

2 Grundlagen

2.1 Kolorektale Karzinome

2.1.1 Epidemiologie und Pathogenese

Das kolorektale Karzinom, gehört zu den Malignomen mit der höchsten Erkrankungshäufigkeit pro Jahr in Deutschland. Während es früher bevorzugt im höheren Lebensalter zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr auftrat, zeigt es sich zunehmend bei unter Fünfzigjährigen. Etwa 10 % der kolorektalen Karzinome sind hereditär bedingt, 5 % entwickeln sich nach entzündlichen Darmerkrankungen, die Mehrzahl von 80 - 85 % entsteht hingegen sporadisch durch eine Adenom-Karzinom-Sequenz (BOESE-LANDGRAF, 1998).

Die Ernährung spielt bei der Entstehung von kolorektalen Karzinomen eine große Rolle. Fettreiche, ballaststoffarme Nahrung mit einem niedrigen Anteil an Getreidefasern, Pektinen sowie gelb-grünem Gemüse als auch eine geringe Kalziumzufuhr begünstigen die Entstehung kolorektaler Karzinome. Regelmäßiger Alkoholkonsum, insbesondere Bier, führt zur Proliferation der Mukosazellen und begünstigt die Entstehung von Rektumkarzinomen (SCHOTTENFELD, 1992). Hormonelle Faktoren, wie Kinderlosigkeit, späte erste Geburt, frühe Menopause und Adipositas erhöhen das Risiko, an überwiegend proximalen Kolonkarzinomen zu erkranken (FRANCESCHI et al., 1991). Des Weiteren sind Risikogruppen für die Entstehung von kolorektalen Karzinomen bekannt (WINAWER, 1991; SCHOTTENFELD, 1992). Regelmäßige körperliche Betätigung verringert das Erkrankungsrisiko durch Förderung der intestinalen Motilität (SCHOTTENFELD, 1992).

Als karzinogener Mechanismus wird eine somatische Mutation durch chemische Substanzen oder genotoxische Faktoren angesehen. Anhand molekulargenetischer Untersuchungsergebnisse haben FEARON et al. (1990) ein Modell der Kolorektalkarzinogenese entwickelt. Dabei entsteht aus dem normalen Kolonepithel durch Verlust des APC-Gens eine Epithelhyperproliferation. Gestörte Methylierungsvorgänge der DNA führen zur Ausbildung eines frühen Adenoms. Durch Aktivierung zellulärer Onkogene und den Verlust von Tumorsuppressorgenen, wie z. B. die Deletion des p53-Gens auf dem kurzen Arm des Chromosoms 17 und dem DCC-Gen (deleted in colorectal cancer) auf dem langen Arm des Chromosoms 18, entwickelt sich über mehrere Zwischenstufen ein Karzinom.

2.1.2 Diagnostik

Als Screening werden ab dem 40. Lebensjahr jährlich der Test auf okkultes Blut im Stuhl und alle fünf Jahre eine Sigmoidoskopie, die das Sterberisiko um 60 bis 70 % senken kann, empfohlen (SELBY et al., 1992). Risikopatienten sollten regelmäßig untersucht und gegebenenfalls präventiv behandelt werden (WINAWER, 1991).

Ist der Test auf okkultes Blut im Stuhl positiv, wird eine Koloskopie mit Biopsie zur Diagnose von Dysplasien bzw. ein Doppelkontrasteinlauf zur weiteren Abklärung durchgeführt. Die

präoperative Diagnostik, Sonographie, Endosonographie und Computertomographie dienen der klinischen Stadieneinteilung und dem Ausschluß von Fernmetastasen (SELBY et al., 1992).

Risikogruppen für die Entstehung von Dickdarmkarzinomen

(modifiziert nach WINAWER, 1991)

- Familiär
 - Polyposis-Syndrom
 - Familiäre adenomatöse Polyposis
 - GARDNER-Syndrom
 - TURCOT-Syndrom
 - OLDFIELD-Syndrom
 - Juvenile Polyposis
- Hereditäres Nichtpolypöses kolorektales Tumorsyndrom
- MUIR-TORRE-Syndrom
- Chronisch
 - entzündliche Darmerkrankungen
 - chronische Colitis ulcerosa
 - chronische Colitis granulomatosa
- Familienanamnese
 - kolorektales Karzinom
 - kolorektales Adenom
- Eigenanamnese
 - kolorektales Karzinom
 - kolorektales Adenom
 - Mammakarzinom
 - Strahlentherapie des Beckens

2.1.3 Prognose

Wird das kolorektale Karzinom im Frühstadium erkannt, bestehen gute Heilungschancen. Leider werden die meisten Karzinome erst spät entdeckt. Im Stadium I UICC (Unio Internationalis Contra Cancrum) liegen die 5-Jahresüberlebenszeiten für Kolonkarzinome bei 82 - 98 % und für Rektumkarzinome bei 88 - 93 %. Im Stadium III sinken sie auf 26 - 56 % für Kolonkarzinome und 29 - 41 % für Rektumkarzinome (SCHLAG, 1998). Die klassischen Indikatoren der Prognose für das Lokalrezidiv und eine metachrone Metastasierung sind die Ausdehnung des Tumors in der Darmwand, der Lymphknotenbefall bzw. eine Lymphgefäßkarzinose (HERMANEK et al., 1994; 1996). Die häufigsten Rezidive sind beim Rektumkarzinom das Lokalrezidiv, beim Kolonkarzinom die Lebermetastasierung und die Peritonealkarzinose (SCHLAG, 1998).

Die Prognose bei kolorektalen Lebermetastasen wird entscheidend durch die Art und Ausdehnung des Leberbefalls sowie die Leberfunktion bestimmt. Bei pathologischen Werten

der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins ist die Prognose signifikant schlechter (LAHR et al., 1983).

2.1.4 Therapie des kolorektalen Karzinoms

Die pathomorphologische Klassifikation in Tumorstadien ermöglicht eine stadienadaptierte Therapieoptimierung. Die effektivste Behandlungsmethode liegt in der radikalen Resektion des tumortragenden Darmabschnittes und der dazugehörigen Lymphknoten. In etwa 10 % der Fälle ist, bedingt durch eine Tumordinfiltration in benachbarte Organe, ein multiviszeraler Eingriff notwendig (STEELE et al., 1989). Durch alleinige operative Standardtherapie ist im Stadium I der UICC bei 90 %, in Stadium II bei 70 - 80 % und im Stadium III bei 40 - 50 % mit einem 5-Jahresüberleben zu rechnen (DEANS et al., 1992). Echte Heilungen sind aber selten (van OOIJEN et al., 1992). Um eine intraoperative Tumorzellverschleppung zu verhindern, wird der Tumor bei der Darmmobilisation mit einem Tuch abgedeckt und der zu rezidierende Darmabschnitt kranial und kaudal unterbunden. Zur Senkung des Lokalrezidivrisikos wird die No-Touch-Isolation-Technique nach TURNBULL angewandt, bei der zuerst die Vene und dann die Arterie zentral ligiert wird, um anschließend das gesamte Lymphabflußgebiet zusammen mit dem rezidierten Darm zu entfernen (TURNBULL et al., 1967). Die Resektion von Lokalrezidiven bringt bei weniger als 10 % der Patienten eine langfristige Remission. Die Tumornachsorge bei kurativ operierten Patienten muß individuell entsprechend dem Rezidivrisiko durchgeführt werden. In den ersten zwei Jahren sind regelmäßig endoskopische, endosonographische bzw. computertomographische Kontrolluntersuchungen notwendig, da bei rechtzeitig erkannten Rezidiven eine erneute Therapiechance besteht (GAZZANIGA et al., 1995; HERFARTH et al., 1995).

Die Bedeutung der Strahlentherapie liegt in der adjuvanten prä- oder postoperativen Bestrahlung des Rektumkarzinoms, in der additiven Anwendung bei nicht vollständig rezidierten Rektumtumoren und zur palliativen Schmerzreduktion. Durch Radiotherapie kann das Risiko des Lokalrezidivs um 25 - 50 % gesenkt werden (MARKS et al., 1991). DOUGLASS et al. (1988) fanden bei einer Kombinations-Chemo-Radiotherapie nach kurativer Resektion von Rektumkarzinomen einen Anstieg der Gesamtüberlebenszeit von 15 % in 10 Jahren gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe.

Die geringe Zellproliferationsrate, Tumorheterogenität und beträchtliche Medikamentenresistenz sind für die geringe Chemotherapiesensitivität kolorektaler Karzinome verantwortlich (SATTA et al., 1992), weshalb die Chemotherapie adjuvant oder palliativ angewendet wird. Medikamente mit nachgewiesener Wirkung beim kolorektalen Karzinom sind das 5-Fluorourazil (5-FU), Mitomycin C und die Nitrosoharnstoffderivate (QUEISSER et al., 1981). Die wichtigste Substanz ist das 5-FU, das in zahlreichen Therapieschemata und Kombinationen angewandt wird (ANSFIELD et al., 1979; ABAD et al., 1991; BRUCKNER et al., 1991). Klinische Bedeutung hat die Modulation der biochemischen Wirkung des 5-FU

durch Folinsäure, Methotrexat oder Phosphonacetyl-L-Aspartat sowie die Kombination mit Interferon und Levamisol erlangt (MARKS et al., 1991; HILGENFELD et al. 1996; RECCHIA et al., 1996).

Nach Empfehlungen des National Institute of Health der USA sollten Rektumkarzinompatienten im Stadium II und III adjuvant zur Chemotherapie (5-Fluorourazil-Monotherapie oder Kombination 5-Fluorourazil plus Folinsäure bzw. Levamisol) eine Radiotherapie des Beckens mit 45 bis 55 Sv erhalten. Kolonkarzinome im Stadium III sind mit 5-Fluorourazil plus Levamisol zu behandeln. Das Stadium II bleibt klinischen Studien vorbehalten, da die bisherigen Therapiekonzepte nicht befriedigen (METZGER, 1991). In neueren Studien wird die Kombination von 5-FU und Oxaliplatin sowie der Einsatz des Topoisomerasehemmers Irinotecan geprüft (HILGENFELD et al., 1996; GOLDBERG, 1998).

2.2 Therapiekonzepte kolorektaler Lebermetastasen

2.2.1 Spontanverlauf von Lebermetastasen

Um den Erfolg moderner Therapiekonzepte einschätzen zu können, werden sie mit dem Spontanverlauf unbehandelter Lebermetastasen verglichen (RAUTE et al., 1983). Ohne Behandlung betragen die durchschnittlichen 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten 71, 18 und 3 % (SCHLAG, 1998). Die Lebenserwartung der Patienten hängt dabei entscheidend vom Ausmaß der Metastasierung ab (WOOD et al., 1976; BLUMGART et al., 1982). Neben der hepatischen Tumorausdehnung sind konstitutionelle Faktoren, das Vorhandensein des Primärtumors, ein Lymphknotenbefall, das Vorliegen extrahepatischer Metastasen sowie die Entwicklung einer Leberzirrhose entscheidende Parameter für die Variationsbreite der berichteten Überlebenszeiten (JAFFE et al., 1968; BENMARK et al., 1970; BADEN et al., 1975; WOOD et al., 1976; WAGNER et al., 1984; WOOD, 1984; TAYLOR, 1985; PALMER et al., 1989; WERELDSMA et al., 1990; PETTAVEL et al., 1993; WEIGAND, 1993; WOLMARK et al., 1994.)

2.2.2 Resektion von Lebermetastasen

Für eine Leberresektion kommen nur 5 bis 30 % der Patienten mit Lebermetastasen in Betracht (HOHENBERGER et al., 1988b). Durch das bessere Verständnis der Leberanatomie und Tumorbiologie, den frühzeitigen Einsatz hochsensitiver bildgebender Verfahren, standardisierte Operationstechniken sowie die Weiterentwicklung adjuvanter und palliativer Therapieverfahren sind in den letzten 20 Jahren mit zunehmender Häufigkeit Leberresektionen bei Karzinommetastasen durchgeführt worden (SCHLAG, 1998).

Die Resektion ist die einzig kurative Maßnahme und bietet bei isoliertem Leberbefall die Chance auf vollständige Heilung (IMATSUKI et al., 1983; RAUTE et al., 1983; HÄRING et al., 1987). Voraussetzung sind die radikale Operabilität des Primärtumors unter Ausschluß

eines lokalen Tumorrezidivs. Die Operationsindikation wird heute bei Anwendung multimodaler Therapiekonzepte auch bei bilobulärem Befall mit mehr als 5 Metastasen gestellt (KAWASAKI et al., 1994; HASUIKE et al., 1997). Von einigen Autoren wird sogar das Vorliegen extrahepatischer Metastasen nicht mehr grundsätzlich als Kontraindikation gesehen (ROTHMUND et al., 1986; RINGE et al., 1987; SCHLAG et al., 1996; MERCADO et al., 1997). Einen eindeutigen Nutzen haben aber nur die Patienten mit weniger als drei unter 5 cm großen Metastasen, die auf einen Leberlappen beschränkt sind (FORSTER et al., 1981; RAUTE et al., 1983; HÄRING et al., 1987). Die chirurgischen Verfahren Segmentresektion, atypische Segmentresektion und Hemihepatektomie werden durch Größe, Anzahl und Lokalisation der Herde bestimmt. Bei der Entfernung des betroffenen Leberabschnitts genügt es, die Geschwulst mit einem geschlossenen Parenchymmantel von 10 mm Dicke zu entfernen. Großzügigere Exzisionen brachten keine Vorteile hinsichtlich der Überlebenszeit (FORSTER et al., 1981; BOESE-LANDGRAF et al., 1991; SCHLAG et al., 1996). Dank der Entwicklung neuartiger Verfahren wie die intraoperative Sonographie, Ultraschalldissektion, Infrarot-koagulation oder Fibrinklebung konnte die Letalität bei Leberresektionen auf unter 10 % gesenkt werden. Die postoperative Komplikationsrate liegt heute bei 15 - 30 % (ESSER, 1990). Die Ergebnisse der Leberresektion bei kolorektalen Lebermetastasen werden durch das Auftreten von Rezidivmetastasen bestimmt, die bei 2/3 der Patienten vorkommen und zu 50 % ausschließlich in der Leber lokalisiert sind. In Einzelfällen wird erneut rezidiert (GAZZANIGA et al., 1995; HERFARTH et al., 1995; SCHLAG, 1998). Eine simultane extrahepatische Metastasierung findet in bis zu 37 % der Fälle statt. Nach Metastasenresektion überlebten 80 % das erste und 45 % das dritte Jahr. 30 % der Patienten lebten länger als 5 Jahre (SCHLAG, 1998).

Bei disseminiertem Befall oder ungünstiger zentraler Lage ist eine chirurgische Resektion unmöglich. An wenigen Zentren wird dann die Hepatektomie mit orthotoper Lebertransplantation erwogen, wobei noch keine einheitlichen Kriterien für die Indikation existieren (RINGE et al., 1987).

2.2.3 Systemische Chemotherapie

Die systemische Chemotherapie brachte bisher keine ermutigenden Ergebnisse. Jahrzehntlang wurde 5-FU als Monotherapie eingesetzt. Die Ansprechraten liegen bei 10 bis 20 % bei einer Remissionsdauer von 3 - 6 Monaten (BOCCARDO et al., 1983). In klinischen und experimentellen Studien konnten die Ergebnisse durch intravenöse Infusionstherapie bei zum Teil verminderter Toxizität geringfügig verbessert werden (SEIFERT et al., 1975; MALET MARTINO et al., 1986; LOKICH et al., 1989). Die größten Erfahrungen liegen mit dem Therapieschema nach MACHOVER vor (MACHOVER et al., 1982; 1986). Höhere Remissionsraten nach Dosissteigerung führten zu einer unakzeptablen toxischen Belastung ohne Überlebensvorteil für den Patienten (HAHN et al., 1975; O'DWYER et al., 1987).

Kombinationen von 5-FU mit anderen Zytostatika haben keine wesentliche Verbesserung gegenüber der Monotherapie erbracht (LAVIN et al., 1980; HERFARTH et al., 1995). Eine Steigerung der Ansprechrate wurde durch Kombination von 5-FU mit Folinsäure (Leucovorin®) und Alpha-Interferon erzielt (SCHMOLL et al., 1992).

Angesichts der relativ geringen Ansprechraten und dem unwesentlichen Überlebensvorteil bei zum Teil erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten stellt die systemische Chemotherapie keine vertretbare Therapieoption dar.

2.2.4 Regionale Chemotherapie

2.2.4.1 Historie

Schon vor 48 Jahren wurde der Versuch einer regionalen Chemotherapie durch perkutane transfemorale Katheterisierung der Leberarterie (BIERMANN et al., 1951), später durch chirurgische Platzierung des Katheters unternommen (SULLIVAN et al., 1964). Zur selben Zeit behandelten WATKINS et al. (1970) Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren ambulant durch eine kontinuierliche arterielle Chemotherapie mit externem Dauerkatheter und externer chronometrischer Pumpe. Die kontinuierliche intravenöse Heparintherapie mittels eines internen Dauerkatheters mit implantierbarer, perkutan auffüllbarer Gasdruckpumpe gelang zunächst beim Hund und später im klinischen Versuch (BLACKSHEAR et al., 1975; ROHDE et al., 1977). BUCHWALD et al. (1980) benutzten diese erstmals zur arteriellen Chemotherapie der Leber an Patienten.

2.2.4.2 Voraussetzungen und Indikation

Das ideale Zielorgan für die regionale Therapie hat eine größere zuführende Arterie mit einer einmündenden Arterie kleineren Kalibers und ist von der arteriellen Versorgung her ein Endorgan (GYVES, 1985). Die Indikation für eine regionale Therapie ist bei Vorliegen der entsprechenden anatomischen Voraussetzungen und vorhandener Chemosensitivität des Tumors gegeben. Außer dem funktionierenden Applikationssystem sind eine ausreichende Knochenmark-, Leber- und Nierenfunktion bei stabilem Kreislauf unabdingbar. Neben den üblichen Kontraindikationen für eine systemische Chemotherapie und einen operativen Eingriff schließen ein nicht kurativ operierter Primärtumor, extrahepatische Metastasen, eine Pfortaderthrombose, starke arteriosklerotische Veränderungen, Gefäßanomalien, die nicht mit einem Katheter versorgbar sind sowie angiographisch nachgewiesene intrahepatische Shunts eine regionale Therapie aus (HOTTENROTT et al., 1995). Progreß der Erkrankung unter der Therapie, extrahepatische Metastasierung, unakzeptable Nebenwirkungen trotz Dosisreduktion sowie nicht beherrschbare Begleiterkrankungen zwingen zum Therapieabbruch (ANDERSON et al., 1992).

Regionale Lebertherapie kann sowohl prophylaktisch, z.B. nach kurativer Resektion eines kolorektalen Primärtumors, adjuvant, z.B. nach Resektion von Lebermetastasen mit hohem Rezidivrisiko oder palliativ im Falle von inoperablen Lebermetastasen sein (AUGUST et al., 1985; NORDLINGER et al., 1990; PATT et al., 1991; LORENZ et al., 1995; ADACHI et al., 1998; KOKUDO et al., 1998). Eine regionale Chemotherapie scheint nur in den Stadien I und II der Frankfurter Klassifizierung von Lebermetastasen sinnvoll, da der Patient im Stadium III nur bedingt von einer aufwendigen Behandlung profitiert (HOTTENROTT et al., 1986).

Frankfurter Klassifizierung der Lebermetastasen

(modifiziert nach HOTTENROTT et al., 1988)

| | |
|-------------|---|
| Stadium I | Tumormasse < 25 % |
| Stadium II | Tumormasse 25 bis 75 % |
| Stadium III | Tumormasse > 75 % |
| F | Leberfunktionsstörung (BR/AP 2 x Normalwert) |
| S | Symptomatische Patienten |

2.2.4.3 Angioarchitektur von Lebermetastasen

Die Leber verfügt als zentrales Stoffwechselorgan über eine doppelte Blutversorgung. Sie wird nutritiv von der A. hepatica, einem Ast der A. coeliaca, versorgt, die etwa 30 % der hepatischen Blutversorgung gewährleistet (RAPPAPORT, 1981). Das funktionelle Gefäß der Leber ist die V. portae, die das Blut der Verdauungsorgane der Bauchhöhle bis auf den kaudalen Rektumabschnitt führt. Mit dem Pfortaderblut in die Leber geschwemmte Tumorzellen (FISCHER et al., 1955) und Mikrometastasen weisen zunächst keine eigene Vaskularisierung auf. Anfänglich werden sie dann wie das normale Leberparenchym überwiegend von Pfortadergefäßen versorgt. Bereits 1 bis 2 mm kleine Lebermetastasen bauen eine beginnende arterielle Blutversorgung auf. Bei einem Durchmesser von mehr als 3 mm erfolgt ihre Blutversorgung zu 80 - 95 % über die A. hepatica (ACKERMANN et al., 1969; ACKERMANN, 1974). Lediglich ein schmaler Randsaum wird noch portal-venös ernährt. Durch expansives Tumorwachstum kommt es im weiteren Verlauf zu einer Okklusion der Pfortaderäste und Lebervenen, wodurch sich in der Metastasenperipherie arteriovenöse Shunts ausbilden. Arterielle Gefäße halten den Wachstumsdruck des Tumorgewebes länger aus (BREEDIS et al., 1954). Zentrale Bereiche fortgeschrittener Tumore sind in der Regel gefäßarm. Gegenüber normalem Leberparenchym können Metastasen je nach Tumorentität und Entwicklungsgrad hypo-, normo- oder hypervaskularisiert sein (SUZUKI et al., 1972; STROHMEYER et al., 1986).

2.2.4.4 Anatomisch-funktionelle Grundlagen der Leber

An den gesamten Leberzellen haben die Hepatozyten einen Anteil von 80 %, die KUPFFER-Zellen von 16 % und die Endothelzellen ungefähr von 4 % (PFEIFER et al., 1984). Die Wandung der Lebersinusoiden besteht aus Bindegewebsfasern, Endothelzellen sowie KUPFFERschen Sternzellen. Die Hauptfunktion der KUPFFER-Zellen ist die Phagozytose (KURZ et al., 1987). Ihre Lysosomen sind sehr reich an proteolytischen Enzymen und alkalischen Phosphatasen, was sie sehr effektiv im Abbau von Toxinen und anderen Fremdstoffen macht (KLAASSEN et al., 1984). Hauptsächlich werden partikuläre Stoffe mit einer Größe von 30 - 1000 nm phagozytiert. Da kleinere Partikel nicht von den KUPFFER-Zellen erkannt werden, gelangen sie ungehindert an die Hepatozyten, deren durch Mikrovilli vergrößerte Membranoberfläche eine intensive Stoffaufnahme ermöglicht (JAIN, 1997). Eine Differenz in der Aufnahme von Stoffen wird durch den unterschiedlichen Gehalt an KUPFFER-Zellen erreicht, die im tumorösen Gewebe so gut wie nicht anzutreffen sind (SCHUMANN-GIAMPIERI, 1993).

Die Kapillaren der Leber sind diskontinuierlich, das heißt sie haben Lücken in Basalmembran und Kapillarendothel. Die Membran zwischen Blut und Leber weist einen sehr hohen Anteil dieser 100 bis 1000 nm großen Poren auf, durch die sogar Makromoleküle, wie Albumin, passieren können. Der Unterschied zwischen der Permeation lipophiler und hydrophiler Teilchen ist dadurch in der Leber deutlich geringer als in anderen Organen (KURZ et al., 1987). Hoch lipophile Komponenten passieren die Hepatocytmembran einfach durch Diffusion nach einem Konzentrationsgradienten, während die Aufnahme weniger lipophiler oder amphiphiler Stoffe oft an einen Carrier-vermittelten Transport gebunden ist. Diese Transportsysteme sind kochsalzabhängig und meist nicht sehr spezifisch (SMITH, 1973; KLAASSEN et al., 1984). Das bedeutet, daß die Leberzelle für viele Pharmaka und auch Liposomen leicht zugänglich ist.

2.2.4.5 Pharmakokinetik der regionalen Chemotherapie

Ziel einer regionalen Applikation ist die hohe selektive Anreicherung eines Medikaments im Tumor bei geringer systemischer Belastung und damit Reduktion der Nebenwirkungsrate (GYVES, 1985; ENSMINGER, 1989). Die Wirkstoffkonzentration im Tumorgewebe ist von entscheidender Bedeutung für den zytostatischen Effekt (TAYLOR, 1978; COLLINS, 1984). Das Wachstum von Tumorzellen in Abhängigkeit von der applizierten Dosis folgt einer binär logarithmischen Funktion (LINK et al., 1993). Für eine Optimierung der Chemotherapie muß eine Erhöhung der Zytostatikakonzentration im Tumor über die Zeit (Zeitdosisintervall) angestrebt werden (FREI et al., 1980; AIGNER, 1987). Der therapeutische Vorteil kann mit nachfolgender Gleichung berechnet werden (COLLINS et al., 1982):

Grundlagen

$$TV = \frac{\left(\frac{AUC_{\text{Organ}}}{AUC_{\text{System}}} \right) \text{i.a.}}{\left(\frac{AUC_{\text{Organ}}}{AUC_{\text{System}}} \right) \text{i.v.}}$$

| | | |
|-----------------------|---|---|
| TV | = | Therapeutischer Vorteil |
| AUC_{Organ} | = | Area under the curve, Zeitdosisintervall des Zielorgans |
| AUC_{System} | = | Area under the curve, Zeitdosisintervall des Gesamtorganismus |
| i.a. | = | intraarterielle Applikation |
| i.v. | = | intravenöse Applikation |

Der therapeutische Vorteil wird demnach bei lokoregionärer Applikation durch die höhere Maximalkonzentration und/oder die längere Verweildauer des Therapeutikums im Zielgebiet bei geringerer Belastung des Gesamtorganismus im Vergleich zur systemischen Behandlung bestimmt (CHEN, 1980).

Der regionale Vorteil gegenüber einer systemischen Applikation ist um so größer, je geringer die Blutzufuhr zum Zielorgan ist und je schneller die Substanz aus dem Organismus eliminiert wird. Zusätzlich erniedrigt eine hohe regionäre Extraktionsrate die systemisch verfügbare Dosis. Die Berechnung des regionalen Vorteils ergibt sich aus folgender Gleichung (COLLINS, 1984):

$$R = 1 + \frac{CL_{TB}}{Q_R (1 - E_R)}$$

| | | |
|-----------|---|------------------------------|
| R | = | regionaler Vorteil |
| CL_{TB} | = | systemische Eliminationsrate |
| Q_R | = | regionaler Blutfluß |
| E_R | = | regionale Extraktionsrate |

Bei den meisten regionalen Therapieverfahren treten jedoch relevante Zytostatikamengen in den systemischen Kreislauf über (ENSMINGER, 1989), wodurch die anwendbare Dosierung begrenzt wird. Durch den first-pass-Effekt der Leber wird bei lokoregionärer Therapie in Abhängigkeit von der verwendeten Substanz bereits im ersten Blutumlauf ein Teil der applizierten Dosis eliminiert, wodurch der regionale Vorteil zusätzlich gesteigert wird (PATT et al., 1991). Bei ausgeprägtem Tumorbefall oder einer gleichzeitigen Leberzirrhose muß allerdings die verringerte metabolische Kapazität der Leber berücksichtigt werden (GOLDBERG et al., 1988). Voraussetzung für die Ausnutzung des first-pass-Effektes ist eine langsame, kontinuierliche Infusion, die die Metabolisierungskapazität der Leber nicht überschreitet. Schnelle Infusionen von 5-FU führten zu einer hepatischen Extraktion von

20 - 60 % und hohen systemischen Werten, während bei langsamer Infusion bis zu 90 % im first pass durch die Leber extrahiert wurde (LAVIN et al., 1980; LÖFFLER et al., 1986).

Andererseits kann es sinnvoll sein, diesen Effekt zu umgehen, um durch eine intraarterielle Bolusinjektion parallel zu den hohen lokalen Medikamentenspiegeln therapeutisch relevante systemische Konzentrationen zu erzielen. Diese erreichen bei niedrigen Flußraten etwa zwei Drittel der bei systemischer Applikation vorhandenen Konzentrationen (SCHALHORN et al., 1990; 1992). Um überhaupt keine systemisch relevanten Wirkspiegel entstehen zu lassen, werden Substanzen mit einer hohen lokalen Eliminationsrate wie zum Beispiel 5-FU oder FUDR verwendet (ENSMINGER et al., 1978).

2.2.4.6 Technik und Methode

Die lokoregionäre Chemotherapie wird mittels implantierbarer Katheter durchgeführt. Durch die Entwicklung neuer Operationstechniken und verbesserter Kathetermaterialien sind die früher üblichen Komplikationen wie Katheterdislokation und Thrombosen heute selten (GOLDMANN et al., 1975; OBERFIELD et al., 1979). Die intraarterielle Applikation kann einmal transfemorale über einen in die Leberarterie vorgeschobenen Gefäßkatheter erfolgen. Nachteilig ist dabei, daß die Patienten während der Therapiezyklen immobilisiert sind. Da die SELDINGER-Technik, bei der der Katheter über einen zuvor platzierten Führungsdraht in das Gefäß geschoben wird, mit einem hohen Infektionsrisiko behaftet ist (GYVES et al., 1984), werden heute standardmäßig vollständig implantierte Katheter mit Infusionskammer verwandt. Als idealer Katheter gilt ein dickwandiger, kleinlumiger Silikonkatheter mit Aufreibungen zur festen Platzierung im Gefäß. Das Silikonmaterial ist biologisch inert, besitzt eine glatte Oberfläche und vereint hohe Wandfestigkeit mit guter Elastizität, was speziell für arterielle Katheter wichtig ist, um einen Rückfluß von Blut in den Katheter zu verhindern. Inwiefern die Verwendung eines Ventils an der Katheterspitze von Vorteil ist bleibt fraglich, da es die exakte Implantation erschweren und zu einer unerwünschten Erhöhung des Fließwiderstandes führen kann (HOTTENROTT et al., 1995).

Der arterielle Katheter wird retrograd in die ligierte A. gastroduodenalis mit der Katheterspitze bis zu deren Abgang aus der A. hepatica communis vorgeschoben und dort mit nicht resorbierbaren Fäden fixiert. Da Gefäßvariationen im Bereich der Leber mit bis zu 40 % häufig sind, muß individuell vorgegangen werden (CURLEY et al., 1990). Zentrale Bedeutung für die regionale Therapie hat die an den Katheter konnektierbare Portkammer, die aus Metall oder Kunststoff besteht und zur Applikation eine Silikonmembran besitzt. An diese Portsysteme werden hohe Materialanforderungen gestellt (JANNSEN et al., 1993). Durch Verwendung einer speziellen Nadel mit Rundschliff wird das Ausstanzen von Spänen aus dem Portseptum verhindert (BÖHME, 1993). Kontinuierliche andauernde Therapiezyklen werden mittels implantierbarer oder externer Pumpen durchgeführt. Nach erfolgreicher Katheterimplantation muß die gleichmäßige Perfusion der Leber überprüft werden. Eine gute

Katheterpflege durch regelmäßige Spülungen, Heparinkoapplikation oder prophylaktische Gabe von Acetylsalicylsäure verhindern Komplikationen (HOTTENROTT et al., 1995). Neuerdings wird ein MIAH-Katheter (Minimal-invasiver-Arteria-hepatica-Katheter) für die intraarterielle Chemotherapie verwendet. Er wird perkutan in die A. subclavia eingeführt und unter sonographischer Kontrolle über die Aorta descendens selektiv in die A. hepatica vorgeschoben. Abschließend wird der Katheter mit einer subkutan implantierten Pumpe verbunden (GERMER et al., 1996). Der Vorteil dieser Methode besteht darin, daß eine aufwendige laparoskopische Operation vermieden wird und bei Versagen herkömmlicher Katheter die lokoregionäre Behandlung fortgeführt werden kann.

2.2.4.7 Intraarterielle Chemotherapie, Bolusgabe und Kurzzeitinfusion

Bei der intraarteriellen Lebertherapie kann die Selektivität der Tumorperfusion gegenüber dem gesunden Gewebe therapeutisch genutzt werden. Aufgrund der arteriellen Gefäßversorgung manifester Lebertumore werden bei der intraarteriellen Chemotherapie in die Leberarterie wesentlich höhere Zytostatikakonzentrationen im Tumorgewebe erzielt. Therapeutisch ist dadurch die intraarterielle Behandlung sinnvoller (ENSMINGER et al., 1984; AIGNER et al., 1985b; SCHLAG, 1992). Durch Extraktion der Zytostatika aus gesundem Lebergewebe und Bindung in den Metastasen gelangt nur ein Bruchteil des Medikaments in den systemischen Kreislauf, wodurch systemische Toxizitäten wesentlich seltener als bei der intravenösen Applikation vorkommen (ENSMINGER et al., 1984; AIGNER et al., 1985b). Bei Überschreitung der Metabolisierungskapazität der Leber kommt es bei der Bolusgabe zu erheblichen Nebenwirkungen. Die veränderte Pharmakokinetik der lokoregionären Kurzzeitinfusion erlaubt dagegen eine zusätzliche Steigerung der Zytostatikadosierung um bis zu 50 % im Vergleich zur intravenösen Bolusinjektion, ohne daß dadurch systemische Nebenwirkungen auftreten (SCHLAG, 1998). Vor Beginn einer solchen Behandlung müssen ein extrahepatisches Tumorwachstum in Form lokaler Darmrezidive oder Fernmetastasen in anderen Organen ausgeschlossen werden. Im Tierexperiment konnte durch Koapplikation von Vasopressin die selektive Aufnahme von 5-FU in den Tumor gesteigert werden, was zu einer längeren Lebenszeit der Tiere führte (DIETZ et al., 1998).

2.2.4.8 Kontinuierliche regionale Chemotherapie

Eine andauernde Durchströmung der Leber mit Zytostatikum wird mittels einer voll implantierbaren Infusionspumpe über die Leberarterie erreicht. Das verwendete Zytostatikum FUDR hat eine höhere Leberclearance als 5-FU und wird fast vollständig in der Leber extrahiert (ENSMINGER et al., 1984; FORDY et al., 1998). Unter der Behandlung traten jedoch hepatobiliäre Toxizitäten auf. 30 - 90 % der Patienten entwickelten eine therapeutisch induzierte Hepatitis. Noch problematischer ist die nicht beeinflussbare biliäre Sklerose, die

dosisabhängig bei 5 - 56 % der Patienten auftrat. Sie kann nicht nur zum Therapieabbruch zwingen, sondern auch die Überlebenszeit der Patienten tumorunabhängig verkürzen (SCHLAG et al., 1988). Für 5-FU sind nur in Einzelfällen lokale Leberschädigungen bekannt. Darum wird die Therapie nach Abklingen der Nebenwirkungen mit 5-FU fortgeführt (HOTTENROTT et al., 1995). Zur Vermeidung einer chemischen Cholezystitis wird die prophylaktische Cholezystektomie empfohlen (KEMENY et al., 1992; ROUGIER et al., 1992; CURLEY et al., 1993). Eine entscheidende Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten wird leider noch nicht erreicht (LAVIN et al., 1980; BENSON, 1998; O'CONNELL et al., 1998). Auch die Kombination von intravenöser und intraarterieller 5-FU-Therapie brachte keinen durchschlagenden Erfolg (ISENBERG et al., 1996). Nichtresektable Metastasen können durch eine multimodale Behandlung bestenfalls resizierbar werden (AKASU et al., 1997; BISMUTH et al., 1998; LORENZ et al., 1998). STUBBS et al. (1998) konnten durch Kombination von Kryotherapie und nachfolgender intraarterieller 5-FU-Gabe das Überleben etwas steigern. PATT et al. (1991) bevorzugten die adjuvante intraarterielle Chemotherapie, da die Toxizitäten den therapeutischen Effekt bei kurativer Zielsetzung in Frage stellen.

2.2.4.9 Isolierte Leberperfusion

Durch eine spezielle Kanülierungstechnik wird die Leber komplett vom Körperkreislauf isoliert und mittels eines extrakorporalen Kreislaufs mit maximalen Zytostatikadosen perfundiert. Die vollständige Isolierung vom Körperkreislauf verhindert systemische Nebenwirkungen. Durch Doppelkanülierung von Leberarterie und Pfortader werden sowohl manifeste Tumoren zentral als auch deren Randsaum sowie Mikrometastasen erreicht. In Kombination mit einer induzierten Hyperthermie im Leberkreislauf von 39,5 - 40 °C wird zusätzlich die Tumordurchblutung durch Gefäßdilatation gesteigert (AIGNER et al., 1985a). Wenn auch die Ansprechraten sehr hoch sind, konnten die Langzeitergebnisse nicht überzeugen. Die klinischen Ergebnisse der alleinigen Perfusion haben letztlich enttäuscht (SCHWEMMLE et al., 1986). Da die Perfusion chirurgisch nicht wiederholbar ist, konnten nur mit zusätzlichen intraarteriellen Therapiezyklen längere Überlebenszeiten von 15 Monaten erreicht werden. Die Zytostatikaexposition der Metastasen ist offenbar zu kurz (MUHRER et al., 1988).

2.2.4.10 Ischämitherapie

Tumorzellen reagieren empfindlich auf Ischämie (VAUPEL et al., 1976). Auf dem Konzept, dem Tumor Sauerstoff und Substrate zu entziehen, basieren die Desarterialisierung der A. hepatica und die Implantation von Okkludern über Ballonsysteme zum temporären Verschluss (WALLACE et al., 1984; PERSSON et al., 1987). Da ein zentraler Verschluss sehr schnell eine Kollateralbildung induziert und zu erheblichen Komplikationen bis hin zu intraoperativen Todesfällen führen kann, sollte ein peripherer Verschluss erfolgen (CIVALLERI, 1992). Bei

der Embolisation der tumorversorgenden Gefäße (GOLDSTEIN et al., 1976; WALLACE et al., 1976) kann je nach Partikelgröße eine zentrale Makro- oder eine periphere Mikroembolisation erzeugt werden (DOPPMAN et al., 1978). Nur peripher embolisierende Substanzen verhindern die Ausbildung arteriovenöser Shunts (BARTH et al., 1977; AIGNER, 1987). Die periphere Embolisation ist trotzdem nicht unproblematisch und kann zu Lebernekrosen führen (ANDERSON et al., 1991). Da die permanenten Embolisate wie autologe Gewebepartikel (BARTH et al., 1977), Polyvinylalkohol (Ivalon®) (ANDERSON et al., 1991; BAVISOTTO et al., 1999) oder Prolamin (Ethibloc®) (KÜHNE et al., 1982) keine Wiederholung der Therapie zulassen, wurden klinisch und experimentell passager embolisierende Substanzen wie Kollagenfibrillen (Angiostat®) (STERNLICHT et al., 1989), Gelatine (Gelfoam®), jodiertes Öl (Lipiodol®) (KONNO et al., 1992) und degradierbare Stärkemikrosphären (Spherex®) (FORSEBERG, 1978; ERICHSTEN et al., 1985; FLOWERDEW et al., 1987; HAKANSSON et al., 1990) getestet. Die alleinige Ischämie-therapie brachte aber keine relevanten therapeutischen Effekte (PERSSON et al., 1990; COLDWELL et al., 1991; KAWASAKI et al., 1994; BERGER et al., 1995). GERARD et al., 1991 fanden in einer randomisierten Studie bei portaler Chemotherapie nach Hepatikaligatur keine höheren Ansprechraten bei hoher Komplikationsrate.

2.2.4.11 Chemoembolisation

Durch Zumischen der Zytostatika zur Embolisationssubstanz kann bei der Chemoembolisation der Behandlungserfolg gesteigert werden (TAGUCHI, 1992; DAZZI et al., 1993; ZENG et al., 1996). Die Embolisation führt zu hohen Wirkspiegeln im Gefäßbett des Tumors. Die Freigabe erfolgt zeitlich protrahiert bei geringer systemischer Toxizität. Bei Chemoembolisation mit Carboplatin und Spherex® konnte eine Konzentrationssteigerung im Tumor um das 20fache ohne wesentliche Erhöhung in Leber, Niere, Milz oder Serum erreicht werden (POHLEN et al., 1994; YAMADA, 1995). In der Chemoembolisation werden bevorzugt Gelfoam® (CHO et al., 1983; STERN-LICHT et al., 1989; DAZZI et al., 1993; FARMER et al., 1994; SOULEN et al., 1994; ZENG et al., 1996) und Spherex® (BERGER et al., 1993; YAMADA, 1995) als Embolisate eingesetzt. Beide erzeugen eine passagere, periphere Embolisation unter Vermeidung arteriovenöser Shunts (STERNLICHT et al., 1989; EDMAN, 1992). Entscheidend ist die Größe der embolisierenden Partikel (ANDERSON et al., 1991). Gelfoam® ist mit einer Durchschnittsgröße zwischen 120 und 200 µm durch ungleichmäßige Verteilung trotz längerer Embolisationsdauer weniger geeignet (MAEDE et al., 1987) und darüber hinaus in Deutschland nicht als Arzneimittel für die intraarterielle Applikation zugelassen. Die Postembolisationsbeschwerden wie Oberbauchschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckanstieg und Dyspnoe sind bei Spherex® gering (TESCH, 1999). Da noch immer nicht geklärt ist, ob der zusätzliche ischämische Effekt der Embolisation oder die dadurch bedingte Erhöhung der Zytostatikakonzentration durch Verlängerung der Kontaktzeit mit dem Tumor den

entscheidenden Wirkungsmechanismus der Chemoembolisation darstellt, ist die Kritik an der kurzen Embolisationszeit von Spherex® nicht berechtigt.

Für die Effektivität der Chemoembolisation mit Gelfoam® und Spherex® spricht, daß Tumoren, die chemotherapeutisch als kaum beeinflussbar galten oder unter regionaler Zytostase Progression zeigten, nekrotisch zerfielen (SCHULTHEIS, 1985). Obwohl die Chemoembolisation bei der Behandlung von Metastasen anderer Tumore gute Erfolge bringt, sind die Ergebnisse der Chemoembolisation von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome bisher widersprüchlich (MUHRER et al., 1988; BERGER et al., 1995; YAMADA, 1995; ISENBERG et al., 1996; ZENG et al., 1996; SANZ-ALTAMIRA et al., 1997; BAVISOTTO et al., 1999). Entscheidend sind die Erfahrungen der behandelnden Ärzte. Bei langandauernder regionaler Therapie sind die durchschnittlichen Überlebenszeiten eindeutig besser (SCHLAG, 1998). Ein entscheidender Überlebensvorteil konnte trotz teilweise sehr hoher Ansprechraten nicht nachgewiesen werden. Auch die Polychemoembolisation hat bei kolorektalen Lebermetastasen nicht den gewünschten Erfolg gebracht (RECCHIA et al., 1995).

2.3 Tumormonitoring mit der Magnetresonanztomographie (MRT)

2.3.1 Historische Entwicklung der MRT

Obwohl die Nuklearmagnetische Resonanz bereits 1946 von BLOCH und PURCELL unabhängig voneinander demonstriert wurde (BLOCH et al., 1946; PURCELL et al., 1946), erlangte sie erst 1966 mit der Anwendung der FOURIER-Transformation durch ERNST et al., (1966) Bedeutung in der biochemischen Forschung. Für die Medizin wurde die Magnetische Kernspinresonanz interessant, als LAUTERBUR (1973) dem gemessenen Signal eine Ortsinformation zuordnen konnte und damit die Grundlage für die Entwicklung eines bildgebenden Verfahrens schuf. Die Weiterentwicklung der Magneten und Verbesserung der Technik führte zur MRT von intakten Geweben, die sich unabhängig als MR-Imaging und MR-Spektroskopie entwickelten. Die erste Körperaufnahme gelang 1977, während die erste in vivo Spektroskopie 1981 gezeigt wurde (FINDLAY et al., 1994).

Zum besseren Verständnis der Problematik werden die wichtigsten Grundlagen nachfolgend erklärt. Da die Bilderstellung und Bildbeeinflussung auf einer Vielzahl physikalischer und gerätetechnischer Parameter beruhen, deren Erklärung den Rahmen dieser Arbeit sprengen würden, sei an dieser Stelle auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen (RINCK et al., 1985; HAUSSER et al., 1989; HOROWITZ, 1989).

2.3.2 Grundlagen der MRT

Viele Atomkerne sind positiv geladen, aber nur solche mit einer ungeraden Anzahl an Protonen und Neutronen haben einen Kerndrehimpuls, einen Kernspin. Der Spin eines Kernes ist ein Vektor, der sich aus der Summe der Einzelspins der Neutronen und Protonen

Grundlagen

ergibt. Die Kombination von Ladung und Spin resultiert in einem magnetischen Moment, das für jeden Kern spezifisch ist. In Abwesenheit eines äußeren magnetischen Feldes sind die magnetischen Momente der Kerne einer Probe zufällig verteilt und es existiert kein Nettomagnetisches-Moment. Die in der Biologie genutzten Kerne ^1H , ^{31}P , ^{13}C , und ^{19}F haben einen Kernspin von $1/2$. Bei Anlegen eines externen Magnetfeldes in Z-Richtung eines dreidimensionalen Koordinatensystems richten sich solche Kerne nach dem Gesetz von STERN und GERLACH nur in (parallel) oder entgegen (antiparallel) der Feldrichtung aus und kreisen (präzessieren) um die Achse des Magnetfeldes mit der LARMOR-Frequenz. Diese ist abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes und der gyromagnetischen Feldkonstante. Die gyromagnetische Feldkonstante beschreibt die Relation von mechanischen und magnetischen Eigenschaften eines Atomkernes zueinander und bildet für jeden Kern eine Konstante. Daher bewegen sich verschiedene Atomkerne im gleichen Magnetfeld mit unterschiedlicher Frequenz.

Die Nettomagnetisierung entspricht der sehr geringen Differenz zwischen parallel und antiparallel ausgerichteten Spins. Diese Ausrichtung steht stellvertretend für zwei unterschiedliche Energiezustände: einen niedrigen (parallel) und einen hohen (antiparallel). Die Energiedifferenz zwischen beiden ist gering und steigt mit wachsender Magnetfeldstärke und Temperatur. Läßt man nun auf die Spins im statischen äußeren Magnetfeld ein magnetisches Wechselfeld einwirken, dessen Frequenz der LARMOR-Frequenz der Atomkerne entspricht, so beobachtet man eine sehr starke Wechselwirkung, die als Nuklearmagnetische Resonanz bezeichnet wird: Ein Radiofrequenzpuls entsprechender Amplitude und Dauer kippt die Nettomagnetisierung der Atomkerne aus der Richtung des äußeren Magnetfeldes. Nachdem ein Spinsystem durch einen Radiofrequenzpuls angeregt wurde, verhält es sich anfangs wie ein zusammenhängendes System. Alle magnetischen Dipole präzessieren in Phase und einige Atomkerne werden vom niedrigen auf das höhere Energieniveau angehoben. Nach Abschalten des Hochfrequenzpulses treten die Kerne in Wechselwirkung mit ihrer Umgebung und geben die aufgenommene Energie unterschiedlich schnell wieder ab. Die Zeit, die sie benötigen, um ihren Ausgangswert wieder zu erreichen, wird durch die Zeitkonstanten der T_1 - und T_2 -Relaxation charakterisiert, die gleichzeitig und unabhängig voneinander ablaufen. Als T_1 -Relaxation oder Longitudinale Relaxation oder Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet man die Rückkehr der angeregten Kerne vom antiparallelen wieder in den energetisch günstigeren parallelen Ausgangszustand nach Abschalten des Pulses. Die dabei freiwerdende Energie wird als Wärme abgegeben. Die Rückkehr wird durch die T_1 -Relaxationszeit charakterisiert, die angibt in welcher Zeit ein System nach Auslenkung durch einen 90° -Puls 63 % seines Gleichgewichtswertes erreicht hat. Sie ist von den magnetischen und elektrischen Bedingungen in der Umgebung der angeregten Atomkerne abhängig und beträgt in Geweben lebender Organismen 100 bis 1000 ms.

Die T_2 -Relaxation oder Transversale Relaxation oder Spin-Spin-Relaxation beinhaltet das Auseinanderlaufen (Dephasieren) der Protonen. Das gemessene Signal zeigt einen

exponentiellen Abfall, der als freier Induktionszerfall bezeichnet wird. Der Signalabfall beruht auf Feldinhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes und statischen oder oszillierenden Feldern benachbarter Atomkerne oder Elektronen. Beide Vorgänge verändern geringfügig die LARMOR-Frequenz der individuellen Kerne, so daß sie dephasieren und sich damit gegenseitig auslöschen. Die T_2 -Relaxationszeit ist die Zeit, in der die Transversalmagnetisierung auf 37 % des ursprünglichen Wertes zurückgegangen ist. Sie liegt in biologischen Geweben zwischen 100 - 1000 ms.

Durch Überlagerung des statischen Magnetfeldes mit Gradientenfeldern (zusätzliche schwache Magnetfelder) zur Schichtselektion, Frequenz- und Phasenkodierung zu bestimmten Zeiten einer Pulssequenz können orts aufgelöste Bilder von komplexen Körpern angefertigt werden. Die durch den Hochfrequenzpuls bedingte zeitliche Änderung der Bewegung der magnetischen Dipole wird als Signal mit einer Empfangsspule gemessen. Mit Hilfe der FOURIER-Transformation wird aus dem gemessenen Signal auf dem Rechner ein Bild in verschiedenen Graustufen entsprechend der gemessenen Signalstärke erstellt.

Mit der MRT kann man Informationen über die räumliche Verteilung von Atomkernen mit magnetischen Eigenschaften gewinnen. Die detektierbare Magnetisierung wird vom Aufbau und der Zusammensetzung des Gewebes beeinflusst und hängt von der T_1 - und T_2 -Relaxation sowie der Spindichte ab. Obwohl jedes Gewebe aus einer Vielzahl verschiedener Moleküle aufgebaut ist, rührt das Signal überwiegend von den Protonen des Wassers her. Verschiedenartige oder pathologisch veränderte Gewebeanteile weisen einen unterschiedlichen Wassergehalt auf, der sich in Intensitätsunterschieden im MR-Signal niederschlägt. Außerdem bestehen Unterschiede in den Relaxationszeiten, die in komplexer Weise die Wechselwirkungen der Wassermoleküle mit den Komponenten der Zelle widerspiegeln. Durch Wahl entsprechender Aufnahmeparameter läßt sich der Einfluß der Faktoren Relaxation und Spindichte auf das Bild variieren. Damit wird der Kontrast erhöht, wodurch unterschiedliche Strukturen genauer differenziert werden können.

In der Klinik werden am häufigsten Spin-Echo-Sequenzen (SE-Sequenzen) zur Untersuchung eingesetzt. Verschiedene SE-Sequenzen werden unter anderem durch ihre Repetitionszeit (TR) und ihre Echozeit (TE) charakterisiert. Die TR ist die Zeit, nach der eine erneute Pulsfolge einer Sequenz wiederholt wird. Die TE kennzeichnet den Zeitpunkt der Signalmessung. Auf einen 90° -Anregungspuls folgt nach der halben TE ein nachgeschalteter 180° -Puls zur Refokussierung der dephasierenden Protonen und das Signal wird nach Verstreichen der TE gemessen. Nach der TR wird die Pulsfolge wiederholt. Durch Summation der Wiederholungen addiert sich das gemessene Signal, während sich das Hintergrundrauschen herausmittelt, wodurch sich das Signal-Rausch-Verhältnis erhöht. Haben SE-Sequenzen eine kurze TR (< 500 ms) und kurze TE (< 30 ms), so sind sie T_1 -gewichtet. Bei langer TR (> 1500 ms) und langer TE (> 80 ms) ist die Aufnahme T_2 -gewichtet. Bei Kombination von langer TR und kurzer TE wird der Bildkontrast durch die Spindichte bestimmt und es handelt sich um eine Protonendichtemessung. Da die gewöhnlichen SE-Sequenzen relativ lange

dauern, sind schnellere Sequenzen zur Zeitersparnis entwickelt worden. Beim sogenannten RARE-Verfahren (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement) werden verschiedene Spinechos einer Anregung durch unterschiedliche Phasenkodierung gleichzeitig erfaßt. Der RARE-Faktor definiert hierbei die Anzahl der gleichzeitig gemessenen Spinechos und ist ein Maß für die Verkürzung der Meßzeit.

2.3.3 MRT-Kontrastmittel

Kontrastmittel steigern die diagnostische Aussagekraft der MRT und erleichtern die Erkennung von Läsionen im Gewebe (MAHFOUZ et al., 1993; HAMM et al., 1994). Bestimmte, paramagnetische Substanzen, besitzen kleine lokale Magnetfelder, die zu einer Relaxationszeitverkürzung der Protonen in ihrer Umgebung führen. Natürlich vorkommende paramagnetische Substanzen sind die Hämoglobinabbauprodukte Desoxyhämoglobin und Methämoglobin sowie radikaler Sauerstoff. In der MRT wird hauptsächlich Gadolinium (Gd) als MRT-Kontrastmittel eingesetzt (SCHILD, 1990). Chemisch handelt es sich um eine seltene Erde, ein Lanthanid. Da ungebundenes Gadolinium hochtoxisch ist, wird es an den Komplexbildner Diethylentriamin-pentaessigsäure (DTPA) gebunden (CATSCH, 1964).

Gd-DTPA bewirkt eine Änderung der Signalintensität durch Verkürzung der T_1 - und T_2 -Relaxation in seiner Umgebung. Nach Austritt aus den Gefäßen reichert es sich in extrazellulären Flüssigkeitsräumen an. Aufgrund der Ladung, der großen Molekülmasse und des hydrophilen Charakters wird die Penetration durch biologische Membranen verhindert (WEINMANN et al., 1984). Da die Substanz nicht gleichmäßig im Körper verteilt wird, werden die Signale aus unterschiedlichen Geweben unterschiedlich beeinflusst. Bei T_1 -gewichteten Aufnahmen kommt es nach Anreicherung von Gd-DTPA zu einer Signalverstärkung, T_2 -gewichtete Aufnahmen haben ein schwächeres Signal. Da eine Signalabschwächung in der Regel schwieriger als eine Signalverstärkung zu erkennen ist, wird bei Kontrastmitteluntersuchungen mit Gd-DTPA überwiegend die T_1 -gewichtete Darstellung angewandt (SCHILD, 1990). Die pharmakologischen Eigenschaften von Gd-DTPA ähneln denen der normalen Röntgenkontrastmittel. Es wird über die Niere ausgeschieden und ist sehr gut verträglich (WEINMANN et al., 1984).

2.3.4 Tumervolumetrie

Die genaue noninvasive Bestimmung des Tumervolumens und der Tumorstadiumsrate hepatischer Tumoren und Metastasen ist eine attraktive Möglichkeit des Tumormonitorings. In der experimentellen Onkologie wurde früher die Inzidenz und das Wachstum von Neoplasien nach Tötung der Tiere und Resektion der Organe bestimmt (GOLDROSEN et al., 1986). Mit dieser Methode sind aber die zeitlichen Veränderungen des Tumervolumens nicht

bestimmbar. In der Klinik sind darum mehrere noninvasive Methoden vorgeschlagen worden, von denen die Ultraschalluntersuchung ungefährlich, aber noch ungenau ist (KARDEL et al., 1971). Die Computertomographie (CT) liefert reproduzierbare Meßwerte von Organen und Tumoren mit akzeptabler Genauigkeit (HEYMSFIELD et al., 1979). Die geringe Kontrastierung erschwert aber die genaue Abgrenzung des Tumors vom gesunden Gewebe und die Detektion kleiner Lebertumore unter 5 mm ist aufgrund der begrenzten räumlichen Auflösung unmöglich (YANG et al., 1986). Die MRT weist im Vergleich zu anderen hochauflösenden bildgebenden Verfahren wie der CT einige Vorteile auf. Sie ist nicht mit einer Strahlenbelastung verbunden und schädliche Einflüsse für den Patienten sind bei korrekter Durchführung ausgeschlossen (VOGEL et al., 1989). Die MRT ermöglicht ein kontinuierliches noninvasives Monitoring der Tumorgröße in Verlaufsuntersuchungen ohne Kontrastmittel mit wesentlich besserem Weichteilkontrast. Ein entscheidender Vorteil der MRT besteht darin, daß anders als bei der CT und dem Ultraschall, Bilder in jeder beliebigen Richtung angefertigt werden können, was für die Untersuchung kleiner Versuchstiere sehr wichtig ist (YUNGENG et al., 1992). Größenbestimmungen normaler Rattenlebern zeigten eine hohe Genauigkeit (QUIN et al., 1990a), die bei Lebermetastasen an Ratten bestätigt werden konnte (QUIN et al., 1990b).

Damit stellt die MRT eine gute Alternative für die Quantifizierung von Lebertumoren dar. Die genaue Tumolvolumetrie ermöglicht die Bestimmung der Reaktion auf eine Behandlung in einem frühen Stadium, so daß durch sofortige Therapiemodifizierung bei Nichtansprechen wertvolle Zeit für den Patienten gewonnen werden kann.

2.3.5 Dynamische MRT von Tumoren

Wegen des charakteristischen Verhaltens der Signalintensitätswerte verschiedener Tumorentitäten wird die kontrastmittelgestützte, dynamische MRT zur Differenzierung von Lebertumoren herangezogen (MAHFOUZ et al., 1993; YAMASHITA et al., 1993; HAMM et al., 1994).

Bei der dynamischen MRT werden die Signalintensitäten des Gewebes zu bestimmten Zeiten nach Kontrastmittelgabe bestimmt und mit der Nativaufnahme verglichen. Die Veränderungen der so ermittelten relativen Signalintensitätswerte kennzeichnen die Kontrastmittelkinetik und ermöglichen eine indirekte Aussage über das Auftreten von Nekrosen als Reaktion auf eine erfolgreiche Therapie. Veränderungen des Nekroseanteils sind ein entscheidender prädiktiver Faktor in der Verlaufsbeobachtung von Tumoren, da sie häufig vor Änderungen der Tumorgröße auftreten (CHOI et al., 1993). Vitale Tumorareale zeigen eine prompt gleichmäßige Kontrastmittelkinetik, die zu einem sehr starken Signalanstieg mit gleichmäßigem Abfall führt. Nekrotische Areale sind im Gegensatz zu vitalen Tumoranteilen nicht mehr durchblutet und weisen daher auch keine primäre Kontrastmittelanreicherung auf (MURAKAMI et al., 1993). Die Signalintensität einer Schicht mit ausgedehnter Nekrose ist

gegenüber einer vitalen Tumorschicht signifikant erniedrigt (CHOI et al., 1993). Bei wiederholten Messungen repräsentativer Schichten ist somit die Nekroserate sowie die weitere Entwicklung (Revitalisierung oder progressive Nekrose) als Responsekriterium bei Verlaufsuntersuchungen mit der MRT erfassbar (HAMM et al., 1994). Bei der Verlaufsbeobachtung des VX2-Karzinoms des Kaninchens hat sich die dynamische MRT bereits bewährt (CHOI et al., 1993). Für das CC-531 liegen bis jetzt keine entsprechenden Daten vor.

2.4 Liposomen

Liposomen sind aus natürlichen oder synthetischen Phospholipiden herstellbare Lipidvesikel unterschiedlicher Größe, Ladung und Zusammensetzung, die eine zellmembranähnliche Hülle besitzen (GREGORIADES, 1988). Je nach Art ihrer Herstellung variiert ihre Größe zwischen wenigen Nanometern bis zu einigen Mikrometern. Zur Herstellung werden amphiphile Lipide mit einem hydrophilen Kopf und einer lipophilen Kette verwendet, die sich in wässriger Lösung spontan zu Bilayern zusammenlagern. Diese Membranen können sich wiederum zu Vesikeln zusammenschließen. Unterschieden werden die Liposomentypen nach ihrer Größe, der Herstellung und der Membrananordnung. So gibt es unter anderem kleine einschichtige small unilamellar vesicles (SUV), große einschichtige large unilamellar vesicles (LUV) sowie mehrschichtige multilamellar vesicles (MLV). Für die medizinische Anwendung werden in biologischen Membranen natürlich vorkommende Phospholipide, wie z.B. Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin, Phosphatidylinositol und Cholesterin, bei der Herstellung der Liposomen eingesetzt. Die Stabilität der Liposomen und ihre Wanddurchlässigkeit hängt entscheidend von der Zusammensetzung ihrer Membran ab (ELORZA et al., 1993). Die Möglichkeit ihrer Verwendung als Drug Carrier für die direkte Applikation oder die anhaltende Freisetzung von Pharmaka beruht auf ihren speziellen Eigenschaften. Pharmaka können je nach ihren chemischen Eigenschaften im wässrigen Innenraum, bei multilamellaren Vesikeln auch zwischen die Lamellen, eingeschlossen werden oder als Bestandteile der Lipidmembran gebunden sein (GREGORIADES, 1988). Die Verkapselungsrate in Liposomen ist von ihrer Größe, der Phospholipidkomposition, dem Sättigungsgrad der in den Phospholipiden enthaltenen Fettsäureketten, dem molaren Verhältnis der verwendeten Komponenten sowie dem Vorhandensein von Ladungen auf der Oberfläche bzw. Kationen im wässrigen Kompartiment der Liposomen abhängig (HEATH et al., 1985; JIZOMOTO et al., 1989; JOSHI et al., 1993). Entscheidend sind auch die Eigenschaften des zu verkapselnden Arzneistoffs (JIZOMOTO et al., 1989).

Liposomal verkapselte Zytostatika zeigen eine veränderte Pharmakokinetik und waren in der Behandlung experimenteller Tumore effektiver. Tumorregressionen und verlängerte Überlebenszeiten sind beschrieben worden (MAZUMDER, 1981). Entscheidende Vorteile sind die verringerte Toxizität liposomaler Pharmaka und ihre Fähigkeit, membranimper-

meabilitätsbedingte Medikamentenresistenzen zu überwinden (ASAO et al., 1992; DAEMEN et al., 1993; DINI et al., 1998). Die extensive Aufnahme durch das RES und die Kapillarbarriere begrenzen die Verwendung konventioneller Liposomen bei intravenöser Gabe (ALLEN et al., 1991; ALLEN et al., 1992). Durch Oberflächenmodifikation mit Polyethylenglykol wird die Opsonierung und Phagozytose verhindert und die Halbwertszeiten erheblich verlängert (JOSHI et al., 1993). Diese Stealth®-Liposomen sind Gegenstand intensiver Forschung bei der Optimierung von Drug-Carrier-Systemen und zeigen bei lokoregionärer Anwendung eine selektive Anreicherung in verschiedenen Tumoren (GABIZON et al., 1990; GABIZON, 1992; CAY et al., 1997).

2.5 5-Fluorourazil

5-Fluorourazil (5-FU) wurde mit der Synthese von HEIDELBERGER et al. (1957) in den 50iger Jahren das erste hergestellte Zytostatikum mit klinischer Bedeutung. Seit dieser Zeit ist es ein häufig angewandtes Medikament mit erwiesener Wirkung in der Behandlung bösartiger Tumoren des Gastrointestinaltraktes, der Mamma und von Kopf und Hals (FINDLAY et al., 1994). Weil es ein Therapeutikum mit signifikanter Aktivität am kolorektalen Karzinom ist, wurde viel Forschungsarbeit auf diesem Gebiet geleistet. 5-FU entsteht durch Substitution von Wasserstoff durch ein Fluoratom am natürlich vorkommenden Pyrimidin Urazil. Die freie Base 5-Fluorourazil verteilt sich im gesamten Körper einschließlich des Gehirns und gelangt in die Zellen durch Diffusion (GREM, 1990). Trotzdem akkumuliert es je nach Applikationsart auf das bis zu 10fache der Plasmawerte in humanen Tumoren. Das liegt wahrscheinlich am pH-abhängigen Transport der ionisierten Form (PETERS et al., 1993). Die aktiven Metabolite befinden sich ausschließlich intrazellulär und können aufgrund ihrer Polarität die Zellmembran nur schwer passieren (PINEDO et al., 1988). Eine Korrelation zwischen den gefundenen Plasmaleveln und den Gewebsspiegeln existiert nicht. Der verfügbare Anteil an 5-FU-Nukleotiden schwankt interindividuell und auch innerhalb eines Patienten beträchtlich (FINDLAY et al., 1994).

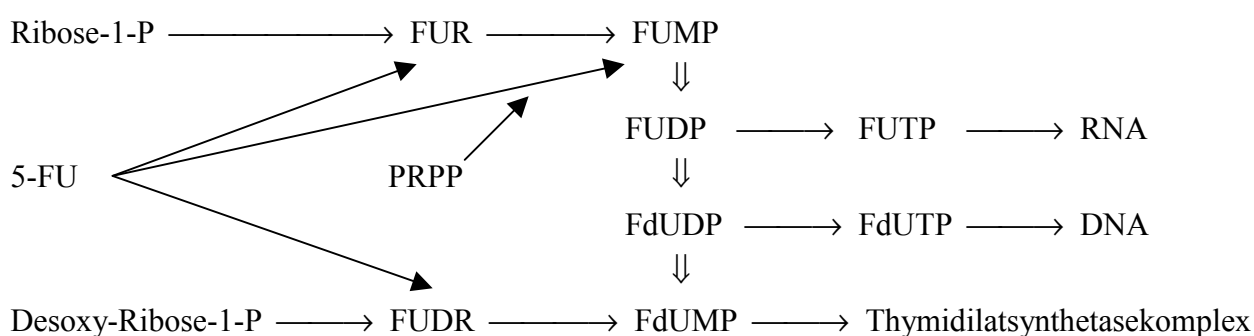
Die Aktivierung des 5-FU geschieht über die Bildung von Ribonukleotiden oder Desoxyribonukleotiden. Ribonukleotide können einmal durch direkte Umwandlung von 5-FU zu Fluorouridinmonophosphat gebildet werden. Der andere Weg geht über Fluorouridin zum Fluorouridinmonophosphat. Fluorouridinmonophosphat wird über Fluorouridindiphosphat zu Fluorouridintriphosphat metabolisiert, welches durch die RNA-Polymerase in die RNA fehlintegriert wird. Obwohl die Blockade eines der beiden Wege die gastrointestinale Toxizität und Myelosuppression senkt, gibt es keinen Hinweis darauf, daß einer der beiden Wege für die antitumorale Wirkung spezifisch ist (PINEDO, 1988).

Bei der Bildung von Desoxyribonukleotiden wird 5-FU zu Fluorodesoxyuridin (FUDR) und anschließend durch die Thymidinkinase in Fluorodesoxyuridinmonophosphat transferiert. Dieses kann aber auch aus Fluorouridindiphosphat aus dem RNA-Pfad nach Umwandlung in

Fluorodesoxyuridindiphosphat und anschließender Dephosphorylierung gebildet werden. Fluorodesoxyuridindiphosphat wird anschließend zu Fluorodesoxyuridintriphosphat metabolisiert, und zum Fehleinbau in die DNA verwendet.

Der entscheidende Wirkmechanismus ist allerdings die Hemmung der Thymidilatsynthetase durch Bildung eines stabilen Komplexes mit Fluorodesoxyuridinmonophosphat, der durch den Cofaktor Tetrahydrofolsäure stabilisiert wird. Der dadurch verursachte Mangel an Desoxythymidinmonophosphat verhindert die DNA-Synthese und schädigt besonders Zellen mit hoher Teilungsrate (FINDLAY et al., 1994).

Anabolismus von 5-FU

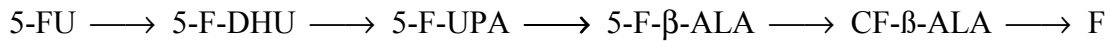


| | |
|-------|--|
| 5-FU | 5-Fluorourazil |
| FUR | 5-Fluorouridin |
| FUMP | 5-Fluorouridin-5-monophosphat |
| FUDP | 5-Fluorouridin-5-diphosphat |
| FUTP | 5-Fluorouridin-5-triphosphat |
| FUDR | 5-Fluoro-2-desoxyuridin |
| FdUMP | 5-Fluoro-2-desoxyuridin-5-monophosphat |
| FdUDP | 5-Fluoro-2-desoxyuridin-5-diphosphat |
| FdUTP | 5-Fluoro-2-desoxyuridin-5-triphosphat |
| PRPP | Phosphoribosylpyrophosphat |

Die totale 5-FU-Clearance ist hoch und steht in Beziehung zur Leberdurchblutung. Ca. 50 % des Gesamtmetabolismus findet in der Leber statt, weitere wichtige Stoffwechselorte sind die Nieren und die Lunge. Obwohl der Abbau von 5-FU zu Dihydrofluorourazil in vielen Geweben stattfindet, ist die Leber Hauptabbauort (FINDLAY et al., 1994). Der erste Schritt im Katabolismus zum Dihydrofluorourazil, der ab 50 µmol ein Sättigungsverhalten zeigt, erklärt die dosisabhängige Pharmakokinetik (GREM, 1990). Der weitere Abbauweg geht über Fluoroureidopropionat, 5-Fluoro-β-alanin zum Carboxyfluoro-β-alanin und schließlich zum Fluorid. In Tumoren sind nur geringe Mengen an Dihydrourazildehydrogenase, wodurch der Abbau von 5-FU verzögert wird (PETERS et al., 1993). Die Niere beteiligt sich an der

Eliminierung des 5-FU durch Katabolismus und aktive renale Extraktion. Bis zu 20 % der Substanz werden unverändert über den Harn ausgeschieden (FINDLAY et al., 1994).

Katabolismus von 5-FU



| | |
|-------------------|--------------------------------|
| 5-FU | 5-Fluorourazil |
| 5-F-DHU | 5-Fluorodihydrourazil |
| 5-F-UPA | 5-Fluoroureidopropionat |
| 5-F- β -ALA | 5-Fluoro- β -Alanin |
| CF- β -ALA | Carboxyfluoro- β -alanin |
| F | Fluorid |

5-FU ist auf verschiedene Weise verabreicht worden: Oral, intravenös (systemisch und portal), intraarteriell und intraperitoneal (PETREK et al., 1979; ANDERSON et al., 1992; MORRIS et al., 1997; ADACHI et al., 1998). Bei oraler Gabe schwankt die Bioverfügbarkeit unberechenbar vermutlich wegen der Lebersättigung, dem hohen first-pass-Effekt der Leber und der hohen Dihydrourazildehydrogenaseaktivität in der Darmmucosa. Aus diesem Grunde wird 5-FU nicht mehr oral gegeben. Bei intravenöser Injektion wird die Substanz nach einem anfänglichen Peak schnell in einem großen Volumen verteilt, um dann rasch ausgeschieden zu werden. Nach systemischer Applikation herkömmlicher Dosen zeigt die Halbwertszeit individuelle Unterschiede. Obwohl es keinen Beweis für die höhere Wirksamkeit einer kontinuierlichen intravenösen Infusion im Gegensatz zur Bolusgabe gibt, ist die Pharmakokinetik vollkommen unterschiedlich. Bei der Infusion ist Mucositis bei der Bolustherapie die Myelosuppression dosislimitierend (PINEDO et al., 1988). Bei der intrahepatischen Applikation über die Pfortader oder die Leberarterie bestimmen besonders die hepatische Extraktionsrate sowie die Infusionsrate die systemische Verfügbarkeit (GYVES, 1985). Die schnelle intraarterielle Hochdosistherapie (1000 mg/m²/d) mit geringer Leberausscheidung von 20 - 60 % führt zu hohen systemischen Spiegeln. Bei langsamer Gabe oder niedrigerer Dosierung werden 90 % der Substanz im first pass eliminiert und damit systemische Toxizitäten minimiert (PATT et al., 1991).

Resistenzen gegen 5-FU beruhen auf Veränderungen des Metabolismus durch gestörten Anabolismus, mangelnden Transport in die Zelle, gesteigerten Katabolismus, Veränderungen der Thymidilatsynthetasekinetik oder Mangel an Cofaktoren und Substraten (FINDLAY et al., 1994).

Trotz jahrzehntelanger Erfahrungen bleibt viel über den genauen Wirkungsmechanismus und die günstigste Applikationsart des 5-FU zu erforschen.