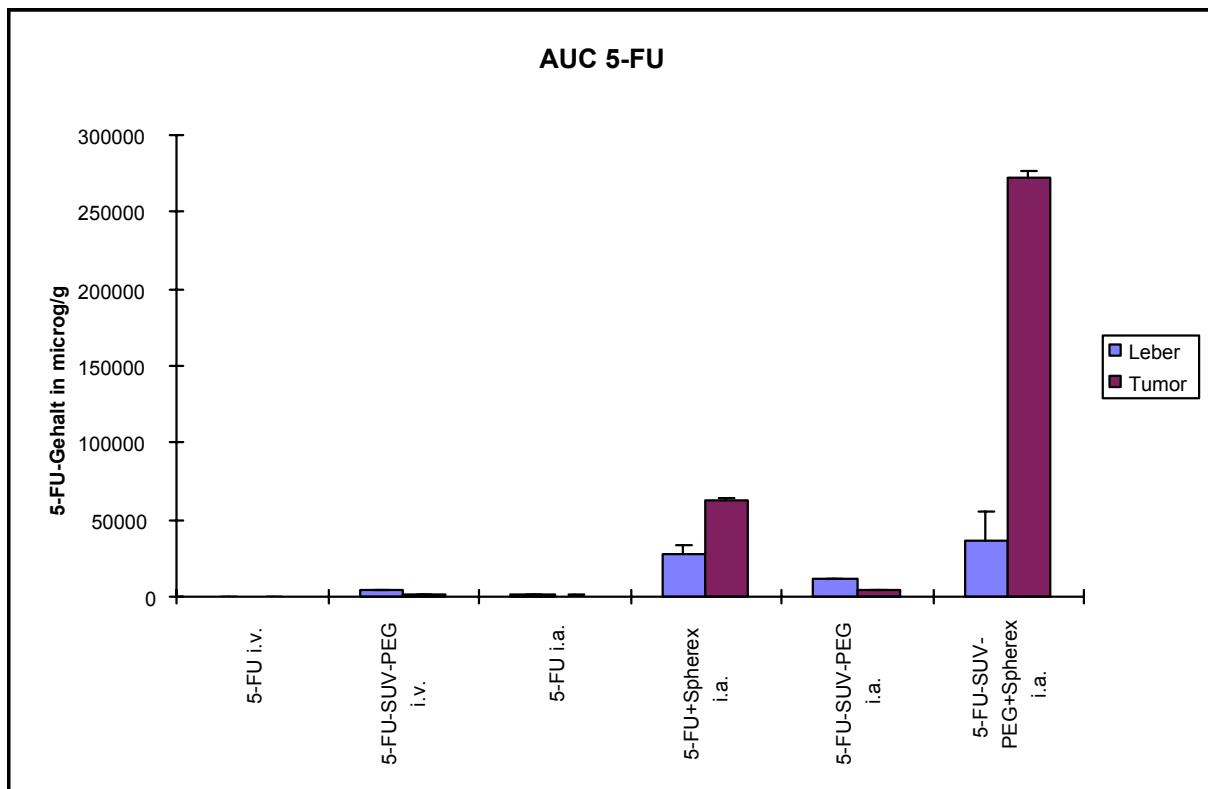


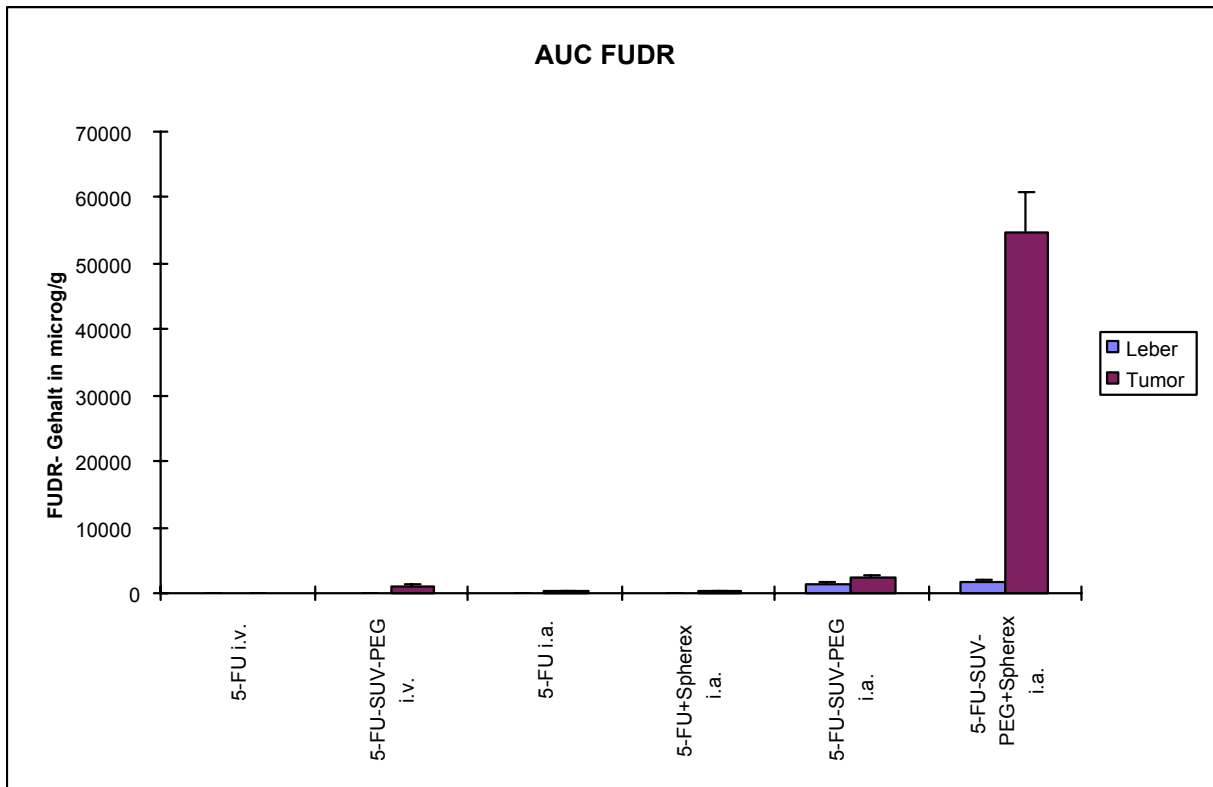
5 Ergebnisse

5.1 Pharmakokinetische Vorversuche

Grundlage dieser Versuche stellten die in der Arbeitsgruppe durchgeführten HPLC-Untersuchungen des Anreicherungsverhaltens von 5-FU und seinem aktiven intrazellulären Metaboliten Fluorodesoxyuridin (FUDR) im Gewebe in Abhängigkeit von der Applikationsart dar (JUNG et al., 1997). Entscheidend für eine erfolgreiche Therapie ist ein hoher Wirkspiegel im Tumor über einen möglichst langen Zeitraum (AIGNER, 1987). Deshalb ist der Vergleich der Flächen unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the Curve, AUC) ein entscheidender Parameter. Die Grafiken 1 und 2 zeigen die Mittelwerte und Standardabweichungen der 5-FU bzw. FUDR-Konzentrationen in Leber und Tumor in Anlehnung an Jung et al. (1997).



Grafik 1: 5-FU-Konzentration (AUC) von Leber und Tumor: Hohe 5-FU-Konzentrationen werden bei Chemoembolisation mit 5-FU + Spherex® erreicht. Der Spitzenwert wurde bei liposomal verkapseltem 5-FU mit Embolisation (5-FU-SUV-PEG + Spherex®) gemessen. Bei dieser Gruppe ist bis 72 h 5-FU im Tumor nachweisbar. Bei den Gruppen 5-FU-SUV-PEG + Spherex® sowie 5-FU + Spherex® ist die Leberlast im Vergleich zum 5-FU-Gehalt des Tumors geringer.



Grafik 2: FUDR-Konzentration (AUC) von Leber und Tumor: Die höchsten FUDR-Gehalte treten bei lokoregionärer Gabe von 5-FU-SUV-PEG mit und ohne Embolisat auf. Bei der Chemoembolisation mit 5-FU + Spherex® wird kaum FUDR im Tumor gefunden. Offensichtlich wird das Therapeutikum nur bei liposomaler Verkapselung intrazellulär aufgenommen und metabolisiert (siehe Diskussion).

Diese Daten bildeten den Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit. Es sollte im Langzeitversuch untersucht werden, ob die oben erwähnten hohen Anreicherungen im Tumorgewebe einen therapeutischen Effekt bezüglich einer Tumorrogression und des Überlebens der Tiere erbringen.

5.2 MRT-Untersuchungen

5.2.1 Tumorummetrie

Die Bestimmung der Tumorgöße erfolgte anhand protonengewichteter Aufnahmen der Leber vor der Behandlung und dann alle 7 Tage. Der Tumor erscheint auf diesen Aufnahmen hyperintens im Vergleich zum Lebergewebe und ist sehr gut abgrenzbar. Die Auswertung der Tumorummetrie erfolgte anhand normierter Tumorwerte, die mit folgender Formel berechnet wurden:

Ergebnisse

$$TV_{\text{norm}} = \frac{TV_{\text{tx}}}{TV_{\text{t0}}}$$

TV_{norm} = normiertes Tumolvolumen,

TV_{tx} = Tumolvolumen zum Zeitpunkt x nach der Behandlung,

TV_{t0} = Tumolvolumen vor der Therapie.

Der Ausgangswert wird hierbei dem Wert 1 gleichgesetzt. Bei Tumorwachstum nach der Behandlung entstehen Werte über 1, eine Tumorreduktion zeigt sich bei Werten zwischen 0 und 1. Normierte Tumorwerte ermöglichen eine bessere Vergleichbarkeit der Wachstumskinetik der unterschiedlichen Therapiegruppen und erleichtern den Vergleich zwischen den Einzeltieren einer Gruppe. Bei Berücksichtigung der tatsächlichen Volumina wird, bedingt durch die unterschiedlichen Ausgangswerte, ein Vergleich der Wachstumskinetik bereits innerhalb einer Gruppe schwierig. Ohne Verfälschung ist dieses Verfahren allerdings nur möglich, wenn die Tumorausgangswerte gleichmäßig auf alle Therapiegruppen verteilt worden sind. Das konnte durch KRUSKAL-WALLIS-Test bestätigt werden.

5.2.1.1 Tumorgrößenänderung in der ersten Woche nach Behandlung

Die Reaktion auf eine Therapie läßt sich durch Bestimmung der relativen Tumorgrößenveränderung bei den Therapiegruppen nach Behandlung im Gegensatz zur unbehandelten Kontrollgruppe vergleichen. Bei einer einmaligen Applikation manifestieren sich Unterschiede in der Wachstumskinetik nach einer Woche. Die MR-tomographische Auswertung der Tumolvolumina jeweils vor und 7 Tage nach der Behandlung erbrachte in der ersten Woche für die unbehandelte Kontrollgruppe eine mittlere Größenzunahme um den Faktor 3,64. Eine signifikant unterschiedliche Volumenänderung gegenüber der Kontrollgruppe wurde nur für die Gruppe 3 (5-FU-SUV-PEG-Liposomen i.a.) und die Gruppe 4 (5-FU-SUV-PEG-Liposomen + Spherex® i.a.) ermittelt, bei denen eine mittlere Tumorreduktion um den Faktor 0,67 bzw. 0,63 auftrat. Damit reagieren beide Gruppen in der ersten Woche fast identisch. Bei allen anderen Therapiegruppen wächst der Tumor trotz Therapie weiter. Bei intraarterieller Applikation von 5-FU (Gruppe 1) und 5-FU + Spherex® (Gruppe 2) ist das Tumorwachstum mit einer mittleren Tumorgrößenzunahme von 2,54 bzw. 2,70 etwas geringer im Vergleich zu den anderen Versuchsgruppen. In Tabelle 1 werden die Medianwerte, die 0,25- und 0,75-Quartile sowie die statistische Überschreitungswahrscheinlichkeit p der einzelnen Therapiegruppen dargestellt.

Tabelle 1: Normierte Tumorumfänge der Therapiegruppen 1 Woche nach Therapie

Gruppe	Therapieregime	Applikation	Medianwert	0,25-Quartil	0,75-Quartil	p
1	5-FU	i.a.	2,54	2,05	2,88	0,056
2	5-FU + Spherex®	i.a.	2,70	2,16	2,77	0,151
3	5-FU-SUV-PEG	i.a.	0,67	0,62	0,68	0,008
4	5-FU-SUV-PEG + Spherex®	i.a.	0,63	0,62	0,69	0,008
5	SUV-PEG + Spherex®	i.a.	3,31	3,11	3,91	0,421
6	SUV-PEG	i.a.	4,92	3,93	5,25	1,000
7	Spherex®	i.a.	3,55	2,56	6,60	0,690
8	5-FU	i.v.	3,76	3,60	4,48	1,000
9	5-FU-SUV-PEG	i.v.	4,10	3,60	4,48	1,000
10	unbehandelte Kontrolle		3,64	3,40	5,34	

5.2.1.2 Dauer der Therapiereaktion

Entscheidend für den Erfolg einer Behandlung ist neben einer Tumorreduktion die Dauer der Therapiewirkung. Zum Vergleich der Dauer der Therapiereaktion zwischen den beiden erfolgreich behandelten Gruppen 3 und 4 wurde der Zeitraum von Beginn der Therapie bis zum Überschreiten der Tumorausgangsgröße bestimmt. Dabei wird nicht nur die Zeit, in der sich die Tumorgöße verringert, sondern auch der Beginn eines wiedereinsetzenden Tumorwachstums sowie die Wachstumskinetik bis zum Erreichen der Tumorausgangsgröße berücksichtigt. Die mediane Responsedauer betrug bei Gruppe 3 (5-FU-SUV-PEG i.a.) und Gruppe 4 (5-FU-SUV-PEG + Spherex® i.a.) 4 Wochen. Es besteht keine statistisch gesicherte Differenz zwischen diesen Gruppen ($p = 0,841$). In beiden Gruppen zeigt jeweils ein Tier eine

Ergebnisse

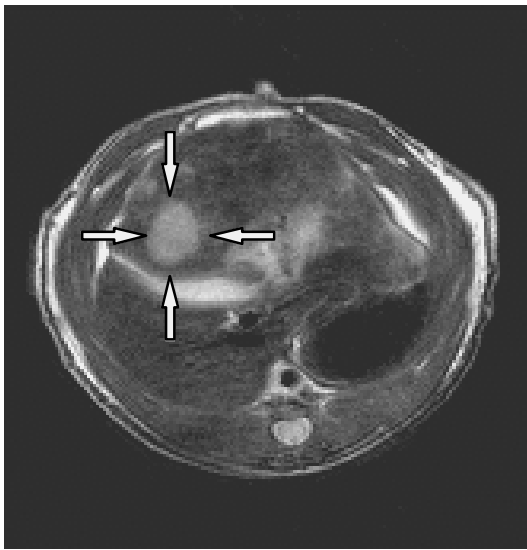
totale Tumorreduktion, die in Gruppe 4 neun Wochen anhält. Das Tier aus Gruppe 3 ist in der 6. Woche narkosebedingt verendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2: Dauer der Therapiereaktion in Wochen nach der Behandlung

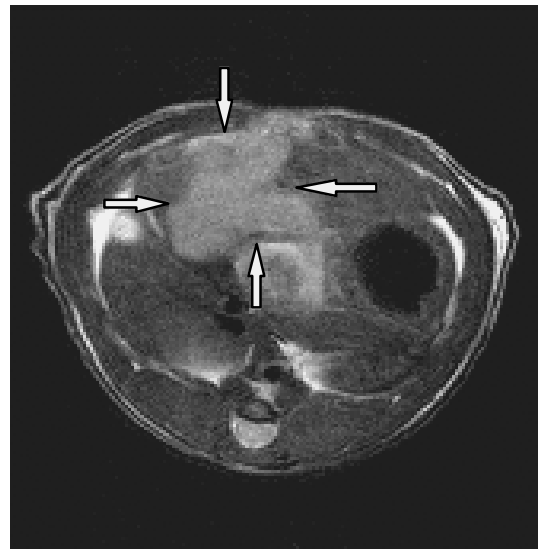
Gruppe	Therapieregime	Applikation	Medianwert	0,25-Quartil	0,75-Quartil	p
3	5-FU-SUV-PEG	i.a.	4	3	6	0,841
4	5-FU-SUV-PEG + Spherex®	i.a.	4	4	4	

Die Abbildungen 1, 2, 3 zeigen typische protonengewichtete MR-Aufnahmen vor und jeweils 1, 2 und 3 Wochen nach einmaliger Applikation. Dargestellt ist die Schicht mit der größten Tumorausdehnung, da die Präsentation aller tumortragenden Schichten zum entsprechenden Zeitpunkt unübersichtlich ist. Zu berücksichtigen ist, daß das Tumorwachstum in einigen Fällen zeitweilig auf wenige Schichten beschränkt bleibt und in diesem Falle bei der Darstellung einer repräsentativen Schicht stärker erscheint als bei Tumoren, bei denen sich das Tumorwachstum bevorzugt in der Zunahme der Schichtanzahl und nicht in der Zunahme der bestehenden Schichtvolumina manifestiert, und damit ein scheinbar schwächeres Wachstum auf den Aufnahmen vorgetäuscht wird. Um Verwechslungen mit gestauten Gallengängen oder gefülltem Magen zu vermeiden ist der Tumor durch Pfeile markiert.

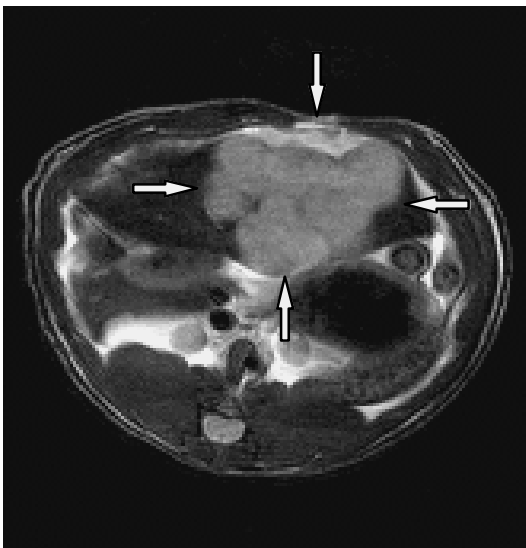
Ergebnisse



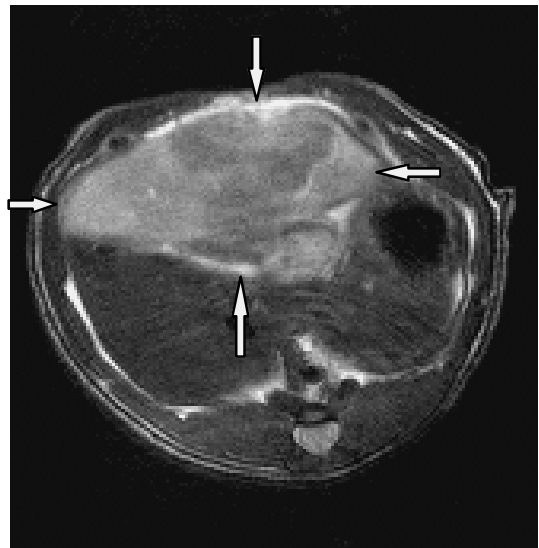
0-Wert



1. Woche



2. Woche

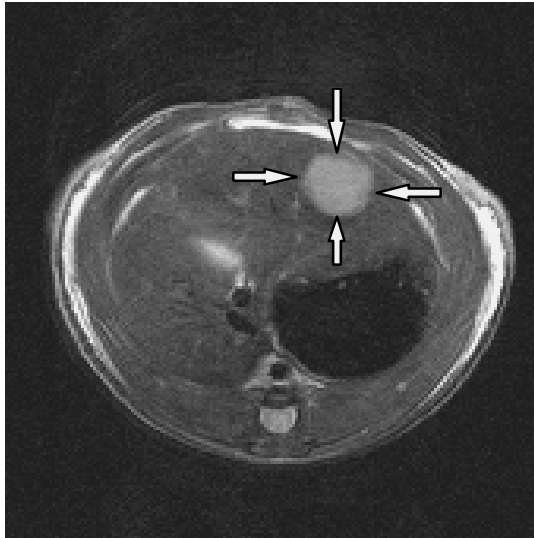


3. Woche

Abb. 1: Tumorwachstum der unbehandelten Kontrollgruppe (Gruppe 10):

Die Aufnahmen zeigen ein extremes Tumorwachstum bereits in der ersten Woche. Im Bild unten links ist die Leber nur im oberen Drittel zu sehen. In der unteren Hälfte sieht man Darmschlingen und den Kranialpol der Nieren im retroperitonealen Fettgewebe.

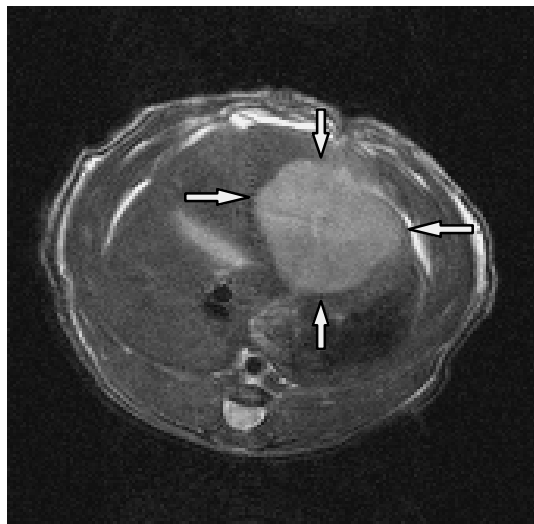
Ergebnisse



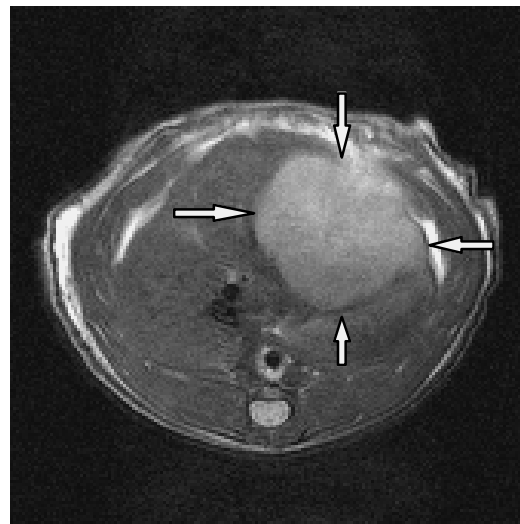
0-Wert



1. Woche



2. Woche

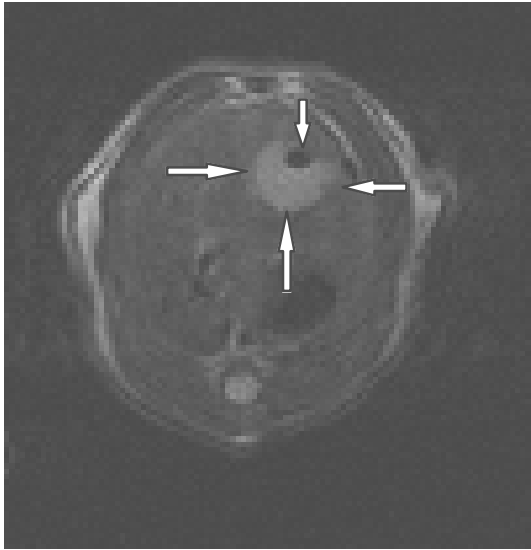


3. Woche

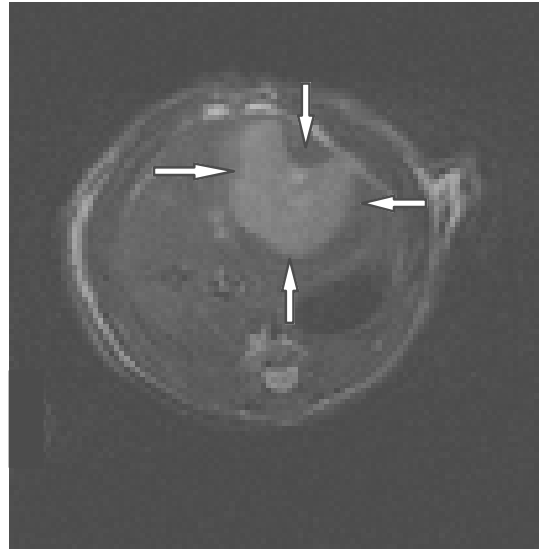
Abb. 2: Tumorwachstum nach Applikation von leeren SUV-PEG-Liposomen + Spherex® i.a. (Gruppe 5):

Die passagere Embolisierung kann den Tumor nicht schädigen. Der Tumor zeigt ein stetiges Wachstum, das bedingt durch Zunahme der betroffenen Schichten nicht so dramatisch wie bei der Kontrollgruppe erscheint. Auf allen Aufnahmen ist im rechten unteren Quadranten der angeschnittene Magen sichtbar. Der helle Streifen links vom Tumor ist gestaute Gallenflüssigkeit.

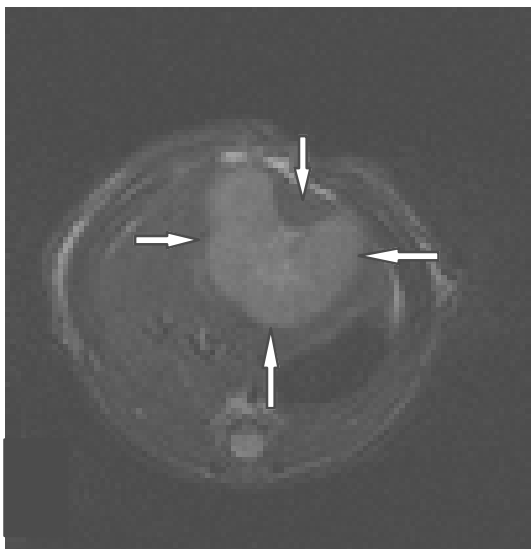
Ergebnisse



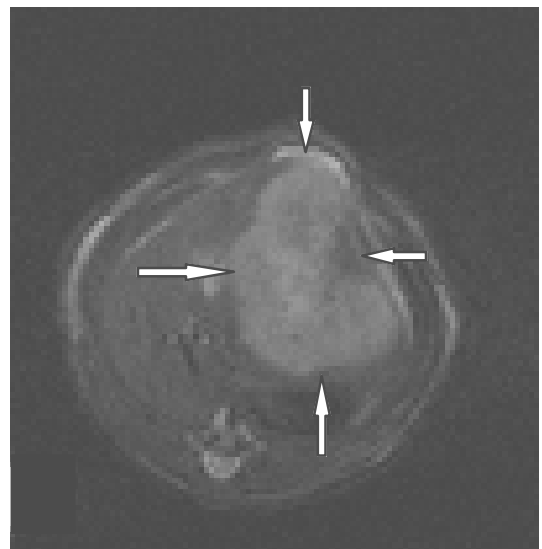
0-Wert



1. Woche



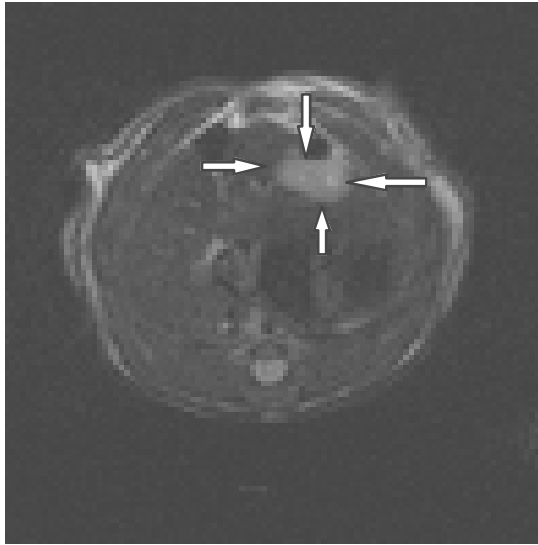
2. Woche



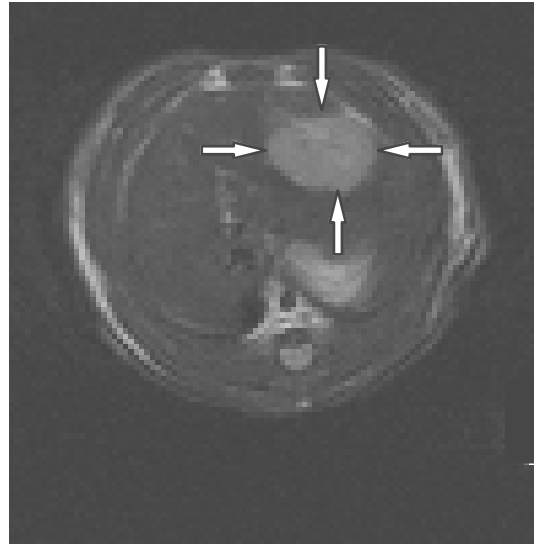
3. Woche

Abb. 3: Tumorwachstum nach Applikation von 5-FU-SUV-PEG i.v. (Gruppe 8): Die intravenöse Chemotherapie mit liposomal verkapseltem Zytostatikum zeigt keinen Effekt. Der hufeisenförmige Tumor wächst fast wie bei der unbehandelten Kontrollgruppe.

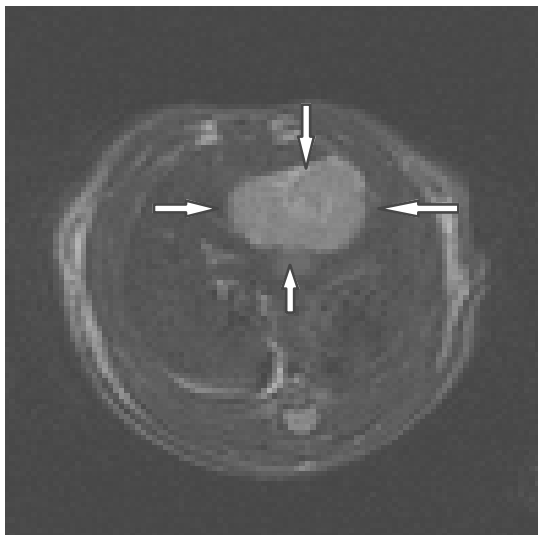
Ergebnisse



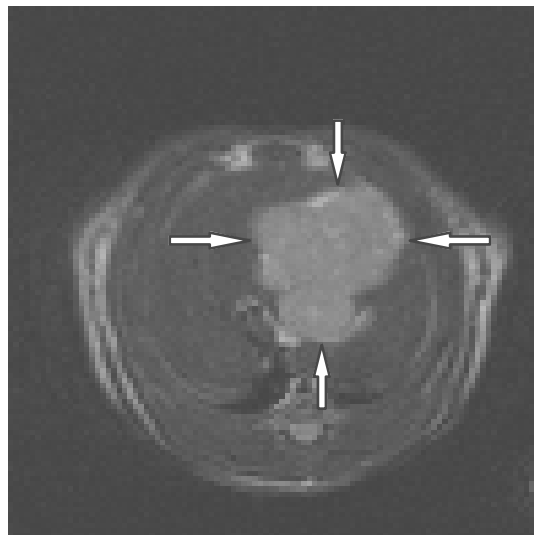
0-Wert



1. Woche



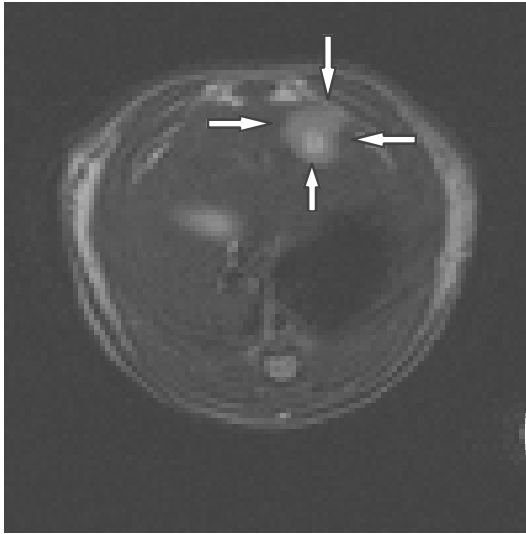
2. Woche



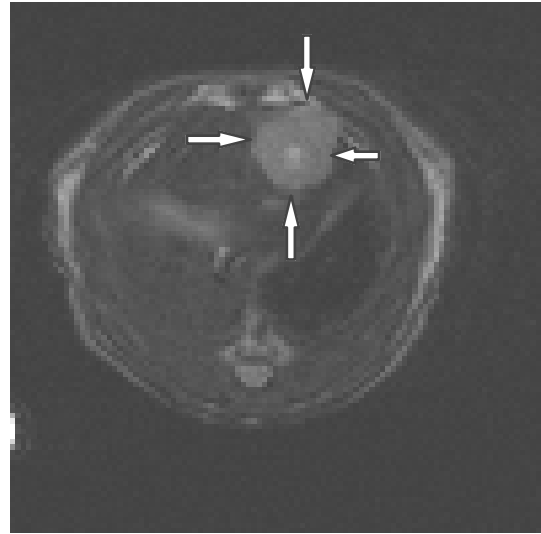
3. Woche

Abb. 4: Tumorwachstum nach Applikation von 5-FU i.a. (Gruppe 1):
Trotz lokoregionärer Chemotherapie wächst der Tumor stetig weiter.

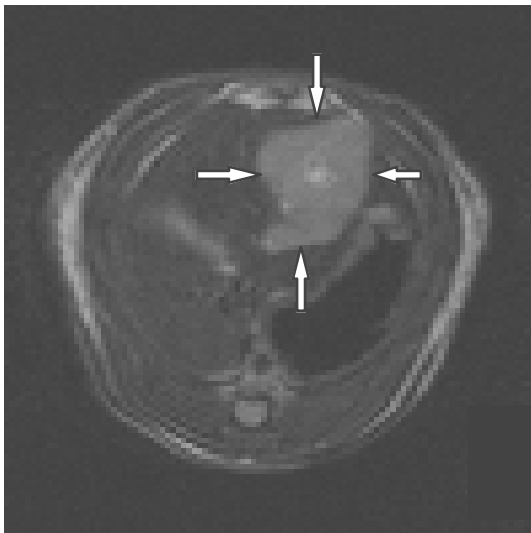
Ergebnisse



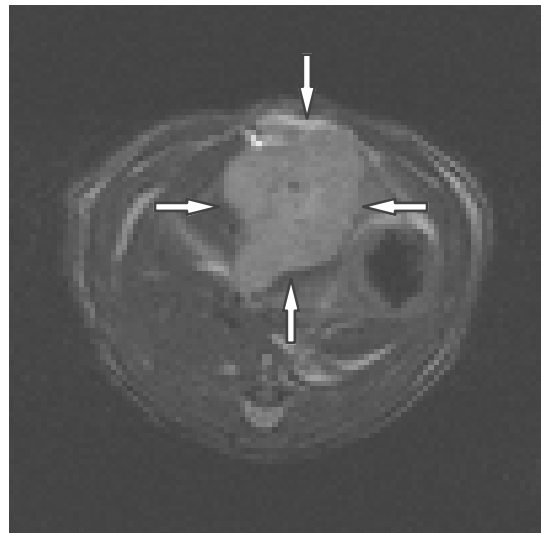
0-Wert



1. Woche



2. Woche

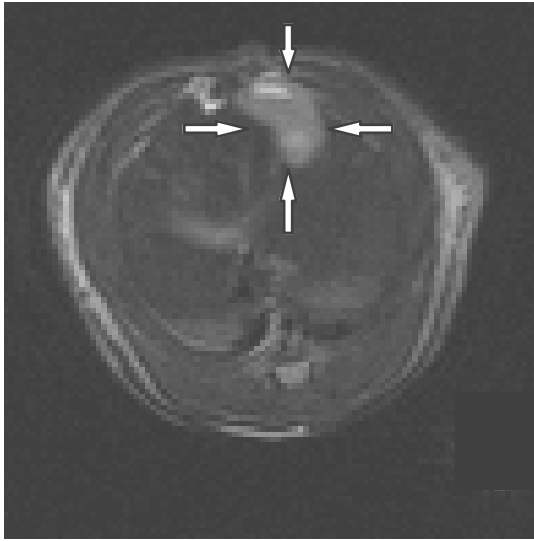


3. Woche

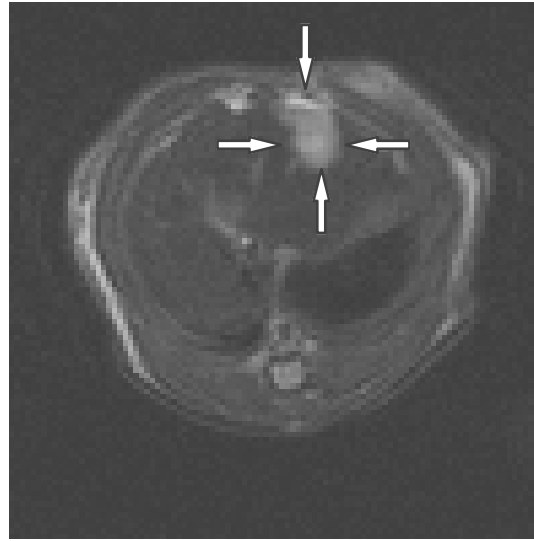
Abb. 5: Tumorwachstum nach Applikation von 5-FU + Spherex® i.a. (Gruppe 2):

Auch die Chemoembolisation zeigt keinen Erfolg. Der hyperintense Bereich im Zentrum des Tumors kennzeichnet eine Kolliquationsnekrose, die schon vor der Behandlung nachweisbar war und kaum zunimmt.

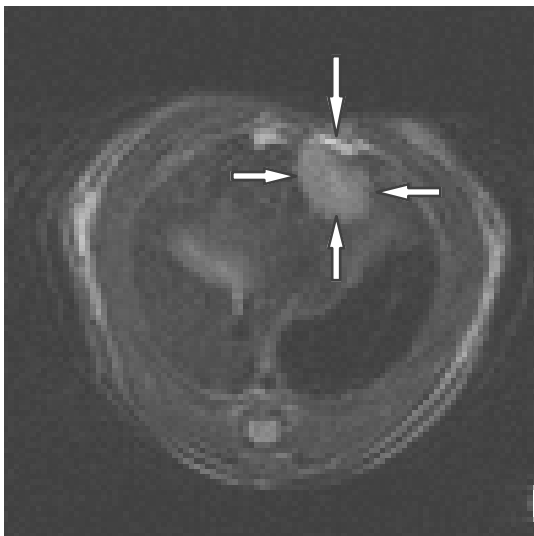
Ergebnisse



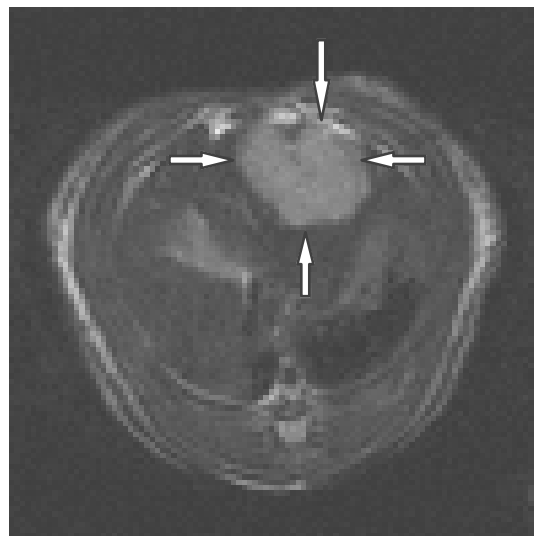
0-Wert



1. Woche



2. Woche

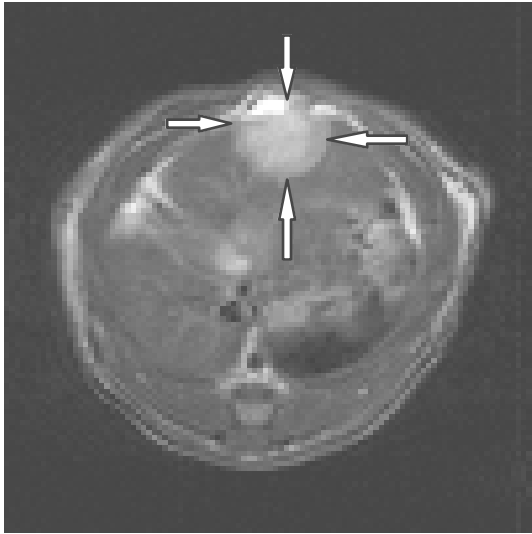


3. Woche

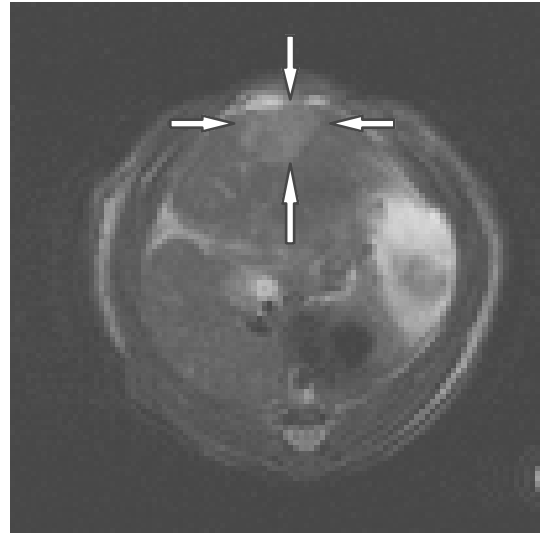
Abb. 6: Tumorwachstum nach Applikation von 5-FU-SUV-PEG i.a. (Gruppe 3):

Bei der lokoregionären Therapie mit liposomalem Zytostatikum spricht der Tumor erstmalig auf die Behandlung an. Man erkennt, daß der Tumor in der ersten Woche kleiner geworden ist. In der zweiten Woche bleibt er fast gleich und dann setzt ein erneutes Tumorwachstum ein und der Tumorausgangswert wird in der dritten Woche überschritten.

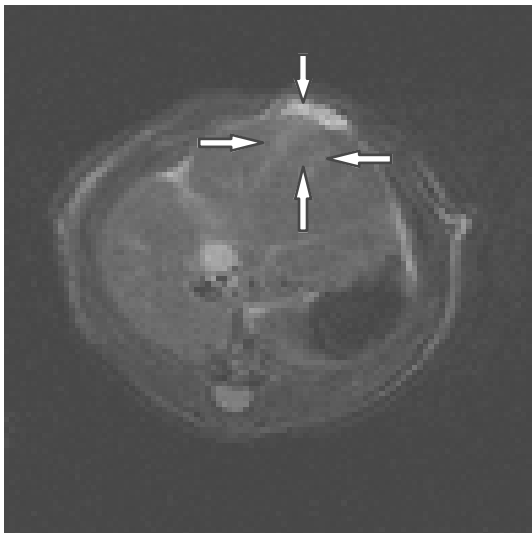
Ergebnisse



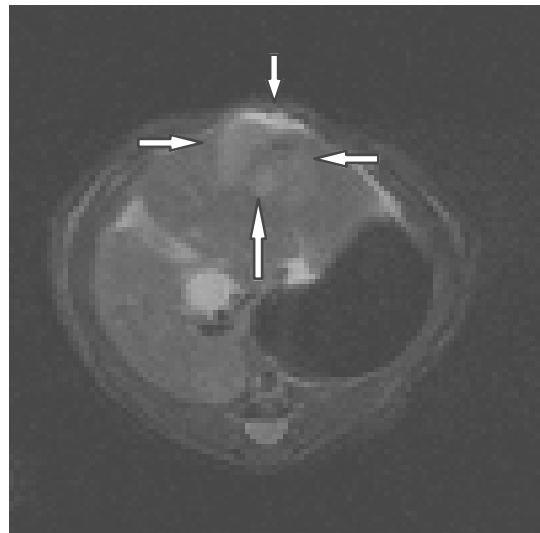
0-Wert



1. Woche



2. Woche



3. Woche

Abb. 7: Tumorwachstum nach Applikation von 5-FU-SUV-PEG + Spherex® i.a. (Gruppe 4):

Bei diesem Tier ist eine starke Therapiereaktion erkennbar. Während die Tumorreduktion in der ersten Woche noch gering erscheint, ist in der zweiten Woche nur auf einer Schicht (!) verändertes Restgewebe nachweisbar. In der dritten Woche reorganisiert sich die Neoplasie erneut.