

3.2.2.8 Chemosensibilität auf Standardmedikamente

In Versuch G668 mit BXF 1299T/12N10 waren nach 12 Tagen die Operationsnähte vollständig geheilt. Dies war somit der erstmögliche Randomisationszeitpunkt. Da alle 6 Tumoren, die zu diesem Zeitpunkt untersucht worden waren, in ihrem Umfang seit der Implantation deutlich zugenommen hatten und gut durchblutet waren, konnte davon ausgegangen werden, daß der Großteil der übrigen Tumoren ein ähnliches Verhalten zeigte und mit einer Therapie begonnen werden konnte. Durch den frühen Versuchsbeginn verlängerte sich die Verdoppelungszeit der unbehandelten Gruppe um 2,8 Tage gegenüber der zu einem früheren Zeitpunkt ermittelten Wachstumskurve.

Tabelle 11, S. 96 zeigt eine Übersicht über alle Parameter zur Beurteilung der Chemotherapie des BXF 1299T am lebenden Tier. Der Verlauf der relativen medianen Tumorumfänge und Körpergewichte sind in den Abbildungen 23a und 23b auf Seite 97 dargestellt.

Tab. 11: Chemosensibilität auf Standardsubstanzen des orthotop in die Nacktmaus implantierten humanen Xenografts BXF 1299T/12N10

Gruppe	Subst.	Dosis (mg/kg/d)	Applikations- tag	IT ^a (Tage)	VT (mm ³)	Tumor- vol. (mm ³)	VT0 (n)	Tier- zahl	Überle- benszeit (Tage)	relatives, medianes #Tumorzellen			Aktivitäts- optimaler T/C ^c Aktivität ^d			Zeit b. Tumorzellen Wachstumsverzögerung ^f					
										VT 7	VT 14	VT 21	VT 28	VT	Wert	VT (Tage)	200% (Tage)	400% (Tage)	200% (Tage)	400% (Tage)	
1	a.a.i.	10 ml/kg	1,8,15	i.v.	12	42,5	7	>35	188 103	415 102	1019 101	1545 100	-	0	100	P	7,4	13,5			
2	GEM	60	1,8,15	i.v.	12	42,5	7	>35	100 103	231 107	100 109	100 106	++	28	6,5	TS	29,1	31,2	21,7	17,7	
3	GemLip	6	1,8,15	i.v.	12	42,5	6	>35	100 101	100 106	100 103	100 110	++	35	4,3	TS	TS	n.e.	n.e.	n.d.	n.d.
4	TXt	20	1,8,15	i.v.	12	42,5	7	>35	100 97	153 94	100 88	100 86	++	35	4,3	TS	TS	16,5	n.e.	9,1	n.d.
5	Vind	1,5	1,8,15	i.v.	12	42,5	6	>35	100 106	225 111	398 110	552 111	+	35	28,5	P	P	12,9	21,1	5,6	7,6

^a, IT = Induktionszeit = Zeit von Implantation bis Randomisation
VT = Versuchstag = Tage seit der Randomisation

^b, Aktivitätsbewertung:

- = inaktiv = T/C > 50%
- + = Tumorchemmung = T/C > 25%-50%
- ++ = Tumorstilstand = T/C < 25% und Tx/To > 75% - 125%
- +++ = partielle Remission = T/C < 25% und Tx/To > 10% - 75%
- ++++ = komplette Remission = T/C < 25% und Tx/To < 10%

^e, Verdoppelungszeit der Testgruppe - Verdoppelungszeit der Kontrollgruppe

- a.a.i. = aqua ad injectabilem
- GEM = Gemcitabine
- GemLip = liposomale Formulierung von Gemcitabine
- TXt = Taxotere
- Vind = Vindesin

n.e. = nicht erreicht
n.d. = nicht durchgeführt
i.v. = intravenöse Injektion in die Schwanzvene

Tx/To = relatives Tumorzellen an Tag x / relatives Tumorzellen an Tag 0

^c, T/C = Quotient Testgruppe / Kontrollgruppe

^d, Einstufung in Bezug auf den Ausgangswert nach klinischen Kriterien

- KR = Kompletteremission = Tx/To < 10%
- PR = partielle Remission = Tx/To > 10% - 50%
- MR = minimale Remission = Tx/To > 50% - 75%
- TS = Tumorstilstand = Tx/To > 75% - 125%
- P = Progression = Tx/To > 125%

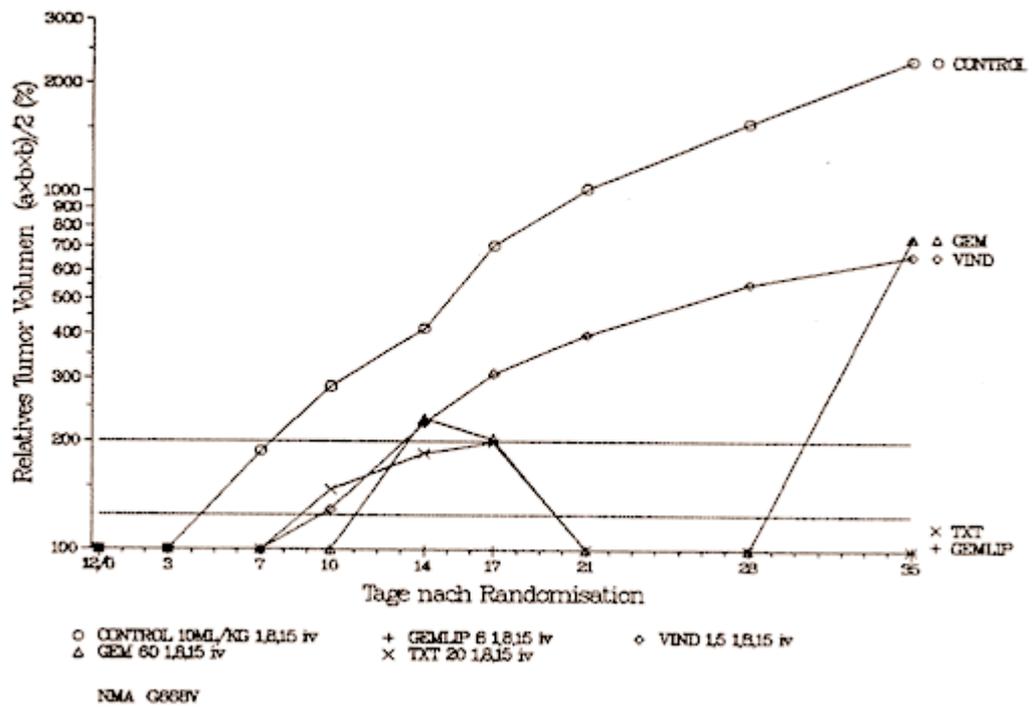


Abb.23a: Wirkung der Chemotherapie auf das relative, mediane Tumolvolumen des orthotop implantierten BXF 1299T / 12N10.
n = 6 - 7 Tiere / Gruppe

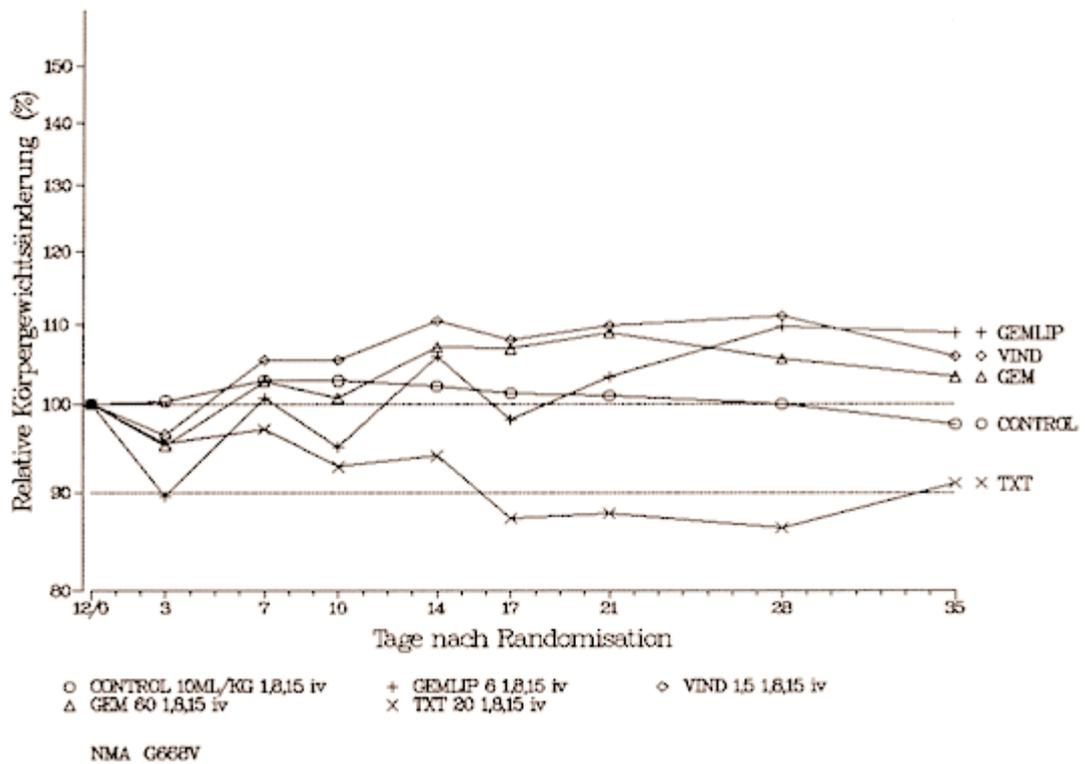


Abb. 23b: Wirkung der Chemotherapie auf das relative, mediane Körpergewicht nach orthotoper Implantation des BXF 1299T / 12N10.
n = 6 - 7 Tiere / Gruppe

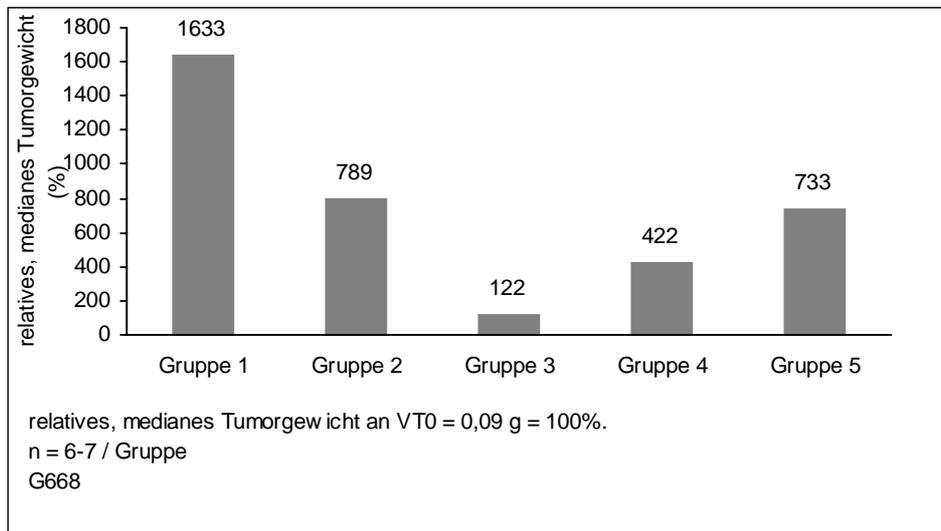
Die Überlebenszeit ging bei allen Tieren über das Versuchsende hinaus. Weder der Tumor noch die applizierten Substanzen belasteten die Tiere in einer Art und Weise, daß sie hätten beendet werden müssen.

Alle therapierten Tumoren blieben während ihres Wachstumsverlaufes hinter der Kontrolle zurück. Alle Substanzen hatten gemeinsam, daß sie die Palpierbarkeit des Tumors um mindestens einen Meßtag hinaus zögerten. In der Kontrollgruppe waren die Tumoren an VT 3 erstmals palpabel, bei allen behandelten Gruppen war dies erst ab VT 10 bzw. 14 der Fall.

Die mit Gemcitabin behandelten Tumoren konnten erstmals an VT 14 vermessen werden. Das Tumolvolumen nahm bis Versuchstag 21 kontinuierlich ab. Erst an VT 35 war der Tumor erneut palpabel. Der optimale T/C lag unter 10% und die Wachstumsverzögerung war mit 21,7 und 17,7 Tagen ebenfalls deutlich. Das liposomal verkapselte Gemcitabin hatte eine noch größere Wirkung auf den Wachstumsverlauf als die konventionelle Substanz: Der Tumor blieb während des gesamten Versuches unterhalb des palpablen Mindestvolumens. Dadurch konnten Verdoppelungszeit und Wachstumsverzögerung nicht bestimmt werden. Die mit Taxotere behandelten Tumoren waren zum ersten Mal an VT 14 palpabel. Im Verlauf des Versuches trat jedoch eine Remission auf, die das Tumolvolumen schon am darauffolgenden Meßtag erneut unter das meßbare Niveau fallen ließ. Dies spiegelte sich auch in der Wachstumsverzögerung wieder. Die erste Verdoppelungszeit war 9,1 Tage länger als diejenige der Kontrolltumoren. Eine Zunahme des Tumolvolumens auf 400% des Ausgangswertes wurde bis zum Ende des Versuches nicht erreicht. Vindesin beeinflusste das Wachstumsverhalten von BXF 1299T am wenigsten. Die Tumoren waren zwar erst ab VT 14 palpabel. Ihr Volumen stieg daraufhin aber kontinuierlich an, wenn auch nicht mit der Geschwindigkeit wie das in der Kontrolle der Fall war. Die Wachstumsverzögerungen betragen 5,6 bzw. 7,6 Tage.

Bei Betrachtung der Körpergewichtsänderungen fiel auf, daß Taxotere den Körpergewichtsverlauf am stärksten negativ beeinflusste. Wenn das relative, mediane Körpergewicht an VT 28 auch nur noch 86 % betrug, so befand es sich immer noch im Toleranzbereich der vorgegebenen Parameter (Tabelle A1, S. 147 Anhang). Auch bei Betrachtung der individuellen Daten mußte keines der Tiere aufgrund eines Körpergewichtsverlustes von über 20% beendet werden.

In Abbildung 24 sind die relativen, medianen Tumorgewichte an VT 35 dem Endpunkt des Versuches aufgetragen. Als Bezugswert wurde das mediane Tumorgewicht der an VT 0 beendeten und untersuchten Tiere gewählt. 100% entsprachen somit 0,09 Gramm.



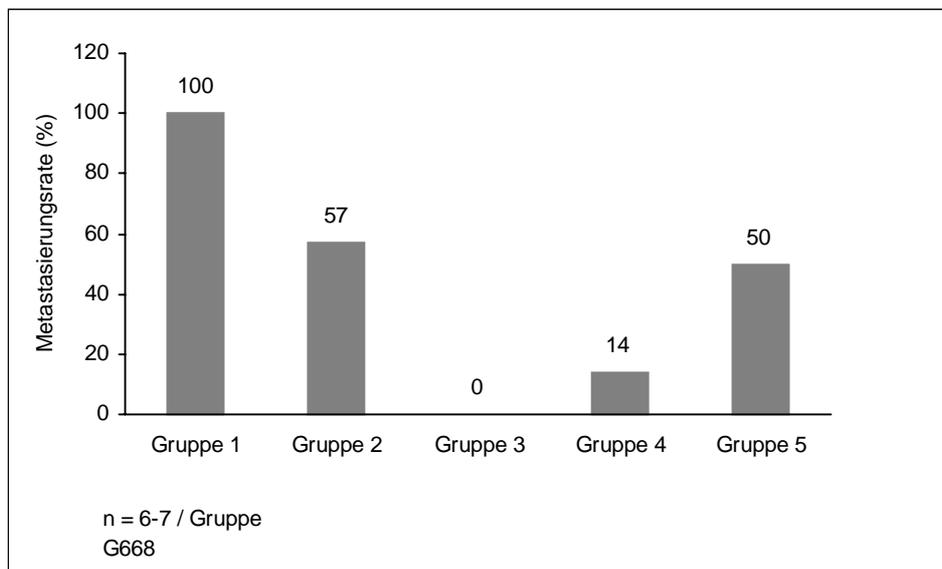
Gruppe 1 = aqua ad injectabilia 10 ml/kg an V 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene
 Gruppe 2 = Gemcitabine 60 mg/kg an VT 1,8, 15 an V 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene
 Gruppe 3 = liposomal verkapseltes Gemcitabine 6 mg/kg an V 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene
 Gruppe 4 = Taxotere 20mg/kg an VT 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene
 Gruppe 5 = Vindesin 1,5 mg/kg an V 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene

Abb. 24: Wirkung der Chemotherapie auf das relative, mediane Tumorgewicht an VT 35 des orthotop implantierten BXF 1299T/12N10.

Die Tumoren der Kontrollgruppe erreichten in einem Zeitraum von 35 Versuchstagen 1633% ihres Ausgangsgewichtes. Die mit Gemcitabin behandelten Tumoren hatten an VT 35 schon wieder 789% ihres Ausgangsgewichtes erreicht. Da die Tumoren zu einem früheren Zeitpunkt aber nicht mehr palpabel waren, mußte davon ausgegangen werden, daß VT 35 nicht den optimalen Zeitpunkt zur Bestimmung der Maximalwirkung darstellte. Das liposomal verkapselte Gemcitabin zeigte sich auch bei der Bestimmung der Tumorgewichte der konventionellen Formulierung überlegen. Lediglich auf 122% des ursprünglichen Wertes war das Tumorgewicht im Median angestiegen. Im Hinblick auf die Beobachtungen in der vorangegangenen Gruppe, konnte auch hier eine stärkere Beeinflussung des Tumorgewichtes zu einem früheren Zeitpunkt des Versuches nicht ausgeschlossen werden. Taxotere und Vindesin erreichten mit 422% und 733% eine deutliche Wachstumsverzögerung. Im Falle des Vindesins war

der Tumor während des gesamten Beobachtungszeitraumes palpabel und zeigte kontinuierliches Wachstum. VT 35 war somit der Zeitpunkt maximaler Wirksamkeit der Substanz. Die mit Taxotere behandelten Tumoren hingegen waren seit VT 21 nicht mehr messbar gewesen. Mit Rücksicht auf den Zeitpunkt der letzten Injektion schien es wahrscheinlich, daß die maximale Wirkung des Taxotere bereits abgeklungen war.

Einen weiteren Anhaltspunkt für die Substanzwirkung ergab die Bestimmung der Metastasierungsrate. Die Wirkung der Standardzytostatika auf die Bildung von Sekundärgeschwulsten bei BXF 1299T ist in Abbildung 25 dargestellt.



Gruppe 1 = aqua ad injectabilia 10 ml/kg an V 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene
 Gruppe 2 = Gemcitabine 60 mg/kg an VT 1,8, 15 an V 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene
 Gruppe 3 = liposomal verkapseltes Gemcitabine 6 mg/kg an V 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene
 Gruppe 4 = Taxotere 20mg/kg an VT 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene
 Gruppe 5 = Vindesin 1,5 mg/kg an V 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene

Abb. 25: Wirkung der Chemotherapie auf die Metastasierungsrate an VT 35 des orthotop implantierten BXF 1299T/12N10.

In der Kontrollgruppe metastasierten 7 von 7 Tumoren. Lediglich 4 von 7 der mit Gemcitabin behandelten Tiere litten unter Sekundärgeschwulsten. GemLip vermochte die Metastasierung vollständig zu unterbinden. Taxotere induzierte eine Senkung der Metastasierungsrate um 86%: Ein Tumor von sechs metastasierte während des Beobachtungszeitraumes. Im Falle des Vindesins metastasierten die Hälfte aller Tumoren.

Bei allen drei Parametern Tumolvolumen, Tumorgewicht und Metastasierungsrate ergab sich bezüglich der Wirksamkeit das gleiche Bild: GemLip zeigte die größte Wirkung, gefolgt von Taxotere. Mit deutlichem Abstand folgten Gemcitabin und Vindesin.

In Versuch G576 mit PRXF PC3MT/6 waren alle 6 Tumoren, die zum Randomisationszeitpunkt beendet wurden, gut durchblutet und hatten deutlich an Masse zugenommen. Trotz des frühen Therapiebeginns entsprachen die Verdoppelungszeiten der Kontrollgruppe denjenigen aus den vorangegangenen Untersuchungen über das Wachstumsverhalten des Tumors. PRXF PC3MT/6 zeigte folglich auch bei sehr kleinem Volumen das für ihn charakteristische Wachstumsverhalten. Tabelle 12, S. 102 zeigt eine Übersicht aller Parameter zur Beurteilung der Chemosensitivität des PRXF PC3MT am lebenden Tier.

Tab.12: Chemosensibilität auf Standardsubstanzen des orthotop in die Nacktmaus implantierten humanen Xenografts PRXF PC3MT/6

Gruppe	Subst.	Dosis (mg/kg/d)	Applikations- tag (VT)	IT ^a (Tage)	VT ^b (mm ³)	Tumor- Tier- zahl (n)	Überle- benszeit (Tage)	Überle- relatives, medianes #Tumorzellen	Aktivitäts- optimer T/C ^c Wert (Tage)	VT 7	VT 14	VT 21	VT 28	Zeit b. Tumorzellen Wachstumsverzögerung ^e 200% (Tage)	400% (Tage)	400% (Tage)	
1	a.a.i.	10 ml/kg	1,8,15	i.v.	11	45,3	6	>28 25 789 1931 3674 4606 22 14 99 95 92 92 >28 >28	-	0	100	P	P	1,5	3,9		
2	GEM	360	1,8,15	i.v.	11	45,3	5	5 >28 513 1020 1830 1987 26 >28 95 88 88 97 24	+	24	36,7	P	P	1,6	5	0,1	1,1
3	TXT	20	1,8,15	i.v.	11	45,3	5	>28 >28 146 100 100 100 >28 >28 89 83 80 80 >28 >28	++	28	1,8	TS	TS	1	2,9	-0,6	-1
4	5FU	100	1,8,15	i.p.	11	45,3	6	16 >28 504 604 798 3399 12 >28 93 90 95 93 19 >28	+	17	18	P	P	1,9	5,3	0,3	1,4
5	Vind	1,5	1,8,15	i.v.	11	45,3	7	>28 >28 100 100 100 100 >28 14 95 99 102 105 >28 >28	++	28	1,8	TS	TS	n.e.	n.e.	n.d.	n.d.

^a, IT = Induktionszeit = Zeit von Implantation bis Randomisation
VT = Versuchstag = Tage seit der Randomisation

^b, Aktivitätswertung:
- = inaktiv = T/C > 50%
+ = Tumorzellen = T/C > 25%-50%
++ = Tumorzellen = T/C < 25% und Tx/To > 75% - 125%
+++ = partielle Remission = T/C < 25% und Tx/To > 10% - 75%
++++ = komplette Remission = T/C < 25% und Tx/To < 10%

^c, T/C = Quotient Testgruppe / Kontrollgruppe

^d, Einstufung in Bezug auf den Ausgangswert nach klinischen Kriterien
KR = Komplette Remission = Tx/To < 10%
PR = partielle Remission = Tx/To > 10% - 50%
MR = minimale Remission = Tx/To > 50% - 75%
TS = Tumorzellen = Tx/To > 75% - 125%
P = Progression = Tx/To > 125%

^e, Verdoppelungszeit der Testgruppe - Verdoppelungszeit der Kontrollgruppe
Tx/To = relatives Tumorzellen an Tag x / relatives Tumorzellen an Tag 0
i.v. = intravenöse Injektion in die Schwanzvene

a.a.i. = aqua ad injectabilia; GEM = Gemcitabine; TXT = Taxotere; 5FU = 5 Fluorouracil; Vind = Vindesin.

Einige Tiere mußten vor Versuchsende beendet werden. In der Kontrollgruppe geschah dies, wenn das Tumorzvolumen die maximale Größe von 2 cm im Durchmesser erreicht wurde. Gemcitabin beeinflusste das Wachstum des Tumors so minimal, daß einige Tiere vor Ablauf der Versuchsdauer aufgrund ihrer hohen Tumorklast beendet werden mußten.

Der Verlauf der relativen, medianen Tumorzvolumina und Körpergewichte wurde in Abbildung 26, S. 104 dargestellt.

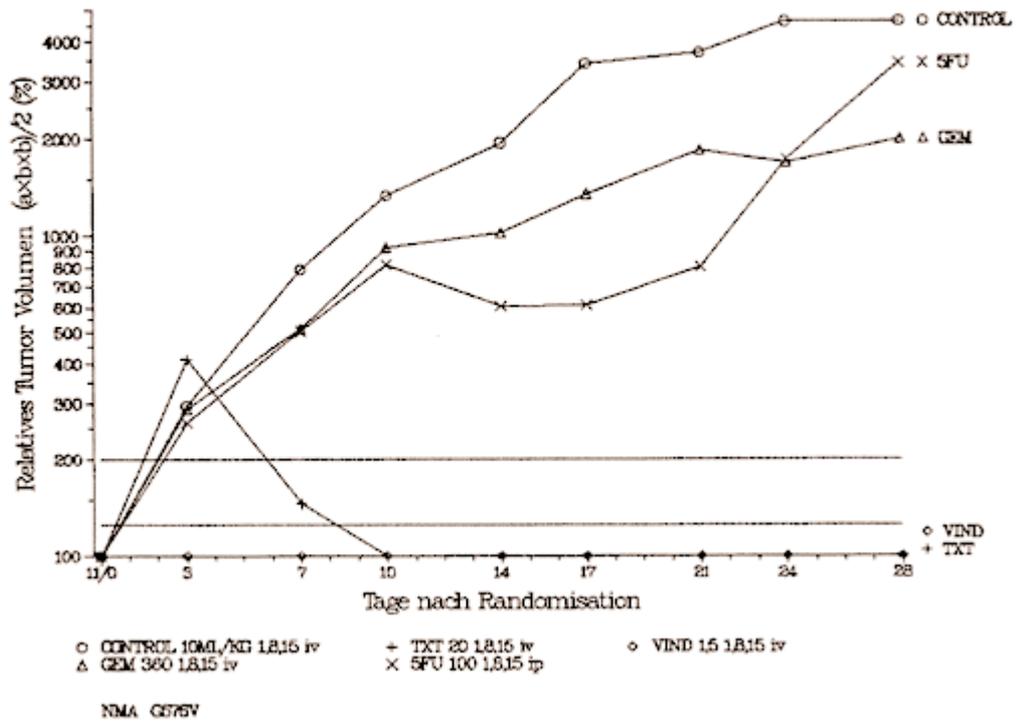


Abb. 26a: Wirkung der Chemotherapie auf das relative, mediane Tumorumfassen des orthotop implantierten PRXF PC3MT / 6.
n = 5 - 6 Tiere / Gruppe

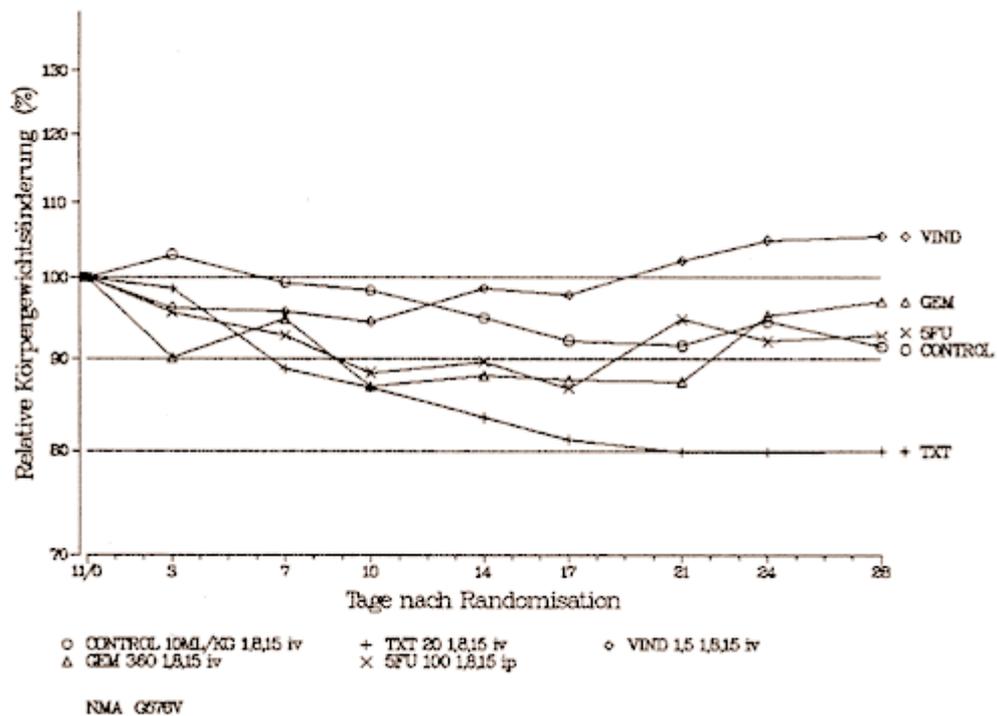


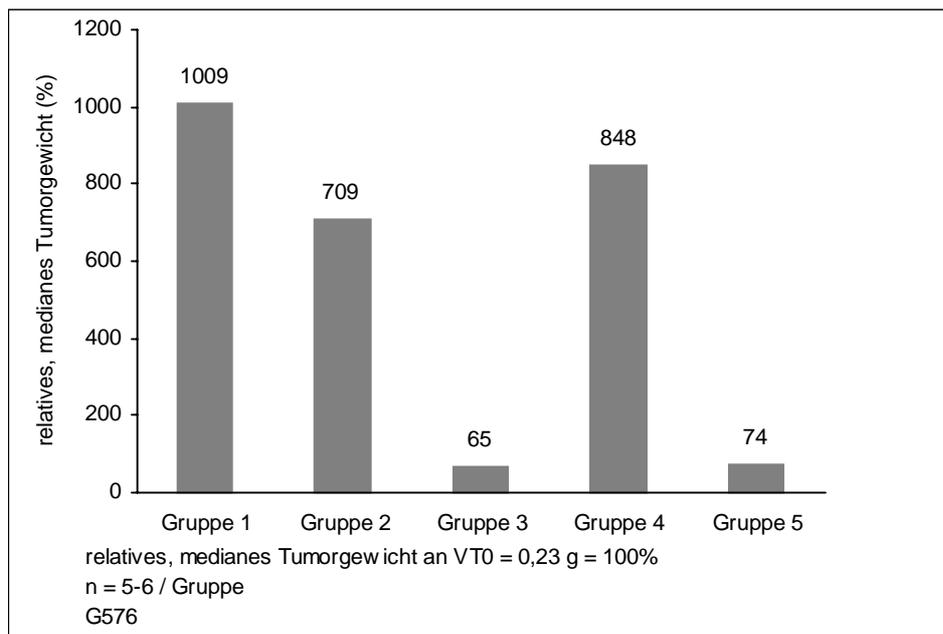
Abb. 26b: Wirkung der Chemotherapie auf das relative, mediane Körpergewicht nach orthotoper Implantation des PRXF PC3MT / 6.
n = 5 - 6 Tiere / Gruppe.

Alle getesteten Substanzen bewirkten eine Abflachung der Wachstumskurve gegenüber der Kontrolle. Mit Ausnahme der mit Vindesin behandelten Tumoren waren alle Tumoren ab VT 3 palpabel.

Gemcitabin bewirkte eine Wachstumsverzögerung um 0,1 bzw. 1,1 Tage. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes wuchsen die Tumoren kontinuierlich. Die Wirkung von Taxotere setzte offensichtlich 4 - 7 Tage nach der ersten Injektion ein. An VT 3 war noch eine deutliche Progression zu verzeichnen, die sogar über das Wachstum der Kontrolle hinaus ging. An VT 10 waren die Tumoren jedoch schon nicht mehr palpabel. Diese Wirkung hielt bis VT 28 an. Da die Tumoren innerhalb der ersten drei Versuchstage vor Einsetzen der Wirkung des Taxotere ihr Volumen bereits um über 400% gesteigert hatten, war die Wachstumsverzögerung keine geeignete Größe zur Quantifizierung der Wirksamkeit dieser Substanz. Die mit 5FU behandelten Tumoren wuchsen zunächst in ähnlicher Weise wie diejenigen unter Gemcitabin-Therapie. Ab VT 10 nahm das mediane Tumolvolumen jedoch ab. Dieser Effekt war nur von kurzer Dauer. Schon 2 Tage nach der letzten Injektion begann das mediane Volumen der Tumoren wieder anzusteigen, um an VT 28 einen medianen Wert über dem der Gemcitabin-Gruppe zu erreichen. Vindesin beeinflusste das Wachstum von PRXF PC3MT/6 am nachhaltigsten. Die Tumoren waren zu keinem Zeitpunkt palpabel.

Wie auch in Versuch G668 beeinflusste lediglich Taxotere das mediane Körpergewicht in nennenswerter Weise. Beim Vergleich der beiden mit Gemcitabin behandelten Gruppen der Versuche G668 und G576 fiel der stärkere Körpergewichtsverlust bei erhöhter Dosis auf. Keines der Tiere in diesem Versuch mußte jedoch aufgrund eines Körpergewichtsverlustes von über 20% beendet werden.

Die mit Taxotere und Vindesin behandelten Tumoren hatten an VT 28 ein medianes Tumolvolumen unterhalb der Meßgrenze. Zur Bestimmung der Wirksamkeit dieser Substanzen war es unerlässlich eine Sektion durchzuführen, bei der das Tumorgewicht bestimmt wurde. Die Wirkung der Substanzen auf das Metastasierungsverhalten der Tumoren war bei allen Gruppen von Interesse. In Abbildung 27, S. 106 sind die relativen Tumorgewichte an VT 28 aufgetragen. Als Bezugswert wurde das an VT 0 bestimmte mediane Tumorgewicht der zu diesem Zeitpunkt beendeten Tiere gewählt. 100 % entsprachen 0,23 Gramm.

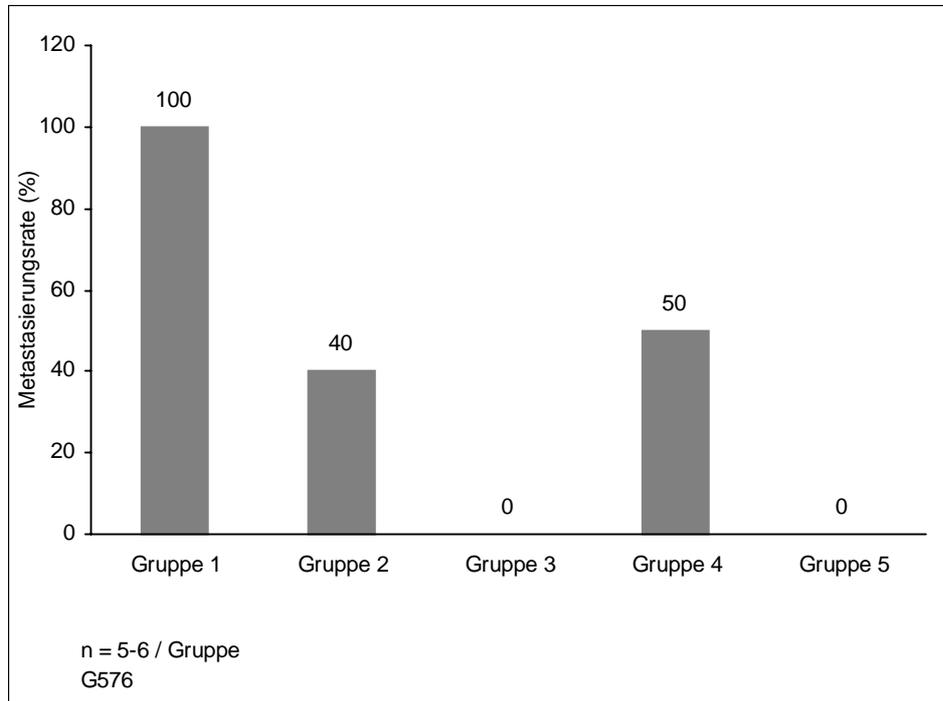


Gruppe 1 = aqua ad injectabilia 10 ml/kg an V 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene
 Gruppe 2 = Gemcitabine 60 mg/kg an VT 1,8, 15 an V 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene
 Gruppe 3 = Taxotere 20mg/kg an VT 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene
 Gruppe 4 = 5-Fluorouracil 100 mg/kg an VT 1,8, 15 intraperitoneal injiziert.
 Gruppe 5 = Vindesin 1,5 mg/kg an V 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene

Abb. 27: Wirkung der Chemotherapie auf das relative, mediane Tumorgewicht an VT 35 des orthotop implantierten PRXF PC3MT / 6.

Erst durch Betrachtung dieser Daten wurde augenscheinlich, daß bei den mit Taxotere und Vindesin behandelten Gruppen eine minimale Remission der Tumoren aufgetreten war. Nach der Therapie waren noch 65% bzw 74 % der Tumormasse vorhanden. Somit waren die Substanzen wirksamer als es die Messungen am lebenden Tier zunächst vermuten ließen. Die Bestimmung der relativen, medianen Tumorgewichte der beiden anderen Therapiegruppen erbrachte ähnliche Ergebnisse wie die Bestimmung der Tumorumfänge: Gemcitabin zeigte eine geringe Wirksamkeit, hemmte das Tumorstadium aber deutlicher als 5-Fluorouracil.

Die Metastasierungsrate der einzelnen Gruppen ist in Abbildung 28 dargestellt.



Gruppe 1 = aqua ad injectabilia 10 ml/kg an V 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene
 Gruppe 2 = Gemcitabine 60 mg/kg an VT 1,8,15an V 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene
 Gruppe 3 = Taxotere 20mg/kg an VT 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene
 Gruppe 4 = 5-Fluorouracil 100 mg/kg an VT 1,8,15 intraperitoneal injiziert.
 Gruppe 5 = Vindesin 1,5 mg/kg an V 1,8, 15 intravenös in die Schwanzvene

Abb. 28: Wirkung der Chemotherapie auf die Metastasierungsrate an VT 35 des orthotop implantierten PRXF PC3MT / 6.

Die Wirkung auf das Tumorgewicht entsprach in diesem Falle der Wirkung auf das Metastasierungsverhalten. Die Substanzen, die zu einer minimalen Remission des Tumors geführt hatten, bewirkten eine Senkung der Metastasierungsrate auf 0%. Gemcitabin senkte die Metastasierungsrate von 100% auf 40% ab, 5-Fluorouracil verhinderte eine Metastasierung in 50% der therapierten Tumoren. Bei Betrachtung aller drei Parameter ließ sich zusammenfassend sagen, daß Taxotere das Wachstumsverhalten des Prostatakarzinomes am nachhaltigsten beeinflusste. Nur geringfügig niedriger war die Hemmung des Tumorwachstums, die durch Vindesin induziert wurde. Sehr viel schwächer waren die Auswirkungen der Gemcitabin- sowie der 5-Fluorouracil-Therapie. Wobei Gemcitabin das Wachstumsverhalten von PRXF PC3MT/6 etwas stärker beeinflusste als 5-Fluorouracil.

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Standardsubstanzen wurden außer an den orthotopen Modellen auch am korrespondierenden subkutanen Modell getestet.

BXF 1299 und BXF 1299T verhielten sich bezüglich ihrer Empfindlichkeit gegenüber den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Zytostatika ähnlich. Die beiden Therapieversuche wurden in Abbildung 29, S. 109 einander gegenüber gestellt.

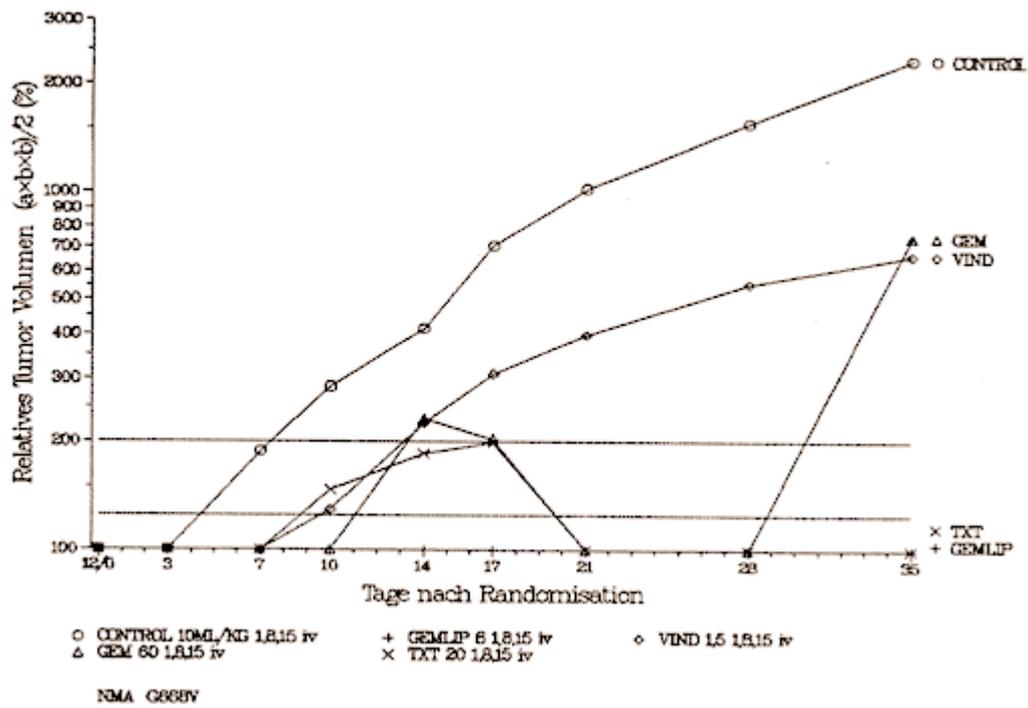


Abb.29a: Wirkung der Chemotherapie auf das relative, mediane Tumolvolumen des orthotop implantierten BXF 1299T / 12N10.
 n = 6 - 7 Tiere / Gruppe

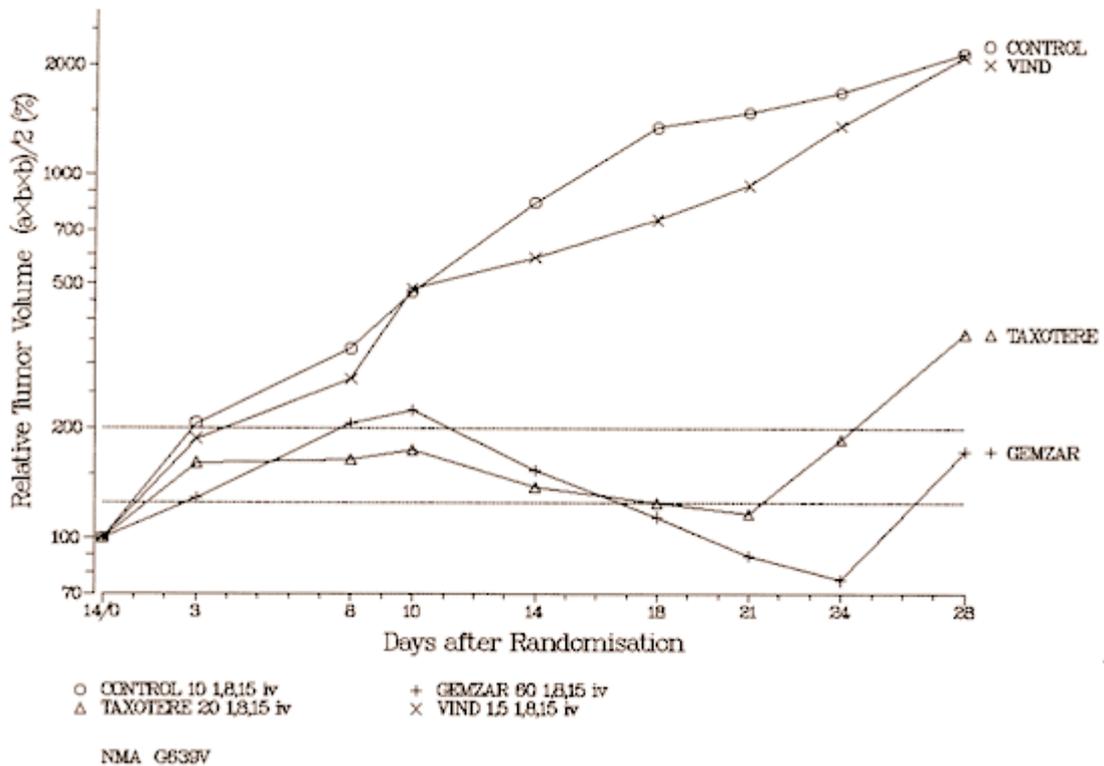


Abb. 29b: Wirkung der Chemotherapie auf das relative, mediane Tumolvolumen nach subkutaner Implantation des BXF 1299 / 10N8.
 n = 5 Tiere / Gruppe

Der Vergleich der Kontrollgruppen zeigte, daß innerhalb des Versuchszeitraumes von 28 Tagen beide Modelle ihr relatives, medianes Tumolvolumen verzwanzigfacht hatten. Dadurch wurde es möglich, die Daten der behandelten Gruppen direkt miteinander zu vergleichen. Insgesamt zeigten die im Rahmen dieses Experimentes verwendeten Zytostatika etwas stärkere Wirkung auf das orthotope als auf das subkutane Modell.

Gemcitabin und Taxotere bewirkten in beiden Modellen Tumorstasis. Die optimalen Test / Kontrolle - Werte lagen für beide Substanzen an beiden Modellen im gleichen Größenbereich. Bei Betrachtung der Kurvenverläufe fiel jedoch auf, daß die Wirkung der Zytostatika im subkutanen Modell schneller einsetzte, aber auch schneller wieder nachließ. Ließ man diese zeitliche Verzögerung außer acht, verliefen die Kurven einer Substanz nahezu parallel, wobei die Kurven der Tumore der Blase stets unterhalb der Kurve der subkutan wachsenden Tumore blieben. Die Wirkung des Vindesins auf den subkutan wachsenden Xenograft war so schwach, daß sein optimaler Test / Kontrolle - Wert über 50% blieb und die Substanz somit als inaktiv bewertet wurde. Im orthotopen Modell bewirkte Vindesin immerhin eine Wachstumshemmung. Beim Vergleich der Kurvenverläufe trat zu Tage, daß auch bei dieser Substanz die Kurven beider Modelle parallel verliefen.

Diese Ergebnisse wurden von den Experimenten mit PRXF PC3MT und PRXF PC3M bestätigt. Abbildung 30, S. 111 stellt die Wachstumskurven beider Versuche einander gegenüber.

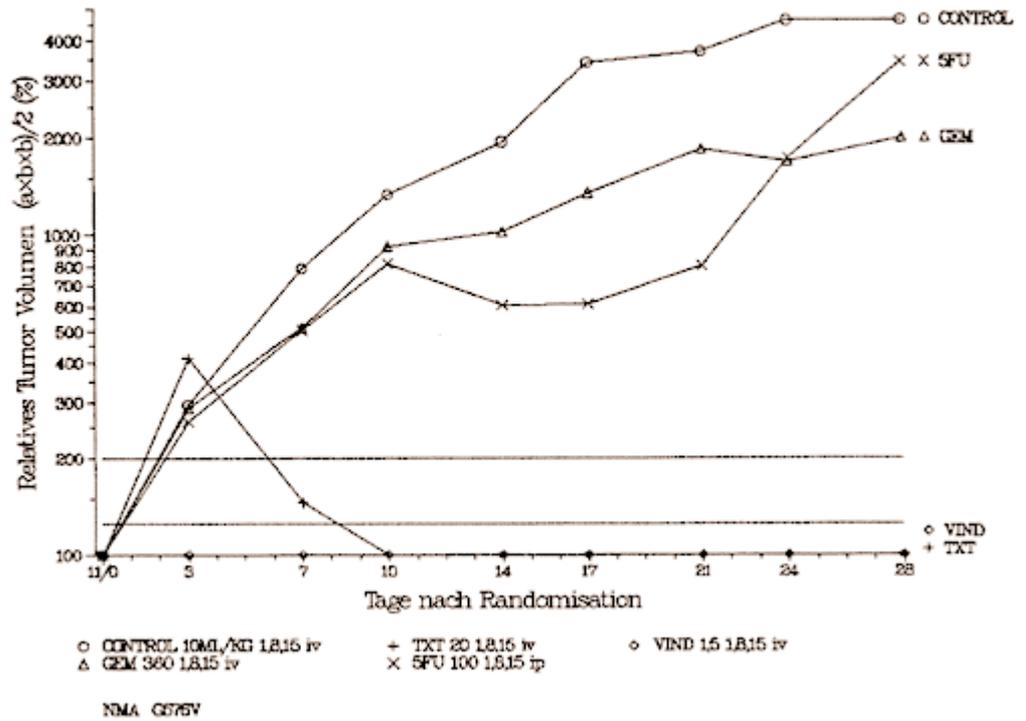


Abb. 30a: Wirkung der Chemotherapie auf das relative, mediane Tumorvolumen des orthotop implantierten PRXF PC3MT / 6.
 n = 5 - 6 Tiere / Gruppe

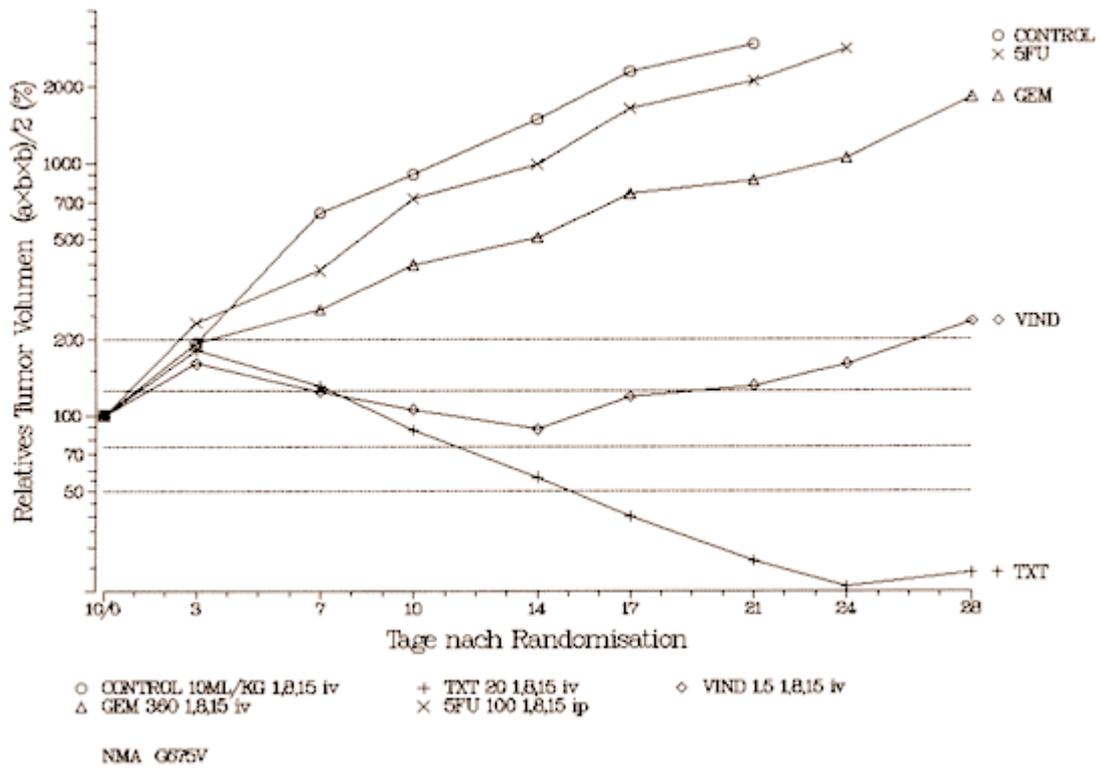


Abb. 30b: Wirkung der Chemotherapie auf das relative, mediane Tumorvolumen nach subcutaner Implantation des PRXF PC3M / 6.
 n = 6 Tiere / Gruppe.

Bei Betrachtung der Kontrollgruppen fiel auf, daß aufgrund des höheren absoluten medianen Tumolvolumens die unbehandelte Gruppe des subkutanen Modells sehr viel früher beendet werden mußte als diejenige des orthotopen Modelles. Ein Vergleich beider Versuche war dennoch möglich. Gemcitabin bewirkte in beiden Fällen lediglich eine im gleichen Größenrahmen liegende Wachstumsverzögerung. Am Beispiel des Taxotere wurden bereits die Nachteile des orthotopen Modelles erläutert. Das Erreichen einer Remission wie beim subkutanen Modell der Fall war durch Vermessung mit der Schieblehre in diesem Modell nicht möglich. Da die untere erfassbare Meßgrenze gleich 100% gesetzt wurde, konnten Volumina unterhalb dieser Grenze nicht erfaßt werden. Erst die Betrachtung der Tumorgewichte am Versuchsende zeigte, daß auch hier eine Remission stattgefunden haben mußte, da das mediane Endgewicht dieser Gruppe unterhalb des medianen Anfangsgewichtes lag. Ähnlich gelagert war der Fall bei Vindesin. Die Betrachtung der Meßwerte ergab zwar schon eine deutlich bessere Wirkung der Substanz auf die orthotop als auch auf die subkutan wachsenden Tumore, aber erst die Betrachtung der relativen Tumorgewichte am Ende des Versuches zeigte, daß Vindesin nicht nur eine Tumorstasis sondern sogar eine partielle Remission des in der Prostata wachsenden Tumors bewirkt hatte. Wohingegen die subkutan wachsenden Xenografts lediglich eine Wachstumsverzögerung erfahren hatten. 5Fluorouracil bewirkte beim orthotop wachsenden PRXF PC3MT eine Wachstumsverzögerung, während der subkutan wachsende PRXF PC3M nahezu unbeeinflusst von dieser Substanz wuchs. In diesem Falle spielte vermutlich die Applikationsart eine nicht ganz unwesentliche Rolle, da durch die intraperitoneale Injektion die Substanz in unmittelbare Nähe des Implantationsortes des Tumors verbracht wurde. So konnte davon ausgegangen werden, daß der orthotop wachsende Tumor systemisch und durch die i.p. Gabe auch lokal der Wirkung von 5FU ausgesetzt war, während in den subkutan wachsende Xenograft lediglich über den Blutkreislauf 5FU eindrang.

Insgesamt hemmten die getesteten Standardzytostatika die in der Prostata wachsenden Tumore stärker als die unter der Haut wachsenden.

Die Körpergewichtsverläufe beider Modelle waren identisch. Die Wirkung der Substanzen auf den Gesamtorganismus der Maus blieb vom Ort des Tumorwachstums unbeeinflusst.