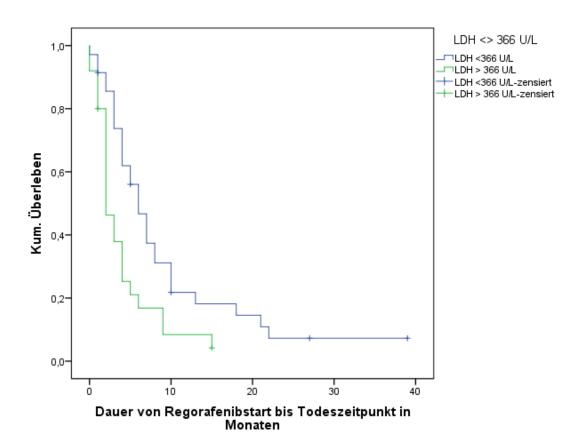


Abbildung 3-5: Kaplan-Meier Schätzer des OS in Bezug auf die Konzentration der LDH vor Therapiestart mit Regorafenib. Cut-Off: 366U/L, Ermittlung mittels ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 60; OS: 9,5 vs. 4,0 Monate; p=0,012; HR= 2,07; 95%CI: 1,17–3,63)

Des Weiteren wurde der Einfluss einer erhöhten Laktatdehydrogenase (LDH) auf das Gesamtüberleben mithilfe des Kaplan-Meier Schätzers überprüft. Der Cut-Off Wert zwischen den zwei Gruppen wurde mittels einer ROC Analyse festgelegt Hierbei lag der Wert der AUC > 0,7. Somit kann von einer ausreichenden Trennschärfe zwischen den untersuchten Gruppen ausgegangen werden. Abnahmezeitpunkt der Laborwerte war ebenfalls vor

Therapiestart mit Regorafenib. In die Analyse eingeflossen sind insgesamt 60 Patienten. Die Überlebenskurven zeigen einen Überlebensvorteil von 9,5 Monaten bei Patienten mit einem LDH Wert <366U/L vs. 4,0 Monaten bei Patienten mit einem LDH Wert >366U/L (p<0,012, HR=2,07, 95%CI: 1,17–3,63).

3.1.3 Nicht signifikante Ergebnisse der univariaten Cox Regression für das Overall Survival

3.1.3.1 Neutrophile Granulozyten

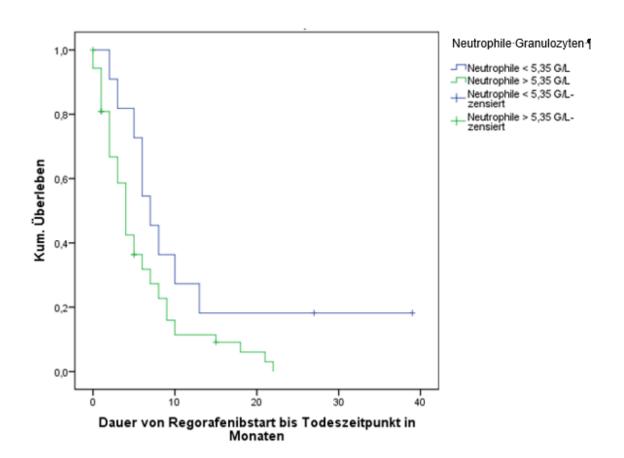


Abbildung 3-6: Kaplan-Meier Schätzer des OS in Bezug auf die absolute Konzentration der Neutrophilen Granulozyten vor Therapiestart mit Regorafenib. Cut-Off: 5,35 G/L, Ermittlung mittels ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 64; OS: 12,5 vs. 5,8 Monate; p=0,067; HR= 1,97, 95%CI: 0,96–4,06.

Getestet wurde weiterhin der Einfluss neutrophiler Granulozyten auf das Overall Survival. Der Cut-Off Wert wurde mittels einer ROC-Analyse festgelegt Hierbei lag der Wert der AUC > 0,7. Somit kann von einer ausreichenden Trennschärfe zwischen den untersuchten Gruppen ausgegangen werden. Abnahmezeitpunkt

der Laborwerte war vor Therapiestart mit Regorafenib. Wie dem Kaplan-Meier Schätzer im gezeigten Diagramm zu entnehmen ist, zeigt sich für die neutrophilen Granulozyten kein signifikantes Ergebnis in Bezug auf das Gesamtüberleben (n=64; p=0,067, HR=1,97, 95%CI: 0,96–4,06).

3.1.4 Übersicht Progression Free Survival

In dieser Analyse wurde das Progression Free Survival definiert, als Zeit bis zur Tumorprogression. Diese wird durch die RECIST 1.1 Kriterien vorgegeben (43).

Um eine progressive Erkrankung handelt es sich laut RECIST 1.1, wenn die Tumormasse um mehr als 20% und die Summe der längsten Durchmesser um mindestens 5mm zugenommen haben, oder eine neue Läsion entstanden ist (43).

Waren keine RECIST Kriterien dokumentiert (Non-Study Patients), so war die radiologische Einstufung als Progress an die RECIST Kriterien angelehnt. Wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen der Regorafenibtherapie oder Tod des Patienten beendet, so wurde dies als klinischer Progress gewertet.

Die Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht über alle relevanten Surrogatparameter in der univariaten Analyse. In den folgenden Abschnitten sind detaillierte Ausführungen zu den Ergebnissen zu finden.

Tabelle 3-3: Übersicht: Surrogatparameter, die mit einem schlechteren progressionsfreien Überleben assoziiert sind. Ergebnisse der univariaten Cox Regression für das Progression Free Survival

Surrogatparameter	Progression Free Survival
AP > 200 U/L	p=0,024
	HR: 3,289
	95%CI: 1,83-5,92
LDH > 366 U/L	p=0,001
	HR: 2,065
	95%CI: 1,17-3,63
NLR > 5	p=0,087
	HR: 2,575
	95%CI: 1,38-4,80
CRP > 3,2mg/dl	p=0,064
	HR: 3,624
	95%CI: 1,94-6,78
Leukozyten > 7,3G/L	p=0,514
	HR: 1,93
	95%CI: 1,17-3,19

Neutrophile Granulozyten	P=0,409
> 5,3G/L	HR: 1,97
	95%CI: 0,95-4,07

3.1.5 Ergebnisse der univariaten Cox Regression für das Progression Free Survival

3.1.5.1 Alkalische Phosphatase

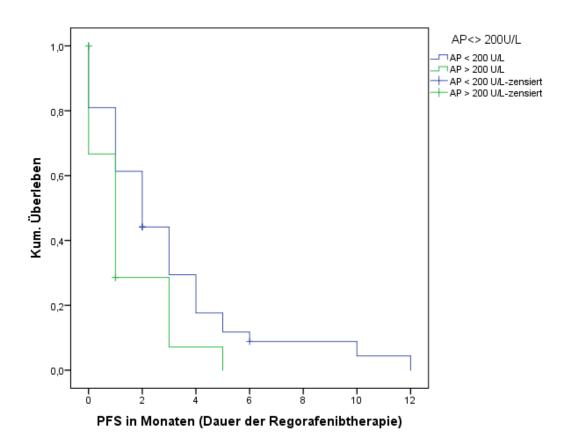


Abbildung 3-7: Kaplan-Meier Schätzer des PFS in Bezug auf die alkalische Phosphatase vor Therapiestart mit Regorafenib. Cut-Off: 200U/L, Ermittlung mittels ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 66; PFS: 2,9 vs.1,4 Monate; p=0,024; HR= 3,289; 95%CI: 1,83-5,92.

Auch für das progressionsfreie Überleben wurde der Einfluss einer erhöhten alkalischen Phosphatase auf das Überleben mithilfe des Kaplan-Meier Schätzers getestet. Der Cut-Off Wert zwischen den zwei Gruppen lag bei 200U/L. Die Ermittlung erfolgte mittels ROC-Analyse (AUC > 0,7). Abnahmezeitpunkt der Laborwerte war vor Therapiestart mit Regorafenib. In die Analyse eingeflossen sind insgesamt 66 Patienten. Die Überlebenskurven zeigen einen Vorteil von 2,9 Monaten bei Patienten mit einer aP < 200U/L vs. 1,4 Monaten bei Patienten mit einer erhöhten aP > 200U/L (p= 0,024; HR= 3,289; 95%CI: 1,83-5,92).

3.1.5.2 LDH

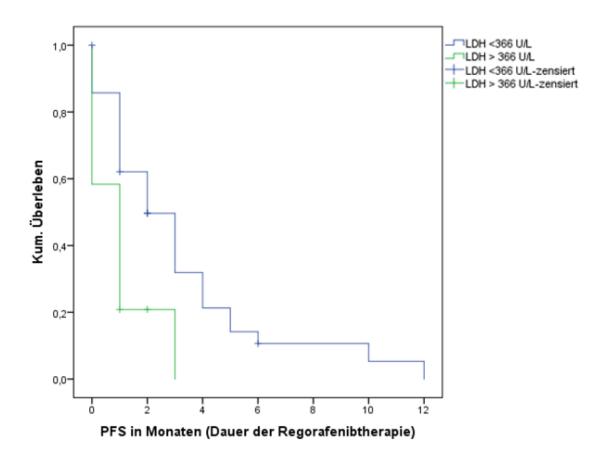


Abbildung 3-8: Kaplan-Meier Schätzer des PFS in Bezug auf die LDH vor Therapiestart mit Regorafenib. Cut-Off: 366U/L, Ermittlung mittels ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 59; PFS: 3,2 vs.1,0 Monate; p=0,001; HR= 2,065; 95%CI: 1,17-3,63.

Bei der Laktatdehydrogenase zeigt sich ein Vorteil von 3,2 Monaten bei Patienten mit einer LDH < 366U/L vs. 1,0 Monaten bei Patienten mit einer erhöhten LDH > 366U/L (p=0,001; HR= 2,065; 95%CI: 1,17-3,63). Der Cut-Off

Wert zwischen den zwei Gruppen lag bei 366U/L. Die Ermittlung erfolgte mittels ROC-Analyse (AUC > 0,7). Abnahmezeitpunkt der Laborwerte war vor Therapiestart mit Regorafenib. In die Analyse sind insgesamt 59 Patienten eingeflossen.

3.1.5.3 Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio

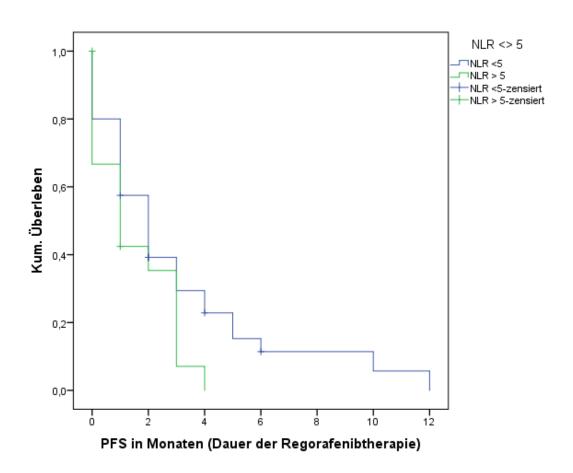


Abbildung 3-9: Kaplan-Meier Schätzer des PFS in Bezug auf die NLR vor Therapiestart mit Regorafenib. Cut-Off: 5, Ermittlung mittels ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 58; PFS: 3,0 vs. 1,5 Monate; p=0,087; HR= 2,575; 95%CI: 1,38-4,80.

Bezüglich der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio zeigt sich kein statistisch signifikanter Vorteil beim progressionsfreien Überleben. Bei Patienten mit einer NLR < 5 zeigt sich ein Überlebensvorteil von 3,0 Monaten vs. 1,5 Monate bei Patienten mit einer erhöhten NLR >5 (p=0,087; HR= 2,575; 95%CI: 1,38-4,80).

3.1.5.4 CRP

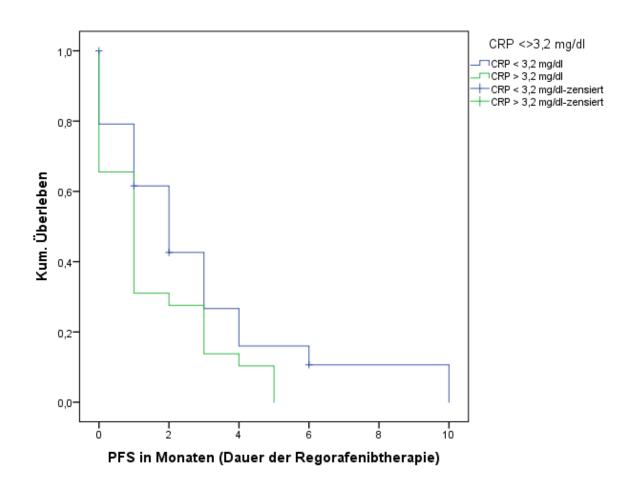


Abbildung 3-10: Kaplan-Meier Schätzer des PFS in Bezug auf das CRP vor Therapiestart mit Regorafenib. Cut-Off: 3,2mg/dl, Ermittlung mittels ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 53; PFS: 2,8 vs. 1,5 Monate; p=0,064; HR= 3,624; 95%CI: 1,94-6,78.

Auch bei der Betrachtung des C-reaktiven Proteins zeigt sich kein statistisch signifikanter Vorteil beim progressionsfreien Überleben (p=0,064; HR= 3,624; 95%CI: 1,94-6,78). Der Cut-Off Wert zwischen den zwei Gruppen lag bei

3,2mg/dl. Die Ermittlung erfolgte mittels ROC-Analyse (AUC > 0,7).

Abnahmezeitpunkt der Laborwerte war vor Therapiestart mit Regorafenib. In die Analyse sind insgesamt 53 Patienten eingeflossen.

3.1.5.5 Leukozyten

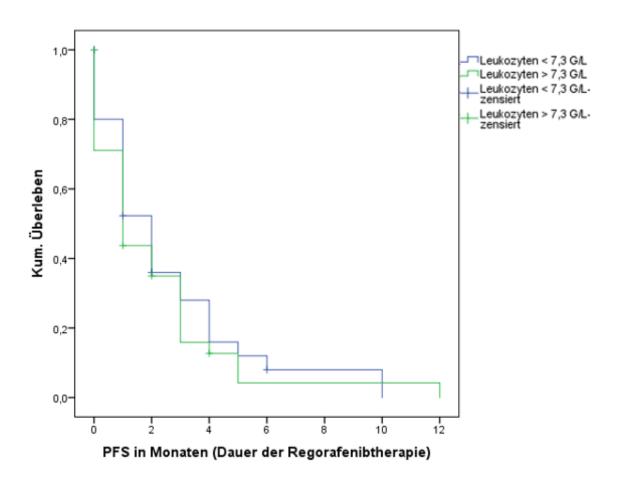


Abbildung 3-11: Kaplan-Meier Schätzer des PFS in Bezug auf absolute Leukozytenwerte vor Therapiestart mit Regorafenib. Cut-Off: 7,3G/L, Ermittlung mittels ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 73; PFS: 2,6 vs. 2,1 Monate; p=0,514; HR= 1,93; 95%CI: 1,17-3,19.

Ebenso zeigt sich kein statistisch signifikanter Vorteil bei der Analyse der Leukozytenwerte (p=0,514; HR= 1,93; 95%CI: 1,17-3,19). Der Cut-Off Wert zwischen den zwei Gruppen lag bei 7,3G/L. Die Ermittlung erfolgte mittels

ROC-Analyse (AUC > 0,7). Abnahmezeitpunkt der Laborwerte war vor Therapiestart mit Regorafenib. In die Analyse sind insgesamt 73 Patienten eingeflossen.

3.1.5.6 Neutrophile Granulozyten

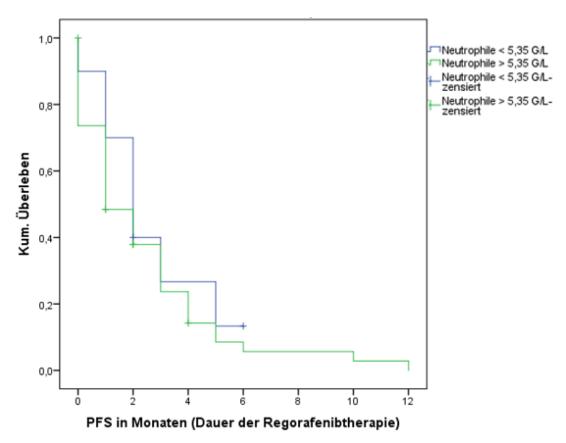


Abbildung 3-12: Kaplan-Meier Schätzer des PFS in Bezug auf Neutrophile Granulozyten vor Therapiestart mit Regorafenib. Cut-Off: 5,35G/L, Ermittlung mittels ROC-Analyse, AUC > 0,7; n= 63; PFS: 2,7 vs. 2,3 Monate; p=0,409; HR= 1,97; 95%CI:0,95-4,07.

Auch bei der Betrachtung der Neutrophilen Granulozyten zeigt sich kein statistisch signifikanter Vorteil für eine der Risikogruppen (p=0,409; HR= 1,97; 95%CI:0,95-4,07). Der Cut-Off Wert zwischen den zwei Gruppen lag bei 5,35G/L. Die Ermittlung erfolgte mittels ROC-Analyse (AUC > 0,7).

Abnahmezeitpunkt der Laborwerte war vor Therapiestart mit Regorafenib. In die Analyse eingeflossen sind insgesamt 63 Patienten.

3.2 Ergebnisse der multivariaten Analyse für das Overall Survival

In der multivariaten Analyse wurden die Parameter, welche sich in der univariaten Analyse als statistisch signifikant gezeigt hatten, weiter überprüft. Verwendet wurde ein multivariates Modell der Cox Regressionsanalyse. Die in der univariaten Analyse signifikanten Parameter wurden als kontinuierliche Variablen in das Modell einbezogen. Klinischer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Gerechnet wurde mit absoluten Werten. Tabelle3-4 führt die Neutrophilen-Lymphozyten Ratio, die alkalische Phosphatase sowie das CRP als höchst signifikante Parameter auf. Daraus ergibt sich, dass sich diese Werte besonders gut zur Entwicklung eines Risiko-Scores eignen.

Tabelle 3-4: Multivariate Analyse statistisch signifikanter Surrogatparameter in Bezug auf das Gesamtüberleben, n=39

Surrogatparameter	p-Wert
Leukozyten in G/L	0,025
Neutrophile Granulozyten in G/L	0,004
NLR	<0,001
LDH in U/L bei 37°C	0,456
Alkalische Phosphatase in U/L bei 37°C	0,001
CRP in mg/dl	<0,001

Zur Entwicklung eines Scores, muss der Einfluss der Variablen gewichtet werden. Dies gelingt mithilfe des Schätzers. Tabelle 3-5 zeigt die Grundlage zur Entwicklung des Scores.

Tabelle 3-5: Wichtung der signifikanten Parameter zur Entwicklung des Risiko-Scores. Berechnung mittels Cox'scher Regressionsanalyse, n=43.

Surrogatparameter	Schätzer (B)	p-Wert	
NLR	0,132	0,046	
aP in U/L bei 37°C	0,004	0,014	
CRP in mg/dl	0,032	0,039	

Aus den hier aufgeführten Multiplikationsfaktoren (B) lässt sich nun ein Risiko-Score entwickeln. Dieser Score erlaubt die Berechnung eines Risikowerts für einzelne Patienten.

3.3 Risiko-Score

3.3.1 Ermittlung eines Risikowerts

Die signifikantesten Parameter der multivariaten Analyse wurden ausgewählt und ihr Schätzer (B) als Multiplikationsfaktor verwendet.

Daraus ergab sich folgender Risiko-Score:

Risiko-Score: 0,132*NLR + 0,004*aP + 0,032*CRP = Risikowert

Der Risiko-Score ergibt für jeden Patienten einen Risikowert. Nun erfolgte wiederrum eine Ermittlung des geeigneten Cut-off Punktes. Dieser erlaubt es die Patienten in Hoch- und Niedrigrisikogruppen einzuteilen. Die Ermittlung des Cut-off Punktes erfolgt mittels ROC Analyse (AUC= 0,95) und Youden Index. Der optimale Trennwert ergab sich bei einem Risikowert von 1,4. Anhand dieses Cut-Off Werts konnte das untersuchte Kollektiv in Hoch- und Niedrigrisikogruppen unterteilt werden. Anschließend wurde eine Berechnung nach Kaplan-Meier durchgeführt. Diese Analyse soll zeigen, dass Patienten mit einem niedrigen Risiko, entsprechend einem Risikowert unter 1,4, ein längeres Gesamtüberleben aufweisen.

Der Risiko-Score wurde zusätzlich auf seine Signifikanz geprüft. Es wurde jeweils ein Wert, der drei im Risiko-Score enthaltenen Werte, herausgelassen und der Risikowert somit nur aus zwei Parametern ermittelt. Dies erwies sich in allen möglichen Kombinationen als nicht signifikant. Auch wurde der Risikowert aus anderen, in der multivariaten Analyse signifikanten, Parametern errechnet. Auch diese Methode erbrachte keine signifikanten Werte im Vergleich von Hoch- und Niedrigrisikogruppe.

66

3.3.2 Kaplan-Meier Schätzer des Overall Survivals bei Hoch- und Niedrigrisikogruppen

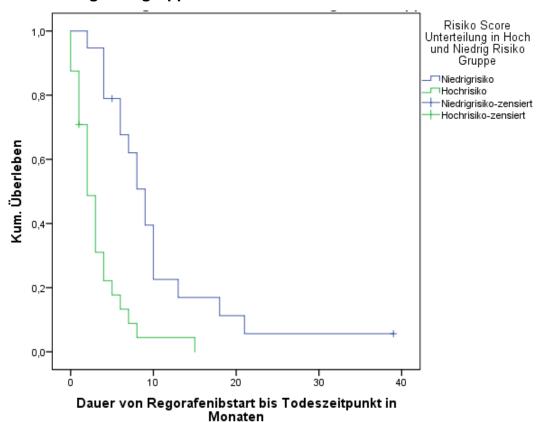
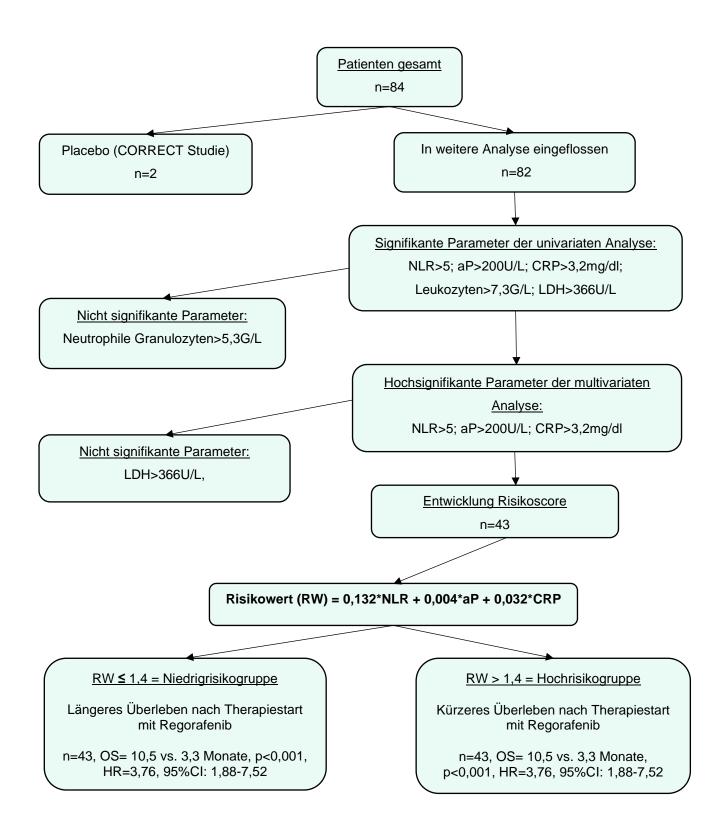


Abbildung 3-13: Kaplan-Meier Schätzer des OS. Vergleich der Hoch- vs. Niedrigrisikogruppe, Gruppeneinteilung anhand des Risikowerts. Cut-Off: 1,40, Cut-Off Wert ermittelt durch ROC-Analyse (AUC=0,95); n=43; OS: 10,5 vs. 3,3 Monate; p<0,001; HR: 3,76, 95%CI: 1,88-7,52.

Der gezeigte Kaplan-Meier Schätzer stellt den Vergleich von Hoch- und Niedrigrisikogruppen dar. Die Zuteilung zu einer Gruppe mit niedrigem oder hohem Risiko erfolgte mithilfe des errechneten Risikowerts. Der Trennwert lag bei 1,40.

Im Diagramm zeigt sich der signifikante Überlebensvorteil der Gruppe mit einem niedrigen Risikowert. In dieser Gruppe finden sich Patienten mit niedrigen NLR, aP und CRP Werten. In der untersuchten Gruppe lebten Patienten ab dem Start der Regorafenibtherapie im Schnitt 10,5 Monate. Patienten mit hohen Surrogatparametern und hohem Risikowert überlebten im Vergleich nur 3,3 Monate nach Therapiestart mit Regorafenib (n=43, OS= 10,5 vs. 3,3 Monate, p<0,001, HR=3,76, 95%CI: 1,88-7,52).

3.3.3 Flussdiagramm der Ergebnisse



69

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Regorafenib ist ein Multikinaseinhibitor, welcher in der Therapie des mCRC eingesetzt werden kann. In den Zulassungsstudien zeigten sich sowohl für das Overall- als auch für das Progression Free Survival signifikante Überlebensvorteile für Patienten in der Letztlinientherapie (15, 17, 42). Auffällig war ein heterogenes Ansprechen und Nebenwirkungsprofil in der Therapie mit Regorafenib. Daraus ergab sich die Notwendigkeit einer Subgruppenanalyse zur Detektion der Patienten, bei denen Regorafenib eine sinnvolle und vertretbare Therapieoption darstellt (72, 73). In dieser retrospektiven Datenanalyse wurde, mit dem Ziel prädiktive Marker zu entwickeln, der Einfluss laborchemischer Parameter auf das Überleben der Patienten unter Regorafenibtherapie untersucht.

Bei dieser Analyse handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive Datenanalyse von 82, in der Letztlinientherapie mit Regorafenib behandelten, mCRC Patienten. Die Daten wurden im Rahmen der CORRECT und CONSIGN Studie erhoben und stammen von Patienten der Kliniken Großhadern und Neuperlach (CONSIGN n=30; CORRECT n=5; Out of study n=47 Patienten).

Die folgenden Werte wurden bei Therapiebeginn und über den gesamten Therapieverlauf monitoriert: Leukozyten, Thrombozyten, Neutrophile, Lymphozyten, NLR, CRP, AP, LDH, Bilirubin. Leukozyten im Allgemeinen und Neutrophile und Lymphozyten im Speziellen spielen eine herausragende Rolle in der systemischen Inflammation. Es gibt einige Studien, die einen Zusammenhang zwischen Überlebenswahrscheinlichkeit und inflammatorischen Parametern herstellen. Eine hohe NLR wird beispielsweise mit einem kürzeren OS und PFS assoziiert (57-59). Die NLR könnte daher ein prädiktiver Marker zur Prognoseeinschätzung und für den Therapieverlauf sein. Ein erhöhtes CRP hingegen eignet sich vor allem als prognostischer Marker,

wenn es in Zusammenschau mit anderen proinflammatorischen Parametern gesehen wird (62).

Zur Berechnung und Auswertung der Daten wurden Überlebensanalysen und multivariate Analysen mittels Kaplan-Meier Methode und Cox Regression durchgeführt. Cut Off Werte wurden mittels ROC-Analysen (AUC mind. >0,7) und Youden Index ermittelt oder anhand bereits publizierter Metaanalysen festgelegt (1). Die Ergebnisse der univariaten Analyse wurden in der multivariaten Analyse überprüft. Diese ergab drei besonders einflussreiche Parameter (NLR, CRP, aP). Daraus konnte ein Risiko-Score entwickelt werden, welcher die Patienten in Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppen einteilt.

Folgende Parameter gingen mit einem signifikant schlechteren Überleben einher:

NLR > 5	p=0,003, HR: 2,575, 95%CI: 1,38 - 4,797
aP >200 U/L	p<0,001, HR: 3,289, 95%CI: 1,89 – 5,92
CRP >3,2mg/dl	p<0,001, HR: 3,624, 95%CI: 1,94 – 6,78
Leukozyten >7,4 G/L	p=0,010, HR: 1,929, 95%CI: 1,17 – 3,19
LDH > 366 U/L	p=0,012, HR: 5,065, 95%CI: 1,17 - 3,63
Bilirubin > 1,0 mg/dl	p=0,001, HR: 3,245, 95%CI: 1,67 - 6,35

Diese Ergebnisse konnten in den multivariaten Analysen bestätigt werden. Mithilfe der Schätzer der multivariaten Analyse konnte ein Risiko-Score entwickelt werden.

Risikowert (RW) = 0.132*NLR + 0.004*aP + 0.032*CRP

Dieser Risiko-Score erlaubt es, die Patienten in Hoch- und Niedrigrisikogruppen (AUC = 0,95) einzuteilen, die sich signifikant im Gesamtüberleben unterscheiden (p=0,001, 95%CI: 1,88 – 7,52, HR: 3,762). Den größten Einfluss hierbei hatte die NLR.

Patienten mit günstiger Prognose waren gekennzeichnet durch niedrige aP und CRP Werte sowie eine niedrige NLR. Patienten mit ungünstiger Prognose waren gekennzeichnet durch erhöhte aP, CRP Werte sowie eine erhöhte NLR.

4.2 Interpretation der Ergebnisse in Bezug auf erhobene Hypothesen Die vor Beginn der Analyse definierten Hypothesen, dass

 Patienten, mit hoher Tumoraktivität vor Therapiebeginn (gemessen an LDH, Bilirubin, alkalische Phosphatase) ein schlechteres Ansprechen auf Regorafenib zeigen

und dass,

2. Patienten, mit hohen Entzündungswerten vor Therapiebeginn (gemessen an Leukozytenzahlen, CRP, Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio) ein schlechteres Ansprechen auf Regorafenib zeigen,

können in Anbetracht der Ergebnisse bestätigt werden. Sowohl in den Resultaten der univariaten Analyse als auch der multivariaten Analyse zeigten sich Nachteile im Überleben für Patienten mit hoher Tumoraktivität und systemischer Inflammation.

Auch die Ergebnisse des entwickelten Risiko-Scores zeigten, dass Hochrisikogruppen unter den Patienten gebildet werden konnten, welche einen signifikanten Nachteil im Gesamtüberleben aufwiesen. Diese Patienten waren gekennzeichnet durch eine erhöhte NLR sowie eine erhöhte alkalische Phosphatase und ein erhöhtes CRP vor Therapiestart. Die Kombination dieser drei Parameter charakterisiert Patienten mit einer starken systemischen Inflammation und hohen Tumoraktivität.

4.3 Anwendbarkeit der Ergebnisse

Es gibt viele Bemühungen prädiktive Parameter oder Biomarker zu identifizieren, die es erlauben einen Therapieerfolg vorauszusagen (19, 28, 74).

Publikationen wie die von del Prete et al. 2015 zeigten bereits, dass Patienten mit unterschiedlichem Ansprechen auf Regorafenib hinsichtlich eines prätherapeutischen Risikoprofils untersucht werden können. Die Analyse erfolgte 2015. Es flossen 208 Patienten in die Berechnungen ein. Untersucht wurden Laborparameter wie LDH, Neutrophile, Lymphozyten, NLR und Thrombozyten. Für alle diese Parameter zeigten sich bei niedrigen Werten (Ausnahme Lymphozyten) in der univariaten Analyse Vorteile im Gesamt- und im Progressionsfreien Überleben. In der multivariaten Analyse für das Gesamtüberleben blieben alle Parameter außer die LDH statistisch signifikant (73).

Moriwaki et al. verglichen 2020 eine Therapie mit Regorafenib vs.

Trifluridine/Tipiracil (FTD/TPI) (75). Eingeschlossen wurden insgesamt 489

Patienten, 199 erhielten Regorafenib, 290 FTD/TPI. Ziel der REGOTAS Studie war es prospektive Parameter zu identifizieren, um eine sinnvolle prätherapeutische Subgruppeneinteilung zu erhalten.

In die Analyse eingeflossen sind u.a. folgende Parameter: AST, CRP, Anzahl der Metastasenlokalisationen und Therapiedauer seit Einleitung des ersten Therapiezyklus.

Die Patienten wurden anschließend, entsprechend der Ergebnisse des OS, in drei Risikogruppen eingeteilt (hohes Risiko, moderates und niedriges Risiko). In der Regorafenib Gruppe zeigten sich eine hohe AST (>40IU/dL), ein hohes CRP (>1mg/dL), mehr als 3 Metastasenlokalisationen und eine Therapiedauer von insgesamt >18 Monaten als prognostisch ungünstige Parameter.

Hier konnten die Patienten in 3 Risikogruppen hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens eingeteilt werden: Das mittlere OS in der Regorafenibgruppe betrug 12,6 Monate in der Niedrig-Risikogruppe (95% CI: 10,6-14,6), 8,1 Monate bei moderatem Risiko (95% CI: 6,4-9,7), und nur 3,3 Monate in der Hoch-Risikogruppe (95% CI: 3,0-3,7).

Andere Publikationen untersuchten die Reihenfolge der applizierten Therapeutika (33, 76). Shitara et al. verglichen, in ihrer 2019 veröffentlichten Studie zwei Patientengruppen in ihrem Gesamtüberleben, welche entweder zunächst Regorafenib gefolgt von Cetuximab ± Irinotecan erhielten (Gruppe R-C), versus Patienten, welche zunächst Cetuximab ± Irinotecan gefolgt von Regorafenib erhielten (Gruppe C-R). Die Daten wurden in einem Zeitraum von 2013 bis 2016 erhoben. Die Ergebnisse zeigten ein OS von 17,4 Monaten in der R-C Gruppe, versus 11,6 Monate in der C-R Gruppe. (log-rank p = 0.0293, HR: 0.61 für das OS, 95% CI: 0.39–0.96). Dies lässt vermuten, dass es sinnvoll sein könnte, Regorafenib früher in die Therapiesequenzen einzuordnen. Untersucht wurden allerdings nur 101 Patienten. Des Weiteren musste aufgrund von Nebenwirkungen die Regorafenib Dosis häufig reduziert werden (in 65% der Fälle in der R-C Gruppe, in 38% in der C-R Gruppe).

Die Berechnungen dieser Analyse können die Ergebnisse von del Prete et al. aus dem Jahr 2015 (73) zum Teil bestätigen. Neutrophile und Lymphozyten erwiesen sich auch in dieser Analyse als ein entscheidender prädiktiver Faktor für ein Ansprechen auf die Therapie mit Regorafenib.

Die alkalische Phosphatase und das CRP wurden in der Analyse aus Italien nicht bedacht, zeigten in dieser Berechnung aber einen erheblichen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Diese Analyse soll daher wichtige Hinweise liefern und als Entscheidungshilfe im klinischen Alltag dienen. Zu beachten ist jedoch, dass die Daten retrospektiv ausgewertet wurden, es sich um eine kleine Kohorte handelt und es zudem keine Vergleichsgruppe gab. Daher erlauben diese Berechnungen nicht die Identifikation eindeutiger prädiktiver oder prognostischer Faktoren, sondern dienen der Hypothesengenerierung. Es bedarf weiterer prospektiver und randomisierter Studien zur weiteren Validierung.

Dennoch schienen Patienten mit normwertigen oder niedrigen Laborparametern (NLR, aP, CRP) von einer Therapie mit Regorafenib zu profitieren. Patienten mit erhöhten Laborparametern schienen, laut dieser Analyse, nicht für eine Therapie mit Regorafenib geeignet zu sein. Zumindest sollte bei diesem Kollektiv, v.a. in Anbetracht der zum Teil erheblichen Nebenwirkungen, eine strenge Indikationsstellung erfolgen.

4.4 Stärken und Schwächen dieser Arbeit

4.4.1 Datengualität

Der Großteil der Daten stammte von Patienten, die im Rahmen zweier großer, internationalen Studien therapiert wurden: CORRECT (17) und CONSIGN (42). Aber auch Nicht-Studienpatienten wurden, wenn sie die Einschlusskriterien erfüllten, in die Analyse mit einbezogen. Dennoch wurden in dieser retrospektiven Analyse Daten untersucht, welche nicht regelhaft in der klinischen Routine bestimmt wurden. So kam es mitunter dazu, dass Werte und Angaben fehlten. Daher wurden nur Werte und Faktoren in die Analyse einbezogen, welche statistisch aussagekräftige Ergebnisse lieferten.

Aufgrund der strengen Einschlusskriterien kann, trotz der kleinen Studiengruppe, jedoch von statistisch aussagekräftigen Ergebnissen ausgegangen werden.

4.4.2 Limitationen

Um die Qualität einer Analyse zu beurteilen, müssen mehrere Aspekte bedacht werden. Zum einen müssen Aussagen über den Studientyp (prospektiv, retrospektiv, etc.), die Studienqualität (ethische und methodische Güte) sowie die Berichtsqualität (Nachvollziehbarkeit, Vollständigkeit, etc.) getroffen werden (77).

Um valide Ergebnisse zu erzeugen eignet sich die prospektiv, randomisiertkontrollierte Studie am besten (78). Jedoch kann nicht jede Hypothese mittels
einer randomisiert-kontrollierten Studie überprüft werden. Einerseits müssen bei
Analysen auch immer finanzielle und zeitliche Aspekte bedacht werden.
Andererseits können klinische Handlungsempfehlungen auch anhand
retrospektiver Studien geäußert werden (79) oder interessante Fragestellungen
erst durch retrospektive Analysen identifiziert werden.

Diese Analyse erfolgte retrospektiv an Daten bereits verstorbener Patienten und dient primär der Hypothesengenerierung, lieferte jedoch auch wichtige Hinweise, welche in Zukunft Eingang in prospektive Studien finden könnten.

Des Weiteren könnten diese Daten mit einer Vergleichsgruppe, welche nur Best Supportive Care erhält, verglichen werden.

5 Ausblick

Neue Therapieansätze, wie molekularbiologisch zielgerichtete Therapien, sind sehr kostenintensiv in der Anwendung. Regorafenib ist hierfür ein gutes Beispiel. Obwohl in großen prospektiven Studien (17, 33) eine Wirksamkeit festgestellt wurde, kam es 2016 zu einer Marktrücknahme in Deutschland. Grund hierfür war, dass es bezüglich der Kostenübernahme keine Übereinkunft mit den Krankenkassen gab. Dieses Beispiel macht deutlich, wie wichtig eine Risikostratifizierung hinsichtlich der Wirksamkeit und des Nutzens von Regorafenib ist. Ziel ist es zu vermeiden, dass Patienten keinen Nutzen aus einer Therapie ziehen und nur Nebenwirkungen sowie Kosten verursacht werden.

Bemühungen, Biomarker als prädiktive Parameter für eine Regorafenib Therapie zu identifizieren, waren bisher wenig erfolgreich. Grund hierfür könnte zum Beispiel die gleichzeitige Inhibition mehrerer Tumorneoangiogenese Pathways sein. Regorafenib bindet u.a. an VEGF-, PDGF- und FGFR-Rezeptoren, Ret-, Kit- sowie Raf- Kinasen und hemmt diese dadurch (29).

Es gibt viele Ansätze einen positiven Therapieverlauf mit Regorafenib vorherzusagen. Entwicklung eines Risiko-Scores aus Laborwerten, unterschiedliche Therapiesequenzen, radiologische Parameter, wie die Reduktion der Tumormasse oder die Veränderung der Dichtewerte (Hounsfield Einheiten) im Therapieverlauf (80, 81) oder genetische Marker, wie zirkulierende DNA (82, 83) sind nur einige Beispiele.

Die Erforschung der individuellen Therapie des mCRC ist in den letzten Jahrzehnten sehr komplex geworden. Außer molekularbiologischen und genetischen Faktoren rückten in letzter Zeit auch andere Gesichtspunkte wie

5 Ausblick

die Lokalisation des Primärtumors in den Fokus der Wissenschaft (84). In Zukunft wird es wichtig sein, diese prädiktiven und prognostischen Faktoren in Zusammenschau zu bringen und sie hinsichtlich ihres Nutzens und auch ihrer Kosten zu analysieren.

6 Anhang

6.1 TNM Stadien des kolorektalen Karzinoms

T Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor infiltriert Submukosa
- T2 Tumor infiltriert Muscularis propria
- Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes, perikolisches oder perirektales Gewebe
- Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum

N Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

M Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
MO	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	
M1b	
M1c	

G-Grading

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Wie veröffentlicht in (44)

6.2 UICC Stadien des kolorektalen Karzinoms

UICC Stadium

Stadium 0	Tis	N0	MO
Stadium I	T1, T2	N0	MO
Stadium IIA	T3	N0	MO
Stadium IIB	T4	N0	MO
Stadium IIIA	T1, T2	N1	MO
Stadium IIIB	T3, T4	N1	MO
Stadium IIIC	Jedes T	N2	MO
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Wie publiziert in (44)

6.3 ECOG Performance Status

	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
	Dead

6.4 REMARK Checkliste

INTRODUCTION

State the marker examined, the study objectives, and any pre-specified hypotheses.

MATERIALS AND METHODS

Patients

- Describe the characteristics (for example, disease stage or co-morbidities) of the study patients, including their source and inclusion and exclusion criteria.
- Describe treatments received and how chosen (for example, randomized or rule-based).

Specimen characteristics

Describe type of biological material used (including control samples) and methods of preservation and storage.

Assay methods

Specify the assay method used and provide (or reference) a detailed protocol, including specific reagents or kits used, quality control procedures, reproducibility assessments, quantitation methods, and scoring and reporting protocols. Specify whether and how assays were performed blinded to the study endpoint.

Study design

- State the method of case selection, including whether prospective or retrospective and whether stratification or matching (for example, by stage of disease or age) was used. Specify the time period from which cases were taken, the end of the follow-up period, and the median follow-up time.
- 7 Precisely define all clinical endpoints examined.
- 8 List all candidate variables initially examined or considered for inclusion in models.
- Give rationale for sample size; if the study was designed to detect a specified effect size, give the target power and effect size.

Statistical analysis methods

- Specify all statistical methods, including details of any variable selection procedures and other model-building issues, how model assumptions were verified, and how missing data were handled.
- Clarify how marker values were handled in the analyses; if relevant, describe methods used for cutpoint determination.

RESULTS

Data

- Describe the flow of patients through the study, including the number of patients included in each stage of the analysis (a diagram may be helpful) and reasons for dropout. Specifically, both overall and for each subgroup extensively examined report the number of patients and the number of events.
- Report distributions of basic demographic characteristics (at least age and sex), standard (disease-specific) prognostic variables, and tumor marker, including numbers of missing values.

Analysis and presentation

- 14 Show the relation of the marker to standard prognostic variables.
- Present univariable analyses showing the relation between the marker and outcome, with the estimated effect (for example, hazard ratio and survival probability). Preferably provide similar analyses for all other variables being analyzed. For the effect of a tumor marker on a time-to-event outcome, a Kaplan-Meier plot is recommended.
- For key multivariable analyses, report estimated effects (for example, hazard ratio) with confidence intervals for the marker and, at least for the final model, all other variables in the model.
- Among reported results, provide estimated effects with confidence intervals from an analysis in which the marker and standard prognostic variables are included, regardless of their statistical significance.
- 18 If done, report results of further investigations, such as checking assumptions, sensitivity analyses, and internal validation.

DISCUSSION

- Interpret the results in the context of the pre-specified hypotheses and other relevant studies; include a discussion of limitations of the study.
- 20 Discuss implications for future research and clinical value.

Wie publiziert bei (41)

6.5 Gender Hinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und des Leseflusses wurde in dieser Dissertation, bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern, die männliche Form verwendet. Dies soll keine Diskriminierung darstellen. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten sind selbstverständlich gleichermaßen angesprochen.

6.6 Ethikantrag und Ethikvotum



LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

ETHIKKOMMISSION BEI DER LMU MÜNCHEN



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Dr. Jobst von Einem Klinikum der Universität München Medizinische Klinik III Klinikum Großhadern 81377 München Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni
-muenchen.de

Anschrift: Pettenkoferstr. 8a D-80336 München

14.12.2016 Hb/ck

Projekt Nr: 775-16 (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach Fakultätsrecht

Studientitel: Prädiktive klinische Faktoren für eine Regorafenib Therapie beim fortgeschrittenen

kolorektalen Karzinom

Antragsteller: Dr. Jobst von Einem , Klinikum der Universität München , Medizinische Klinik III,

Klinikum Großhadern, 81377 München

Sehr geehrter Herr Dr. von Einem,

der Antrag zur o.g. Studie wurde auf der Basis der vorgelegten Unterlagen und Informationen entsprechend § 15 der Berufsordnung und des Fakultätsrechts beraten.

Die Ethikkommission (EK) erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

Allgemeine Hinweise:

- Änderungen im Verlauf der Studie sind der EK zur erneuten Prüfung vorzulegen.
- Schwerwiegende unerwartete studienabhängige Ereignisse sind der EK mitzuteilen.
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis vorzulegen.
- Die ärztliche und juristische Verantwortung bei der Durchführung der Studie verbleibt uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern.

Die Ethikkommission wünscht Ihnen für Ihr Vorhaben viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. Eisenmenger

Vorsitzender der Ethikkommission

7 Eidesstattliche Erklärung

7 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende schriftliche Dissertation mit dem Titel:

"Prädiktive Faktoren in der Regorafenib Therapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms"

selbstständig verfasst und keine anderen, als die von mir im Literaturverzeichnis angegebenen, Werke und Hilfsmittel benutzt habe. Die Stellen der Arbeit, die anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinne nach entnommen sind, wurden in jedem Fall unter Angabe der Quellen kenntlich gemacht. Dies gilt auch für beigegebene Zeichnungen, bildliche Darstellungen und dergleichen.

Linda Zöhrlaut		

München, 28.12.2021

8 Danksagung

8 Danksagung

Diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die großzügige und geduldige Unterstützung durch Prof. Dr. med. V. Heinemann, Direktor des Comprehensive Cancer Center CCC^{LMU} Krebszentrum München und Dr. med. Jobst von Einem.

Des Weiteren bedanke ich mich recht herzlich bei Prof. Dr. med. M. Karthaus, Chefarzt der Klinik für Onkologie und Hämatologie im Klinikum Neuperlach, München, sowie Frau Dr. med. U. Vehling-Kaiser in Landshut für die freundliche Bereitstellung weiterer Patientendaten für diese Analyse.

Zuletzt herzlichen Dank an meinen Lebenspartner und meine Familie für die emotionale Unterstützung und Motivation.

- 1. Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. International journal of cancer. 2014;134(10):2403-13.
- 2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):394-424.
- 3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. International journal of cancer. 2019;144(8):1941-53.
- 4. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today: WHO; 2019 [Available from: http://gco.iarc.fr/.
- 5. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2011/2012 Berlin: Robert Koch-Institut; 2015 [10. Ausgabe:[Available from: www.gekid.de.
- 6. Weinberg RA. Oncogenes, antioncogenes, and the molecular bases of multistep carcinogenesis. Cancer research. 1989;49(14):3713-21.
- 7. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. The New England journal of medicine. 1988;319(9):525-32.
- 8. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990;61(5):759-67.
- 9. Spies C. Molekulargenetische Untersuchungen zur präsymptomatischen Diagnostik einer Familie mit klinisch manifestem Lynch-Syndrom (HNPCC) Hamburg: Universität Hamburg; 1999 [Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades des Fachbereichs Medizin]. Available from: http://ediss.sub.uni-hamburg.de/volltexte/1999/161/html/1_%20Einleitung.htm.
- 10. FC DAS, Wernhoff P, Dominguez-Barrera C, Dominguez-Valentin M. Update on Hereditary Colorectal Cancer. Anticancer research. 2016;36(9):4399-405.
- 11. Calvert PM, Frucht H. The genetics of colorectal cancer. Ann Intern Med. 2002;137(7):603-12.
- 12. Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie. Kolonkarzinom 2018 [Available from:
- https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@view/html/index.html#head-authorlist.
- 13. Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, Graeven U, Heinemann V, Langer T, et al. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Zeitschrift fur Gastroenterologie. 2017;55(12):1344-498.
- 14. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF); 2019 [Available

from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf.

- 15. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. CONSIGN: An open-label phase-3B-study of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who failed standard therapy. European journal of cancer (Oxford, England: 1990). 2016;51:S378-S9.
- 16. Stintzing S. Management of colorectal cancer. F1000prime reports. 2014;6:108.
- 17. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2013;381(9863):303-12.
- 18. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, Shia J, Segal NH, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(6):361-75.
- 19. Sveen A, Kopetz S, Lothe RA. Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity. Nat Rev Clin Oncol. 2020;17(1):11-32.
- 20. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(17):1668-74.
- 21. Basile D, Garattini SK, Bonotto M, Ongaro E, Casagrande M, Cattaneo M, et al. Immunotherapy for colorectal cancer: where are we heading? Expert opinion on biological therapy. 2017;17(6):709-21.
- 22. FDA. Opdivo (nivolumab): US prescribing information Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; 2017 [Available from:
- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125554s055lbl.pdf.
- 23. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science (New York, NY). 1996;271(5256):1734-6.
- 24. Achkar T, Tarhini AA. The use of immunotherapy in the treatment of melanoma. Journal of hematology & oncology. 2017;10(1):88.
- 25. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. The EMBO journal. 1992;11(11):3887-95.
- 26. EMA. Opdivo (nivolumab) An overview of Opdivo and why it is authorised in the EU 2015 [Available from:
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/opdivo-epar-medicine-overview_en.pdf.
- 27. EMA. Keytruda (pembrolizumab) An overview of Keytruda and why it is authorised in the EU 2015 [Available from:
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview_en.pdf.

- 28. Grothey A, Blay JY, Pavlakis N, Yoshino T, Bruix J. Evolving role of regorafenib for the treatment of advanced cancers. Cancer treatment reviews. 2020;86:101993.
- 29. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schütz G, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. International journal of cancer. 2011;129(1):245-55.
- 30. National Center for Biotechnology Information. Regorafenib 2019 [Available from:
- https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Regorafenib#section=Top.
- 31. Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. Nature reviews Cancer. 2008;8(8):592-603.
- 32. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, Sobrero A, Banzi M, Seitz JF, et al. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. The oncologist. 2018.
- 33. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2015;16(6):619-29.
- 34. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: 2012 Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2012 [Available from:
- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda docs/label/2012/203085lbl.pdf.
- 35. Huemer F, Piringer G, Schlintl V, Hackl H, Rinnerthaler G, Thaler J, et al. Hospitalizations and Clinical Outcome in Metastatic Colorectal Cancer During Regorafenib or TAS-102 Therapy. Cancers (Basel). 2020;12(10).
- 36. Jiang ZC, Sun YK, Zhang W, Yang L, Cui CX, Wang HY, et al. [Analysis of metastatic colorectal cancer patients treated with regorafenib in real-world practice]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2020;100(26):2018-22.
- 37. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, Boland PM, Ciombor KK, Heying EN, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2019;20(8):1070-82.
- 38. Bundesausschuss G. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Regorafenib nach §35a SGB V 2016 [Available from: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/195/#tab/nutzenbewertung.
- 39. Hilienhof A. Regorafenib: Onkologen kritisieren Marktrücknahme. Deutsches Ärzteblatt. 2016; Jg. 113 (Heft 17): A-797.
- 40. Heinemann V, Douillard JY, Ducreux M, Peeters M. Targeted therapy in metastatic colorectal cancer -- an example of personalised medicine in action. Cancer treatment reviews. 2013;39(6):592-601.

- 41. Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK): explanation and elaboration. PLoS medicine. 2012;9(5):e1001216.
- 42. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz JF, Hofheinz RD, Verma U, Garcia-Carbonero R, et al. 2139 CONSIGN: An open-label phase 3B study of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who failed standard therapy. European Journal of Cancer. 2015;51:S378-S9.
- 43. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer (Oxford, England: 1990). 2009;45(2):228-47.
- 44. UICC International Union Against Cancer. Deutsche Ausgabe: TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage. Wittekind C, Meyer H, F. B, editors. Berlin Heidelberg New York Tokyo: Springer; 2002.
- 45. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, Gatter KC, Trarbach T, Folprecht G, et al. Prognostic and predictive role of lactate dehydrogenase 5 expression in colorectal cancer patients treated with PTK787/ZK 222584 (vatalanib) antiangiogenic therapy. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2011;17(14):4892-900.
- 46. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140(6):883-99.
- 47. Wu XZ, Ma F, Wang XL. Serological diagnostic factors for liver metastasis in patients with colorectal cancer. World journal of gastroenterology. 2010;16(32):4084-8.
- 48. Harris AL. Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth. Nature reviews Cancer. 2002;2(1):38-47.
- 49. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Simopoulos C, Polychronidis A, Sivridis E. Lactate dehydrogenase 5 (LDH5) relates to up-regulated hypoxia inducible factor pathway and metastasis in colorectal cancer. Clinical & experimental metastasis. 2005;22(1):25-30.
- 50. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008;454(7203):436-44.
- 51. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. British journal of cancer. 2012;107(4):695-9.
- 52. Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. British journal of cancer. 2011;104(8):1288-95.
- 53. Absenger G, Szkandera J, Pichler M, Stotz M, Arminger F, Weissmueller M, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. British journal of cancer. 2013;109(2):395-400.

- 54. McDonald B, Spicer J, Giannais B, Fallavollita L, Brodt P, Ferri LE. Systemic inflammation increases cancer cell adhesion to hepatic sinusoids by neutrophil mediated mechanisms. International journal of cancer. 2009:125(6):1298-305.
- 55. Nind AP, Nairn RC, Rolland JM, Guli EP, Hughes ES. Lymphocyte anergy in patients with carcinoma. British journal of cancer. 1973;28(2):108-17.
- 56. Calman KC. Tumour immunology and the gut. Gut. 1975;16(6):490-9.
- 57. Perez DR, Baser RE, Cavnar MJ, Balachandran VP, Antonescu CR, Tap WD, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is prognostic in gastrointestinal stromal tumor. Ann Surg Oncol. 2013;20(2):593-9.
- 58. Goh BK, Kam JH, Lee SY, Chan CY, Allen JC, Jeyaraj P, et al. Significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and prognostic nutrition index as preoperative predictors of early mortality after liver resection for huge (≥10 cm) hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol. 2016;113(6):621-7.
- 59. Glazer ES, Rashid OM, Pimiento JM, Hodul PJ, Malafa MP. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio after neoadjuvant therapy is associated with worse survival after resection of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. Surgery. 2016;160(5):1288-93.
- 60. Petrie HT, Klassen LW, Kay HD. Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes. Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950). 1985;134(1):230-4.
- 61. Guillem-Llobat P, Dovizio M, Alberti S, Bruno A, Patrignani P. Platelets, cyclooxygenases, and colon cancer. Seminars in oncology. 2014;41(3):385-96.
- 62. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. European journal of cancer (Oxford, England: 1990). 2011;47(17):2633-41.
- 63. Dobrzycka B, Mackowiak-Matejczyk B, Terlikowska KM, Kulesza-Bronczyk B, Kinalski M, Terlikowski SJ. Serum levels of IL-6, IL-8 and CRP as prognostic factors in epithelial ovarian cancer. Eur Cytokine Netw. 2013;24(3):106-13.
- 64. Saif MW, Alexander D, Wicox CM. Serum Alkaline Phosphatase Level as a Prognostic Tool in Colorectal Cancer: A Study of 105 patients. The journal of applied research. 2005;5(1):88-95.
- 65. Tumorregister München (TRM). Kleines Glossar zur Krebsepidemiologie [Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/glossary.php.
- 66. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. Dtsch med Wochenschr. 2007;132(S 01):e36-e8.
- 67. Kaplan EL, Meier P. Individual Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. Journal of the American Statistical Association. 1958;53(282):457–81.

- 68. Ziegler A, Lange S, Bender R. [Survival analysis: log rank test]. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2007;132 Suppl 1:e39-41.
- 69. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. Dtsch med Wochenschr. 2007;132(S 01):e42-e4.
- 70. Cox D. Regression models and life tables. Journal of the Royal Statistical Society B. 1972;34:187-220.
- 71. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. Cancer. 1950;3(1):32-5.
- 72. Garcia-Alfonso P, Feliu J, Garcia-Carbonero R, Gravalos C, Guillen-Ponce C, Sastre J, et al. Is regorafenib providing clinically meaningful benefits to pretreated patients with metastatic colorectal cancer? Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2016.
- 73. Del Prete M, Giampieri R, Loupakis F, Prochilo T, Salvatore L, Faloppi L, et al. Prognostic clinical factors in pretreated colorectal cancer patients receiving regorafenib: implications for clinical management. Oncotarget. 2015;6(32):33982-92.
- 74. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, Burtin P, Tougeron D, Wallet J, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. BMC cancer. 2016;16:412.
- 75. Moriwaki T, Fukuoka S, Masuishi T, Takashima A, Kumekawa Y, Kajiwara T, et al. Prognostic scores for evaluating the survival benefit of regorafenib or trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer: an exploratory analysis of the REGOTAS study. Int J Clin Oncol. 2020;25(4):614-21.
- 76. Shitara K, Yamanaka T, Denda T, Tsuji Y, Shinozaki K, Komatsu Y, et al. REVERCE: a randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for previously treated metastatic colorectal cancer patients. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2019;30(2):259-65.
- 77. Blumle A, von Elm E, Antes G, Meerpohl JJ. [Measurement and assessment of study quality and reporting quality]. Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen. 2014;108(8-9):495-503.
- 78. Cochrane AL. Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services. In: Nuffield Provincial Hospitals Trust, editor. London1972.
- 79. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. BMJ (Clinical research ed). 1996;312(7040):1215-8.
- 80. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2017;389(10064):56-66.

- 81. Vanwynsberghe H, Verbeke X, Coolen J, Van Cutsem E. Predictive Value of Early Tumor Shrinkage and Density Reduction of Lung Metastases in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Regorafenib. Clin Colorectal Cancer. 2017;16(4):377-80.
- 82. Tabernero J, Lenz HJ, Siena S, Sobrero A, Falcone A, Ychou M, et al. Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. The Lancet Oncology. 2015;16(8):937-48.
- 83. Teufel M, Seidel H, Köchert K, Meinhardt G, Finn RS, Llovet JM, et al. Biomarkers Associated With Response to Regorafenib in Patients With Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2019;156(6):1731-41.
- 84. Gbolahan O, O'Neil B. Update on systemic therapy for colorectal cancer: biologics take sides. Translational gastroenterology and hepatology. 2019;4:9.
- 85. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology. 1982;5(6):649-55.