

### **4.3 Bedeutung von orthotopen Tumormodellen für die Substanzentwicklung**

#### **4.3.1 Antimetastatisch wirkende Substanzen**

Von den zwei großen Teilgebieten der Krebstherapie Chirurgie und Chemotherapie hat letztere auf dem Gebiet der Metastasenbekämpfung immer noch die größten Aussichten auf Erfolg. Der Chirurgie sind zumeist anatomische Grenzen gesetzt. Die meisten Metastasen sind operativ schlecht zugänglich oder verhindern durch ihr disseminiertes Auftreten eine vollständige Entfernung des entarteten Gewebes aus dem Organismus. Da auch eine weitere Verbesserung der chirurgischen Techniken voraussichtlich nicht viel zur Erhöhung der Heilungschancen beitragen wird, ist die Entwicklung von Metastaseninhibitoren von um so größerer Bedeutung.

Für dieses Vorhaben müssen geeignete Modelle zur Verfügung stehen, die die Situation in der Klinik so genau wie möglich reflektieren. Infiltration und Metastasierung sind eng miteinander verknüpfte Eigenschaften einer Tumorzelle. Ohne Infiltration kann keine Metastasierung stattfinden. Ein invasiv wachsender Tumor senkt die Heilungschancen eines Patienten in ähnlicher Weise wie das Auftreten von Sekundärgeschwulsten. Hat der Tumor sein Ursprungsorgan durchdrungen, ist eine vollständige Resektion meist nicht mehr möglich und eine Rezidivbildung unvermeidlich.

*In vitro* sind zahlreiche Modelle zur Testung der Invasivität von Tumorzelllinien etabliert worden, mit deren Hilfe antimetastatische Substanzen entwickelt wurden, unter anderem Staurosporin, das die Invasivität von humanen Blasenkarzinomzellen durch eine künstliche Basalmembran hemmte (Schwartz et al., 1990). Andere Metastaseninhibitoren wie z.B. L651582 hemmen die Motilität humaner Tumorzelllinien *in vitro* und erhöhen die Lebenszeit von Nacktmäusen, die Träger intraperitoneal injizierter humaner Ovarialkarzinomzellen sind (Kohn et al., 1990).

Nachteil all dieser Modelle ist, daß nicht der gesamte Ablauf der Metastasierungskaskade berücksichtigt wird. Darüber hinaus ist davon auszugehen, daß die Infiltration der Umgebung nicht nur von der

Invasionskapazität der Tumorzellen abhängt, sondern auch von der Beschaffenheit des umgebenden Gewebes beeinflusst wird. Daher spiegelt nur der in seinem Ursprungsorgan wachsende Xenograft die tatsächliche Invasions- und Metastasierungsfähigkeit seines Spendertumors wider.

Die orthotope Implantation humaner Tumoren in die Nacktmaus stellt folglich ein für die Entwicklung von Metastaseninhibitoren in besonderem Maße geeignetes Modell dar. Nur in einem solchen Versuchsaufbau werden alle Schritte der Metastasierungskaskade durchlaufen. Auch der Einfluss des Primärtumors auf die Sekundärgeschwulste sowie eventuelle Unterschiede zwischen beiden bezüglich der Zytostatikaempfindlichkeit können untersucht werden.

Entscheidend für die Eignung des orthotopen Modells als Testverfahren für irgendeine Form der Krebstherapie ist aber auch die Entwicklung geeigneter Parameter, um die Wirkung dieser Substanzen quantifizierbar und damit untereinander vergleichbar zu machen. Die Auszählung der Metastasen nach Applikation der zu testenden Substanz stellt eine einfache Methode dar, spezifisch die antimetastatische Wirkung einer Substanz zu untersuchen.

Die vorliegende Arbeit bestätigt die Beobachtungen von Hoffman (1994), der an zahlreichen Beispielen die Bedeutung orthotoper Modelle für die Entwicklung geeigneter antimetastatischer Therapien unterstrichen hat. Aber auch Marincola et al. (1989), Kubota (1994) und Stephenson et al. (1992) kamen zu diesem Schluß.

#### **4.3.2 Lokale Therapieformen**

Die lokale Applikation von antitumoral wirksamen Substanzen stellt eine den Patienten schonende Alternative zur systemischen Chemotherapie dar.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden zwei Modelle untersucht, die sich im besonderen Maße zur Entwicklung lokaler Therapien eignen: Das Blasenkarzinom BXF 1299T sowie das Aszitesmodell PRXF PC3MAS. Das Blasenkarzinom BXF 1299T erfährt insofern eine Einschränkung, als daß die lokale Instillation antitumoraler Substanzen erst zu einem Zeitpunkt Sinn macht, an dem der Tumor in das Lumen der Blase eingebrochen ist. Nichtsdestoweniger bietet ein solches Modell den Vorteil, die physiologischen und anatomischen Gegebenheiten besonders genau nachzuempfinden. So sind die Auswirkungen des intravesikalen Milieus auf

Resorbierbarkeit und Aktivität einer Substanz auf anderem Wege nur schwer zu ermitteln.

Darüber hinaus können Risiken der lokalen Chemotherapie evaluiert werden. Mazeman et al. berichteten von erhöhter Toxizität der verwendeten Chemotherapeutika bei lokaler Instillation in Abhängigkeit von der Kontaktfläche und -dauer des Medikamentes mit dem Tumor (Mazemann et al., 1986). Die Ursachen und Folgen solcher Therapiekomplicationen können in einem Modelle wie BXF 1299T abgeklärt werden.

Peritonealkarzinosen mit oder ohne Aszites kommen bei einem Teil der Bauchhöhlentumoren vor. Ihr Auftreten wird in der Klinik als letaler Faktor angesehen (Jaquet et al., 1996). Die Entwicklung einer geeigneten Therapie scheint somit mehr als notwendig. In der Klinik bieten zur Zeit intraperitoneale Chemo- und Immuntherapien (Wendling et al., 1991) sowie deren Kombination mit Hyperthermie (Gilly et al., 1993) erfolgsversprechende Ansätze. Um solche Behandlungsformen weiter zu entwickeln, sind möglichst klinische Modelle vonnöten. Hierfür gibt es zwei Ansätze. Zum einen wird humanes Tumorgewebe orthotop implantiert, was bei einem relativ konstanten Prozentsatz zur Ausbildung einer Aszites bzw. einer Peritonealkarzinose führt (Fu et al., 1993). Zum anderen werden enzymatisch vereinzelte Tumorzellen eines solide gewachsenen Tumors mittels Injektion in die Bauchhöhle gebracht (Takahashi et al., 1978).

PRXF PC3MAS ist diesen Versuchsanordnungen überlegen. Im Gegensatz zum erstgenannten Verfahren entwickelt sich in allen Tieren das gewünschte Krankheitsbild. Dennoch handelt es sich im Gegensatz zum zweitgenannten Verfahren um eine selektierte Zellpopulation, die sich von ihrem Ursprungstumor dahingehend unterscheidet, daß die darin enthaltenen Zellklone in der Lage waren, sich vom Ursprungstumor zu lösen und als Einzelzellen zu wachsen. Der Einfluss dieser Eigenschaft auf die Chemosensitivität solcher Tumoren kann nur in einem Modell wie PRXF PC3MAS untersucht werden.

BXF 1299T und PRXF PC3MAS stellen zwei für die Entwicklung lokaler Therapieformen besonders gut geeignete Modelle dar. Ihre klinische Relevanz sowie die Möglichkeit, die Wirkung der Testsubstanzen mit geeigneten Parametern zu quantifizieren, lassen sie für diese Zweck prädestiniert erscheinen.