

Malte Christian Saß  
Dr. med.

## **Vorhersage des Therapieansprechens der Antikörpertherapie gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor bei Patienten mit metastatischem kolorektalen Karzinom**

Fach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Alexis Ulrich

Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (Stadium IV) haben auch unter palliativer Chemotherapie eine nur noch sehr begrenzte Lebenserwartung. Durch eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab lässt sich das Überleben, das progressionsfreie Überleben und die Lebensqualität steigern. Cetuximab hemmt den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR/ErbB1) und führt dadurch zu einer Hemmung der nachgeschalteten Signalwege und wirkt hemmend auf die Krebszelle. Allerdings profitiert nur ein Anteil von ca. 10-20% der Patienten von einer Cetuximabtherapie. Es ist also notwendig, dieses Patientenkollektiv zu ermitteln, um den anderen Patienten die Therapie zu ersparen. Es ist also erforderlich Prädiktionsmarker zu finden, die den Nutzen oder den nicht-Nutzen der Cetuximab-Therapie vorhersagen können. Bisher hat nur ein negativer Prädiktionsmarker, die K-Ras-Mutation, Einzug in die klinische Praxis erhalten. Weitere Prädiktionsmarker wurden analysiert (u.a. BRAF, NRAS, PI3K) und Vorhersagemodelle entwickelt, die objektive Rate des Therapieansprechens in der nach den Modellen selektierten Gruppe bleibt aber weiterhin deutlich  $\leq 50\%$ .

Bisher wurde in den meisten Studien auf der DNA- oder RNA-Ebene nach Biomarkern gesucht. Die amerikanische Biotechnologiefirma Merrimack Pharmaceuticals, Inc. hat nun ein Modell entwickelt, das die Biologie des EGFR-Signalweges abbildet und entscheidende Proteine des Signalweges identifiziert hat, die regulatorische Funktionen haben.

Ziel unserer retrospektiven Studie war es, insbesondere anhand totaler Proteinkonzentrationsmessungen diese Proteine des Signalweges zu untersuchen und hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft des Therapieansprechens zu analysieren. Unsere Studie stellte eine Vorstudie dar.

In der ersten Phase der Studie wurden Patienten der Tumorbank der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg gesucht, die Cetuximab erhalten haben. Das Therapieansprechen wurde anhand der RECIST-Kriterien bewertet.

In der zweiten Phase der Studie wurde das Tumorgewebe (Lebermetastasen und ggf. Primarius), histologisch bewertet und auf spezifische Proteine sowie DNA-Mutationen und RNA-Niveaus hin untersucht. Ein kleines Teilstück des Tumorgewebes wurde zur Qualitätskontrolle histologisch aufbereitet und gefärbt. Der größere Anteil wurde mithilfe des Covaris<sup>TM</sup> CryoPrep<sup>TM</sup> Systems pulverisiert. Zwei kleine Anteile wurden für die DNA- und RNA-Extraktion verwendet. Der größte Anteil wurde lysiert und diente der Proteinanalyse. Diese wurde mit der ELISA sowie der Luminex xMAP Technologie durchgeführt.

Die Ergebnisse wurden dann bezüglich ihres Ursprungs (Lebermetastase oder Primarius) sowie bezüglich der zugehörigen klinischen Daten (Therapieansprechen, progressionsfreies Überleben etc.) analysiert.

In unserer Studie konnten wir für elf Proteine und weitere acht Proteine im phosphoryliertem Zustand Daten ermitteln. Für vier Proteine konnten wir einen Trend

zwischen der Proteinkonzentration und dem Therapieansprechen darlegen: AR, HB-EGF, pErbB1 und EGF.

Bei AR konnten wir bei Partial Response eine höhere Proteinkonzentration feststellen und bestätigen damit die Ergebnisse aus RNA-Analysen. Bei HB-EGF zeigte sich hingegen eine höhere Konzentration bei Progressive Disease, was den bisher geringen Daten in der Literatur widerspricht.

Eine niedrige Proteinkonzentration des pErbB1 zeigte einen Trend zu niedrigeren Konzentrationen bei Partial Response und Stable Disease. Die Proteinkonzentrationsmessung des pErbB1 könnte einen Vorteil bezüglich der Vorhersagekraft gegenüber der bisher durchgeführten DNA-Analyse bzw. gegenüber immunhistochemischen Methoden bringen.

Die Proteinkonzentrationsmessung des EGF könnte ggf. einen neuen Biomarker der anti-EGFR-Therapie bieten. Bei Progressive Disease fanden sich ein Trend zu erhöhten Proteinkonzentrationen.

Außerdem konnten wir in unseren DNA-Analysen eine ausgeprägte Heterogenität bezüglich des K-Ras-Status feststellen. Dieses bietet einen Erklärungsansatz für mangelndes Therapieansprechen trotz K-Ras-Wildtyps.

Zusammenfassend konnten wir in unserer Studie feststellen, dass totale Proteinkonzentrationsmessungen unter Umständen für die Vorhersagekraft einer anti-EGFR-Therapie relevant sein können. Die totale Proteinkonzentration von pErbB1 und EGF bietet die Chance, ein neuer Biomarker der anti-EGFR-Therapie zu werden. Dieses bedarf aber noch weiterer Forschung.