

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung

Das erste Ziel der vorliegenden Arbeit umfaßte die **Etablierung von klinisch relevanten, technisch leicht und reproduzierbar durchzuführenden, orthotopen Tiermodellen** für das duktales Adenokarzinom des exokrinen Pankreas. Mit dem beschriebenen Nacktmausmodell sowie dem immunkompetenten Rattenmodell konnte dieses Ziel erreicht werden.

Der besondere Wert des Nacktmausmodells liegt zum einen in der Charakterisierung für mehrere, unterschiedlich differenzierte humane Tumorentitäten, zum anderen in der exakten Erfassung nicht nur des Primärtumor-Wachstums, sondern auch der lokalen und systemischen Tumor-Disseminierung. Beide Aspekte haben für die Interpretation der nachfolgend durchgeführten Therapiestudien als bedeutsam erwiesen. Aufgrund der immunologischen Limitationen von Nacktmausmodellen, stellt das immunkompetente Rattenmodell eine wertvolle Ergänzung der Modellpalette dar.

Die zweite Stufe der Arbeit umfaßte die **präklinische Evaluierung von neuen, antiangiogenen Therapiestrategien** für das Pankreaskarzinom im orthotopen Tiermodell. Daß für die durchgeführten Therapiestudien bislang ausschließlich das Nacktmausmodell zum Einsatz kam, hat ausschließlich einen praktischen Grund: die zu testenden Substanzen standen jeweils nur in kleinen Mengen zur Verfügung, die für eine systematische Evaluierung im Rattenmodell nicht ausgereicht hätten.

Die präklinische Evaluierung der verschiedenen antiangiogenen Substanzen zeigte, was mittlerweile auch in ersten klinischen Studien beschrieben worden ist: die Monotherapie mit diesen Substanzen kann zwar im klinisch relevanten orthotopen Tiermodell die Tumorprogression verzögern, eine komplette

Inhibierung des Tumorwachstums ist jedoch selbst nach prophylaktischer, frühzeitiger Applikation nicht möglich. Die Mechanismen der Tumorprogression sind offensichtlich zu komplex, als daß durch die Ausschaltung von einzelnen Faktoren eine Heilung erreicht werden könnte. Die eingesetzten antiangiogenen Substanzen zeigten ähnliche therapeutische Potentiale, wobei diese in der Regel bei besser differenzierten Tumoren höher waren. Kombinationstherapien waren unterschiedlich wirksam: die Kombination von zytostatischen Substanzen wie VEGF-Antikörpern und Matrixmetalloproteinase-Inhibitoren, welche mehr das Tumorumfeld als die Tumorzellen selbst beeinflussen, war wenig additiv. Vielversprechender für die Zukunft sind Kombinationen aus Angiogenesehemmern und bereits klinisch eingesetzten Zytostatika wie Gemcitabine.

5.2 Ausblick

Ausgehend von den durchgeführten Untersuchungen sind eine Reihe von weiteren Fragestellungen zu evaluieren:

- Optimierung von neuen Kombinationstherapien: die durchgeführten Untersuchungen und Ergebnisse anderer Autoren haben gezeigt, daß die optimale Dosierung von Angiogenesehemmern häufig nicht der maximal möglichen Dosierung entspricht [230]. Hier sind weitere präklinische Untersuchungen erforderlich.
- Evaluierung von metronomischen Chemotherapien [231, 232] für das Pankreaskarzinom: hierunter versteht man den (oralen) Einsatz von Chemotherapeutika, welche kontinuierlich, aber in subtherapeutischen Dosen appliziert die Tumorangio-genese inhibieren sollen, ohne direkt zytotoxisch auf Tumorzellen zu wirken.
- Weiterführung von präklinischen Studien mit erfolgsversprechenden Substanzen: das Naphthyl-Harnstoff-Derivat Suramin hat im Tiermodell

bereits als Monotherapie beachtliche Effekte gezeigt. Problematisch für den humanen Einsatz sind die potentiellen Nebenwirkungen der Substanz. Neue Untersuchungen an anderen Tumoren zeigen, daß man durch die Kombination von Suramin mit Zytostatika zum einen signifikante Effekte auf das Tumorwachstum erreichen kann, zum anderen mit deutlich niedrigeren Suramin-Dosierungen auskommt [233]. Dieser Ansatz soll auch für das Pankreaskarzinom evaluiert werden. Nach der durchgeführten Studie zum Targeting von Tumor-Endothelzellen mit einem Diphtherie-Toxin-VEGF-Fusionsprotein steht nun ein Konstrukt zur Verfügung, daß noch selektiver auf die Tumolvaskularisierung wirken soll: mit diesem Shiga-like-Toxin-VEGF-Fusionsprotein [131, 234] sind bereits erste Pilotversuche erfolgt.

- Neben der palliativen Therapiesituation mit manifester Tumorkrankheit, die in den bisherigen Therapiestudien simuliert wurde, besteht im klinischen Alltag weiterhin das Problem einer effektiven adjuvanten Therapie für Patienten mit scheinbar kurativ resezierten Pankreaskarzinomen, die aber bislang fast alle - manchmal erst nach Jahren - an einem Tumorrezidiv oder einer Fernmetastasierung versterben. Unsere Arbeitsgruppe hat mittlerweile Tiermodelle entwickelt, die eine Simulation der adjuvanten Therapiesituation erlauben: sowohl im Nacktmaus- [235], als auch im immunkompetenten Rattenmodell [236] kann eine komplette, scheinbar kurative Resektion des Primärtumors erfolgen, bevor eine Metastasierung vorliegt. Ähnlich wie bei der humanen Erkrankung, kommt es dennoch in der Mehrzahl der Versuchstiere zu einem Tumorrezidiv bzw. einer Fernmetastasierung. Diese Modelle eignen sich somit, neue adjuvante Therapien für das duktales Pankreaskarzinom systematisch zu evaluieren.