

1 Einleitung und Problemstellung

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken jährlich 53000 Menschen an kolorektalen Karzinomen (BOESE-LANDGRAF, 1998). In jedem zweiten Fall entwickeln sich Lebermetastasen (MERCADO et al., 1997). Bereits zum Zeitpunkt der Resektion des Primärtumors weisen 15 - 20 % der Patienten synchrone Lebermetastasen auf (HOHENBERGER et al., 1988b). Der Großteil entsteht durch metachrone Metastasierung. Vorkommen und Ausdehnung der hepatischen und extrahepatischen Metastasierung bestimmen entscheidend die Überlebenschancen (KEMENY et al., 1989; LUNA-PEREZ et al., 1998). Die Todesursache ist oft Lebersversagen durch extensive Tumordinfiltration, die vom verbleibenden intakten Leberparenchym nicht mehr kompensierbar ist. Die besten Heilungschancen bestehen bei Erkennung des Primärtumors in einem frühen Stadium und unilobulärem Befall der Leber mit maximal drei Metastasen ohne bestehende extrahepatische Aussaat (BOESE-LANDGRAF, 1998). Leider wird die Diagnose meistens in fortgeschrittenen Fällen gestellt.

Die einzig kurative Therapie bei Lebermetastasen ist die radikale chirurgische Entfernung. Eine Resektion ist aber nur bei 10 % der Patienten möglich (HOHENBERGER et al., 1988b; MERCADO et al., 1997, LUNA-PEREZ et al., 1998). In allen anderen Fällen wird palliativ behandelt. Für nichtresektable primäre und sekundäre Lebertumoren stellt die Chemotherapie das Mittel der Wahl dar (VENOOK et al., 1990; FARMER et al., 1994). 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 (SPIEGELMANN et al., 1980; GOLDBERG et al., 1988; KEMENY, 1992).

Da Tumorgewebe dosisabhängig auf Zytostatika ansprechen (COLLINS, 1984), stellt die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve einer Therapievariante einen entscheidenden prognostischen Parameter für das Ansprechen von Tumoren auf eine Therapie dar (AIGNER, 1987). Bei 40 % der Patienten mit nicht resektablen Lebermetastasen kann eine palliative lokoregionäre Chemotherapie durchgeführt werden (BERGER et al., 1993). In der Behandlung inoperabler Lebermetastasen ist sie eine echte Alternative zu anderen palliativen Therapieformen (GYVES, 1985; HOHENBERGER et al., 1988a). Im Gegensatz zur systemischen Applikation, bei der sich die Substanz im gesamten Körper verteilt und nur ein Bruchteil der verabreichten Dosis den Tumor erreicht, wird der Tumor durch lokoregionäre Gabe in das tumortragende Organ einer wesentlich höheren Wirkstoffkonzentration ausgesetzt.

Die Leber ist, bedingt durch ihre doppelte Blutversorgung und anatomische, physiologische Besonderheiten, für eine lokale Zytostatikaexposition besonders geeignet (PETREK et al., 1979). Da die Blutversorgung von Lebertumoren zu 80 % über die A. hepatica erfolgt, das normale Leberparenchym hingegen überwiegend portalvenös versorgt wird (RAPPAPORT, 1981; WITZLEB, 1983), wird bei intraarterieller Behandlung der Tumor selektiv erreicht

Einleitung

(HAKANSSON et al., 1990). Der entscheidende Vorteil ergibt sich aus der Steigerung der lokalen Zytostatikakonzentration ohne wesentlichen Anstieg der systemischen Toxizität (HOTTENROTT et al., 1995). Die hohe Perfusionsrate verhindert aber einen nachhaltigen Erfolg. Durch Reduktion der regionalen Flußrate kann aufgrund pharmakokinetischer Besonderheiten der regionale Vorteil der Therapie erhöht werden (WALLACE et al., 1976; HAKANSSON et al., 1990).

Die intraarterielle Anwendung embolisierender 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. Die Idee einer Wirkungsverstärkung durch Kombination von temporärer Ischämie und lokaler Zytostatikaapplikation führte zum Konzept der Chemoembolisation (HOTTENROTT et al., 1987; VENOOK et al., 1990; BERGER et al., 1993). Durch die hohen technischen Anforderungen und den Mangel an geeigneten Embolisaten (EIBL EIBESFELD, 1992; SCHLAG, 1992) hat sie lange Zeit keine klinische Bedeutung für die Behandlung sekundärer Lebermalignome erlangt. Die sequentielle Gabe des Zytostatikums nach Embolisation verhindert eine erhöhte Anreicherung des Therapeutikums. Durch synchrone Zufuhr von Embolisat und Pharmakon konnte eine deutlich vermehrte Konzentration im Tumor erreicht werden (CIVALLERI et al., 1991; RAOUL et al., 1992). LORELIUS et al. (1984) unterstrichen die veränderte Pharmakokinetik einer solchen Therapie. Hinsichtlich der Auswirkungen der Embolisation existieren aber kontroverse Hypothesen. Bis heute ist unklar, ob der zusätzliche ischämische Effekt der Embolisation oder die dadurch bedingte Erhöhung der Zytostatikakonzentration bzw. Verlängerung der Kontaktzeit zwischen Pharmakon und Tumor der entscheidende Wirkmechanismus der Chemoembolisation ist.

Trotz gesteigerter Ansprechraten sind die gegenwärtig verfügbaren Therapiekonzepte von Lebermetastasen unbefriedigend, da sie keinen entscheidenden Überlebensvorteil für die Patienten bringen. Ein Vergleich verschiedener Studien zeigte, daß bei 663 Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom, die mit 22 unterschiedlichen Therapieschemata behandelt wurden, nur 7 Heilungen erzielt werden konnten (ABBRUZZESE et al., 1989).

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 unverträglich hoher systemischer Nebenwirkungen gewährleisten (ENSMINGER; 1989).

Ein vielversprechender Ansatz zur Erhöhung der Therapieeffizienz stellt der Einsatz von Drug Carriern dar. Liposomen sind, bedingt durch ihren zellmembranähnlichen Aufbau und die daraus resultierende Verträglichkeit und ihr Penetrationsvermögen, besonders geeignet (WU et al., 1993; YUAN et al., 1994). Die extensive Aufnahme und ihr Abbau in den Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) haben ihren klinischen Einsatz lange Zeit begrenzt (ALLEN et al., 1989). Die Umgehung der Phagozytose durch oberflächenmodifizierte Stealth®-Liposomen (HUANG et al. 1992) und ihre selektive Anreicherung in tumorösen Geweben

Einleitung

(PAPAHADJOPOULOS et al., 1991) hat zu intensiven Forschungen in neuerer Zeit geführt. Neben anderen Tumoren konnte tierexperimentell auch eine Steigerung der Effektivität in der Behandlung kolorektaler Tumore erreicht werden (MAZUMDER, 1981; HUANG et al., 1992). Es zeigte sich, daß die Liposomenformulierung individuell dem entsprechenden Einsatz angepaßt werden muß (ALLEN et al., 1989; JIZOMOTO et al., 1989; YUAN et al., 1994). Dabei sind Fragen nach dem geeigneten liposomalen Konstrukt, geeigneter Zytostatika und einer möglichen Therapiewiederholung weiter offen.

Die vorliegende Arbeit soll durch Beantwortung einiger wesentlicher noch ungeklärter Fragen einen Beitrag zur weiteren Erforschung der Therapie mit liposomal verkapselten Zytostatika leisten. Als neuer therapeutischer Ansatz wird in dieser Studie erstmalig die lokoregionäre Applikation von liposomal verkapseltem Zytostatikum mit der passageren Embolisation als neue Variante der Chemoembolisation kombiniert, um die Effizienz in der Behandlung von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome zu erhöhen.

An einem standardisierten tierexperimentellen Lebertumormodell wurden im Langzeitversuch Untersuchungen zur Antitumorwirkung von 5-Fluorourazil in Abhängigkeit von der Applikationsweise durchgeführt.

Dabei sollten folgende Fragen geklärt werden:

1. Gibt es Interaktionen zwischen den Teilen des Konstruktes?
2. Gibt es eine Korrelation zwischen den pharmakokinetischen Daten der Vorversuche und einem therapeutischen Erfolg? Läßt sich eine Tumorreduktion erreichen und wie lange hält sie an? Ergibt sich ein Überlebensvorteil für die liposomal behandelten Tiere?
3. Ist aufgrund der erhaltenen Ergebnisse ein Vorschlag für ein klinisches Protokoll Phase I/II gerechtfertigt?