

1 Einleitung und Problemstellung

Weltweit sind 6,2 % aller Malignome beim Mann und 2,6 % bei der Frau hepatozelluläre Karzinome (HCC). Die Inzidenz schwankt abhängig von der geographischen Region:

Während in Nordamerika und Europa nur 1-2 HCC/100.000 Einwohner und Jahr auftreten, findet man im Vergleich dazu 50-150/100.000 Einwohner und Jahr in Afrika und Südostasien.

Die Inzidenz stieg während der letzten Jahrzehnte auch in westlichen Ländern deutlich an.

Neben der chronischen Virushepatitis B, C und D, hereditären Lebererkrankungen (Hämochromatose, α -1-Antitrypsin-Mangel u.a.) und chemischen Karzinogenen (Aflatoxin B1 u.a.) ist in westlichen Ländern die alkoholinduzierte chronische Hepatopathie die häufigste HCC-Ursache.

Für die klinische Praxis gilt, dass jeder Patient mit einer chronischen Hepatopathie bzw. einer Leberzirrhose ein erhöhtes HCC-Risiko hat. Die Höhe des Risikos korreliert mit 3 Faktoren: Ätiologie, Dauer und Aktivität der Hepatopathie. Das höchste HCC-Risiko haben Zirrhosepatienten mit einer chronischen Hepatitis C, einer chronischen Hepatitis B, einer Hämochromatose und Patienten mit einer alkoholinduzierten Leberzirrhose.

Das hepatozelluläre Karzinom ist klinisch ein hochmaligner Tumor mit rascher Progredienz und limitierten therapeutischen Möglichkeiten. Wegen der frühen Ausbreitung in die intrahepatischen Venen ist die Prognose bislang extrem schlecht.

Neben der chirurgischen Resektion des HCCs steht die Lebertransplantation in hoch selektionierten Fällen als ein potenziell kuratives Therapieverfahren zur Verfügung. Aufgrund des zum Diagnosezeitpunkt häufig fortgeschrittenen Tumorstadiums bei meist gleichzeitig vorliegender Leberinsuffizienz bei Leberzirrhose sind operative Verfahren jedoch nur in weniger als 20 % möglich. In allen anderen Fällen wird palliativ behandelt.

Die systemische Chemotherapie und die Strahlentherapie der Tumoren zeigen ebenfalls nur unbefriedigende Ergebnisse. Die Toxizität chemotherapeutischer Substanzen bedingt eine Dosisbegrenzung, so dass bei systemischer Chemotherapie eine Steigerung der therapeutischen Effektivität nur durch Kombination verschiedener Zytostatika unterschiedlicher Toxizitätsprofile oder durch biochemische Modulation der Substanzen erreicht werden kann [103-105]. Bei 40 % der Patienten mit nicht resektablen Lebertumoren, kann eine palliative lokoregionäre Chemotherapie durchgeführt werden [68].

Bei der systemischen Applikation kommt es zur Verteilung des Zytostatikums im gesamten Körper und nur ein Bruchteil der verabreichten Dosis erreicht den Tumor. Durch die lokoregionäre Gabe der Substanz wird der Tumor einer wesentlich höheren Wirkstoffkonzentration ausgesetzt.

Die Leber ist, bedingt durch ihre doppelte Blutversorgung und durch anatomische und physiologische Besonderheiten, für eine lokale Zytostatikaexposition besonders geeignet [106].

Da die Blutversorgung von Lebertumoren zu 80 % über die A. hepatica erfolgt, das normale Leberparenchym hingegen überwiegend portalvenös versorgt wird [107], wird bei intraarterieller Behandlung der Tumor selektiv erreicht [109]. Der entscheidende Vorteil ergibt sich aus der Steigerung der lokalen Zytostatikakonzentration ohne wesentlichen Anstieg der systemischen Toxizität [110].

Durch Reduktion der regionalen Flussrate kann aufgrund pharmakokinetischer Besonderheiten der regionale Vorteil der Therapie erhöht werden [111,109].

Die intraarterielle Anwendung embolisierende Substanzen in der Tumorthherapie ist von Goldstein et al. (1976) und Wallace et al. (1976) mit dem Ziel, ischämische Läsionen im Tumorgewebe zu erzeugen, weiterentwickelt worden. Durch Kombination von temporärer Ischämie und lokaler Zytostatikaapplikation sollte eine Wirkungsverstärkung erreicht werden [113]. Die sequentielle Gabe des Zytostatikums nach Embolisation verhindert eine erhöhte Anreicherung des Therapeutikums. Die synchrone Gabe von Embolisat und Zytostatikums führte zur einer deutlich erhöhten Anreicherung im Tumor [115,47].

Eine entscheidende Aufgabe besteht daher in der Entwicklung neuer Applikationsformen für Chemotherapeutika, die eine selektive maximale Steigerung der Wirkstoffkonzentration im Tumorgewebe über einen möglichst langen Zeitraum unter Vermeidung unverträglicher hoher systemischer Nebenwirkungen gewährleisten [116]. Seit längerem werden Liposomen (Drug Carrier) zur Erhöhung der Therapieeffizienz eingesetzt. Sie sind, bedingt durch ihren zellmembranähnlichen Aufbau und die daraus resultierende Verträglichkeit und ihr Penetrationsvermögen, besonders geeignet [76,117]. Die Umgehung der Phagozytose durch oberflächlich modifizierte Stealth® -Liposomen [118] und ihre selektive Anreicherung in tumorösen Geweben [119] hat zur intensiven Forschung in neuer Zeit geführt.

Eine vielversprechende Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit nicht resektablen oder multifokalen Tumoren stellen die lokalen Ablationsverfahren dar:

PEI (perkutane Ethanolinstillation) wird eingesetzt bei inoperablen HCCs in der Zirrhose, wenn Tumoranzahl < 3 und Tumordurchmesser < 3 cm ist. Hierbei wird unter Ultraschallkontrolle Alkohol mit Hilfe spezieller Injektionsnadeln in den HCC-Knoten eingebracht und damit eine Koagulationsnekrose und chemisch induzierte Thrombose der kleinen Tumorgefäße herbeigeführt. Diese Technik ist einfach, kostengünstig und wiederholt ambulant durchführbar.

LITT (Laser- induzierte Thermotherapie), die hochenergetische Lasertherapie basiert auf der thermischen Zerstörung (Photokoagulation) des die Sonde umgebenden Gewebes.

LITT- Sonden sind sehr gut sonographisch platzierbar und kontrollierbar, jedoch sehr teuer.

Kryotherapie wird bei Tumoren < 5 cm meist intraoperativ verwendet, sie kann die Resektion oder die PEI ergänzen, aber nicht ersetzen. Die Hauptindikation besteht in der Therapiekompletierung von R1/2-resezierten Tumoren.

Die Tumormasse wird über Sonden, die durch flüssigen Stickstoff (-197°C) gekühlt werden,

”schockgefroren”. Um die Kühlsonde entwickelt sich ein “Eisball”, der rasch auf -35°C abgekühlt werden muss, damit eine komplette Tumornekrose stattfindet.

In der vorliegenden Arbeit werden 2 Systeme vereint: die Chemoembolisation und der Einsatz eines 2. Drug Carriers, die SUV-Liposomen. Dieses System haben wir Drug-Carrier-Embolization-System genannt (DCES). Das DCES stellt eine Kombination der regionalen Chemoembolisation und des Drug Targetings durch die lokoregionäre Anwendung eines kombinierten Liposomensystems dar. Dadurch wird versucht, bei möglichst geringer systemischer Belastung, im Tumor eine hohe Wirkstoffkonzentration zu erreichen.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur weiteren Erforschung der Therapie mit liposomal verkapselten Zytostatika leisten.

Es gibt bis jetzt noch keine pharmakokinetischen Untersuchungen über die lokoregionäre Applikation von SUV- Liposomen in Kombination mit Taxol®.

An einem standardisierten tierexperimentellen Lebertumormodell wurden Untersuchungen zur Antitumorwirkung von Taxol® in Abhängigkeit von der Applikationsweise durchgeführt. Es wurden verschiedene Applikationsvarianten untersucht:

- a) venös (Schwanzvene)
- b) arteriell (A. hepatica)
- c) arterielle Chemoembolisation (A. hepatica)

Der Effekt der verschiedenen Applikationsformen wurde durch Messung der β -Strahlung des radioaktiv markierten bzw. in den Gewebeproben vorhandenen Paclitaxels im Tri- Carb 2100 TR , auch β - Counter genannt, kontrolliert.

Das Beobachtungsintervall wurde variiert und zu den Zeitpunkten 5, 15, 30, 60, 90 min. und 2, 4, 24 h und 3 Tage erfasst.

Folgende Fragen sollten dabei beantwortet werden:

- A)** Verbessern Liposomen als Drug Carrier das Tumortargeting in der systemischen Therapie?
- B)** Verbessert die lokoregionäre Therapie das Tumortargeting gegenüber der systemischen Therapie?
- C)** Verbessern Stärkemikrosphären das Tumortargeting in der lokoregionären Therapie?
- D)** Welchen Einfluss haben SUV- Liposomen auf das Tumortargeting in der lokoregionären Therapie?
- E)** Welchen Einfluss haben die Kombination von 2 Drug Carriern (Stärkemikrosphären + Liposomen) auf das Tumortargeting in der lokoregionären Therapie?

Im einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- 1) Wie verhält sich die Pharmakokinetik von Taxol® bei systemischer und lokoregionärer Therapie?
- 2) Welchen Effekt haben Stärkemikrosphären (DSM) auf die Pharmakokinetik von Taxol® in der systemischen und lokoregionären Therapie?
- 3) Welchen Effekt hat die liposomale Verkapselung von Taxol® in der systemischen und lokoregionären Therapie?
- 4) Welche Vorteile in der Pharmakokinetik hat die liposomale Verkapselung in der lokoregionären Therapie?