

Carmen Timke  
Dr. med.

## **Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) in Kombination mit Gemcitabine und Cetuximab beim primär inoperablen Pankreaskarzinom: Klinische und Translationale Untersuchungen zur PARC Studie**

Promotionsfach: Radiologie  
Doktorvater: Prof. Dr.med. Dr. rer. nat. P. E. Huber

Trotz intensiver Forschungsbemühungen ist in den letzten Jahrzehnten kein wesentlicher Fortschritt in der Behandlung des Pankreaskarzinoms erzielt worden. Gerade im letzten Jahrzehnt ist der Einsatz unterschiedlichster Antikörper und small molecules unter dem Oberbegriff „Targeted Therapy“ in Kombination mit den etablierten Krebstherapien wie Chemo- oder Strahlentherapie bei dieser Tumorentität in sehr vielen präklinischen und klinischen Studien erforscht worden. Lediglich die Kombination von Erlotinib und Gemcitabine konnte aber in einer Phase III Studie einen signifikanten Überlebensvorteil für metastasierte Pankreaskarzinompatienten zeigen.

Mit der vorliegende Arbeit wurde die Wirkung der Kombination des Pyrimidinanalogs Gemcitabine, einer modernen Strahlentherapie (IMRT) und des EGFR-Inhibitors Cetuximab sowie einer Erhaltungstherapie mit Cetuximab in einer prospektiven, zweiarmigen, randomisierten, klinischen Studie bei Patienten mit primär inoperablen, lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen erforscht. Wir untersuchten einerseits die Toxizität und den klinischen Verlauf, andererseits erforschten wir translationale Parameter aus vor, während und nach der Studientherapie gewonnenen Blutproben. Diese Blutproben wurden bezüglich des Einflusses der Therapie auf unterschiedliche Proteine und Vollblutgenexpression und möglicher Biomarker für die Stratifizierung von Pankreaskarzinompatienten analysiert.

Die klinischen Ergebnisse dieser Phase I/II Studie waren viel versprechend mit einer Ansprechrate von 66%, einem medianen Gesamtüberleben von 13,5 Monaten und einer Grad3/4 Toxizitätsrate von 40% bezogen auf die Hämatotoxizität und 16% bezogen auf die gastrointestinale Toxizität. Insbesondere der Cetuximaberhaltungsarm mit einer sekundären Resektionsrate von 30% und einem medianen Gesamtüberleben von 15,5 Monaten lag weit über dem erwarteten Wert aus historischen Vergleichen.

Translational wurden proteomische- und Vollblutgenexpressions-Untersuchungen im Hinblick auf ihre Eignung als Biomarker durchgeführt. Dazu wurden vor, während und nach der Studientherapie systematisch Blutproben gewonnen.

So konnten sowohl charakteristische Signaturen für die Wirkung der einzelnen Komponenten (z. B. Cetuximab) als auch charakteristische Signaturen für späteres klinisches Verhalten (z. B. Gesamtüberleben, sekundäre Operabilität und CA 19-9 Ansprechen) generiert werden.

Die Studientherapie hatte regulatorischen Einfluss auf die 15 von uns gewählten Proteine, welche mit Angiogenese und Inflammation in Verbindung gebracht werden. Nach der Cetuximabgabe kam es zu einem Anstieg von Serum Angiopoetin-2, Serum PDGF und Serum MCP-1 sowie zum Abfall vom Serum TIMP. Während der Strahlentherapiesserie wurden vielfältige Serumproteinregulierungen gefunden. Serum PDGF, Serum VEGF und Serum FGF fielen zu Beginn der Bestrahlungsserie, sPDGF und sVEGF stiegen aber im Verlauf der 3. und 5. Bestrahlungswoche wieder an. Serum MCP-1 und Serum TIMP-1 stiegen unter Bestrahlung kontinuierlich an. Ebenso konnten Gencluster identifiziert werden, die ebenfalls Regulationen nach Cetuximab und unter der Kombinationstherapie entsprechen. Diese Regulationen geben auch Hinweise auf mögliche Escape-Mechanismen der Tumoren aus der Therapie. Dadurch konnten auch mögliche Kandidaten für weitere Kombinationstherapien identifiziert werden, um diese Escape-Mechanismen zu umgehen.

Bei einigen der untersuchten Proteine konnte ein Zusammenhang zwischen Ausgangswert und klinischem Verlauf der Erkrankung hergestellt und somit eine potentielle Eignung als prädiktiver Marker gefunden werden. Beispielsweise konnten relativ niedrige prätherapeutische Serumkonzentrationen von Angiopoetin-2, VEGF, FGF und eine relativ hohe prätherapeutische Konzentration von CCL-5 mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert werden.

Auch die Veränderung der Serumkonzentration einiger Proteine unter der Studientherapie war mit dem weiteren klinischen Verlauf korreliert. Ein niedriger IL-8, MCP-1 und TIMP-1 Anstieg und ein starker PDGF Abfall unter der Strahlentherapiesserie waren mit einem höheren Gesamtüberleben assoziiert.

Insgesamt konnte also die Durchführbarkeit der Studientherapie mit tolerablen Toxizitäten bei guter klinischer Wirkung gezeigt werden. Auch wurden Proteinregulationen und Gencluster gefunden, die das Potential haben, Patienten mit Pankreaskarziomen bezogen auf das wahrscheinliche Ansprechen auf die Therapie zu stratifizieren. Schließlich konnten Proteinregulationen und Gencluster identifiziert werden, welche den rational entwickelten Einsatz weiterer Kombinationstherapien mit „Targeted Therapies“ zur Verbesserung der Therapie des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms unterstützen.