Andreas Laßmann

Dr. med.

PRÄDIKTOREN FÜR DEN BEHANDLUNGSERFOLG VON PAZOPANIB BEI SARKOMERKRANKUNGEN

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Prof. Dr. Stefan Fröhling

Sarkome sind eine heterogene Gruppe von Tumoren des Weichgewebes und der Knochen, die etwa 1% aller Krebserkrankungen ausmachen. Personen mit Sarkomen haben in der Regel eine schlechte Prognose. Der Tyrosinkinaseinhibitor Pazopanib ist aktuell das einzige nicht-zytotoxische Medikament, welches für die Behandlung von metastasierten Weichgewebssarkomen zugelassen ist. Bei der Behandlung mit Pazopanib zeigt sich jedoch ein divergentes Bild des Therapieansprechens. Es gibt sowohl einen Teil an Patient*innen, der sehr gut auf die Therapie anspricht, als auch einen Teil, der nicht davon profitiert. Bis dato hat man dafür keine Ursache gefunden und es gibt bisher keine Unterscheidungsmerkmale, welche Patient*innengruppe gut auf das Medikament anspricht und welche nicht. Daher ist die Entwicklung von prädiktiven Markern, die diese Gruppen unterscheiden können, von großer Relevanz.

In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen Daten sowie die molekulargenetischen Charakteristika von 109 Sarkompatient*innen aus der MASTER Studie des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen in Heidelberg untersucht und evaluiert, inwiefern diese mit dem progressionsfreien Überleben korrelieren.
Hierbei zeigte sich, dass keiner der klinischen Merkmale der Patient*innen mit dem Ansprechen auf die Therapie assoziiert ist. Bei der Analyse der Mutationen, der Marker der genetischen Instabilität und der Mutationssignaturen konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang mit dem progressionsfreien Überleben gefunden werden.
Zusätzlich wurde in einer Subkohorte von 62 Patient*innen, für die Daten einer RNA-Sequenzierung vorhanden waren, die RNA-Expression ausgewertet. Hier zeigte die RNA-Expression von *KDR* (Hazard Ratio=0,50, p=0,011), *NTRK3* (Hazard Ratio=0,53, p=0,021) und *IGF1R* (Hazard Ratio=1,82, p=0,027) einen unabhängigen signifikanten Zusammenhang mit dem progressionsfreien Überleben. Basierend auf einer hohen Expression von *NTRK3* und *KDR* bzw. einer niedrigen Expression von *IGF1R* wurde ein Summenscore (=Pazopanib Efficacy Predictor [PEP]) entwickelt, der das Ansprechen der 62 Patient*innen auf Pazopanib vorhersagen konnte (p<0,001). In der Posthoc-Analyse des PEP konnten drei Gruppen identifiziert werden, die entweder gut (n=10), mittel (n=43) oder schlecht (n=9) auf die Therapie ansprechen. Die Ergebnisse konnten durch die Analyse des Gesamtüberlebens bestätigt werden (p=0,0049). In einer unabhängigen Validierungskohorte (n=43) zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang des PEP mit dem progressionsfreien Überleben (p=0,02).
Zusätzlich wurde der PEP an einer Sarkomkohorte des MASTER-Programms (n=97) und an der Sarkomkohorte des The Cancer Genome Atlas (n=256), die beide kein Pazopanib erhalten hatten, getestet. Hier zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf das progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben, was zusätzlich zeigt, dass der PEP spezifisch für die Beschreibung des Ansprechens auf die Behandlung mit Pazopanib ist.

Diese Arbeit ist aufgrund der großen Anzahl an Patient*innen und den zahlreichen untersuchten Faktoren eine der umfangreichsten retrospektiven Analysen von möglichen Prädiktoren für den Behandlungserfolg von Pazopanib. Es konnte, wie bereits in Voruntersuchungen, gezeigt werden, dass klinische Charakteristika nicht ausreichend sind, um das Ansprechen vorherzusagen.
Der in dieser Arbeit entwickelte PEP ermöglicht anhand der Bestimmung der RNA-Expression von *KDR*, *NTRK3* und *IGF1R* die Identifikation von Patient*innen, die gut, mittel oder schlecht auf die Therapie mit Pazopanib ansprechen. Der PEP kann somit ein längeres progressionsfreies Überleben und damit auch ein besseres Gesamtüberleben für die Gruppe mit gutem Ansprechen vorhersagen, was die klinische Relevanz des Scores für die weitere Behandlung der Patient*innen hervorhebt. Die Einbeziehung des PEP in prospektive Studien ist von großer Relevanz, um die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse prospektiv zu validieren.