

7 Zusammenfassung

An einem standardisierten tierexperimentellen Lebertumormodell wurde im Langzeitversuch die zytostatische Effektivität von 5-Fluorourazil (5-FU) in Abhängigkeit von der Applikationsweise und therapeutischen Formulierung untersucht.

Ziel dieser Studie war die Steigerung der Effizienz der Behandlung von Lebermetastasen des humanen kolorektalen Karzinoms.

Zur Induktion von Lebertumoren wurden $5 - 8 \times 10^5$ Zellen des CC-531 Adenokarzinoms in die Leber männlicher WAG/RIJ-Ratten implantiert.

5-FU wurde sowohl als Monosubstanz als auch verkapselt in SUV-PEG-Liposomen (5-FU-SUV-PEG) mit und ohne Embolisat Spherex® entweder über die Schwanzvene oder die Leberarterie appliziert. Als Kontrollgruppen galten eine unbehandelte Gruppe sowie jeweils eine mit Spherex®, leeren SUV-PEG-Liposomen oder leeren SUV-PEG-Liposomen + Spherex® behandelte Gruppe.

Vor und alle 7 Tage nach einmaliger Therapie wurden die Tiere mit Hilfe der kontrastmittelgestützten, dynamischen MRT untersucht. Zur Auswertung der Therapie-reaktion der einzelnen Gruppen wurde das Tumorwachstum und die Kontrastmittelkinetik des Tumors bestimmt und mit der histologischen Untersuchung nach Tötung der Tiere korreliert. Die Bestimmung der Körpermasse und Serumparameter diente der Erfassung der therapiebedingten toxischen Belastung. Als Euthanaskriterium zur Bestimmung der Überlebenszeit wurde das Überschreiten des MR-volumetrisch bestimmten Tumorumfanges von 3500 µl definiert.

Die lokoregionäre Applikation von 5-FU-Liposomen und Embolisat (5-FU-SUV-PEG + Spherex® i.a.) führte zu einer Tumorreduktion über 14 Tage. Das wiedereinsetzende Tumorwachstum war im Vergleich zu allen anderen Gruppen verzögert und führte zur längsten mittleren Überlebenszeit von 8 Wochen. Die in gleicher Kombination ohne Embolisat behandelte Gruppe (5-FU-SUV-PEG i.a.) zeigte eine sehr inhomogene Therapiereaktion mit Tumorreduktionen zwischen ein und drei Wochen. Das wiedereinsetzende Tumorwachstum entsprach dem der übrigen Gruppen. Die mittlere Überlebenszeit betrug 6 Wochen.

Das Ausmaß der Tumorreduktion in der ersten Woche nach der Behandlung lag bei beiden Gruppen bei 30 % und die Dauer der Therapiereaktion wies keinen signifikanten Unterschied auf. Jeweils ein Tier aus beiden Gruppen zeigte eine komplette Tumorregression. Bei diesen Gruppen wurde in der ersten Woche eine signifikante Signalreduktion als Zeichen einer therapiebedingten, temporären Störung der Tumorperfusion bei der dynamischen MRT festgestellt.

Die mittleren Überlebenszeiten aller anderen Therapie- und Kontrollgruppen lag zwischen 2 und 3 Wochen. Eine Therapiereaktion war nicht erkennbar.

Zusammenfassung

Die bereits vor der Behandlung erhöhten Werte von ALAT, ASAT und LDH zeigten bei allen Therapiegruppen eine rückläufige Tendenz. Bei der unbehandelten Kontrollgruppe stiegen die Enzymwerte weiter an.

In keiner Gruppe wurde eine dramatische Gewichtsreduktion festgestellt.

Bei der histologischen Untersuchung des Tumorgewebes zeigten sich in Analogie zur dynamischen MRT-Untersuchung keine wesentlichen Unterschiede der Nekroserate zwischen den einzelnen Therapie- und Kontrollgruppen. Alle Tiere wiesen zum Zeitpunkt der Euthanasie ein fortgeschrittenes Tumorwachstum und annähernd gleiche Signalintensitätsverläufe auf. Bei den beiden Tieren mit vollständiger Tumorreduktion konnte histologisch eine bindegewebige Tumornarbe bestätigt werden.

Die tierexperimentellen Ergebnisse dieser Studie korrelieren mit den pharmakokinetischen Daten der Vorversuche und bestätigen die prognostische Bedeutung des Nachweises von Fluorodesoxyuridin als wirksamen, intrazellulären Metaboliten von 5-FU. Diese Arbeit unterstreicht die Wirksamkeit der liposomalen Verkapselung des Zytostatikums 5-FU, die in Kombination mit dem flußverlangsamenden Embolisat Spherex® zu einer dramatischen, selektiven Anreicherung des Therapeutikums im Tumorgewebe mit nachfolgender Tumorregression führt.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wird eine klinische Phase I/II empfohlen, die, unter Berücksichtigung einer Sequenztherapie, eine weitere Steigerung der therapeutischen Effizienz in Form von Tumorregressionen humaner kolorektaler Lebermetastasen und eine Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten erwarten läßt.