

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden vier subkutan auf der Nacktmaus wachsende humane Tumorxenografts orthotop in die Nacktmaus implantiert. Bei zwei weiteren untersuchten orthotopen Modellen stammte das Spendermaterial von orthotop implantierten Xenografts ab. Im Einzelnen handelte es sich um das Kolonkarzinom CXF 1103T, das Blasenkarzinom BXF 1299T, die Prostatakarzinome PRXF PC3T, PC3MT und PC3MMT sowie das Aszitesmodell PRXF PC3MAS.

Die Angangsraten lagen mit Ausnahme des PRXF PC3(T) bei beiden Implantationsarten im gleichen Größenbereich, während die Verdoppelungszeiten nach orthotoper kürzer waren als nach subkutaner Implantation. Diese Beobachtung bestätigte die Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen. Das abweichende Verhalten des PRXF PC3(T) war auch im Vergleich mit anderen Arbeiten nicht zu klären.

Daß humane Tumorzellen nur dann metastasieren, wenn sie in ihr Ursprungsorgan implantiert werden, wurde in dieser Arbeit bestätigt. Im orthotopen Modell lag die mediane Metastasierungsrate bei 74%. Die Metastasierungsmuster von Xenograft und Patiententumor waren in weiten Teilen identisch. Sowohl Übereinstimmung als auch Abweichungen vom Verhalten im Patienten konnten bei Durchsicht der Literatur bestätigt, die Gründe für die Abweichung aber nicht erklärt werden. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich die Hypothese, daß das Metastasierungsverhalten in der Maus von Einflüssen abhängig ist, denen das Spendermaterial seit der Entnahme aus dem Patienten unterlegen war.

Der histologische Aufbau der Xenografts war unabhängig von ihrer Lokalisation. Ebenso waren die histologischen Befunde des Patiententumors und des korrespondierenden Xenografts identisch. Immunhistochemisch wurde in allen Tumoren humanes Zytokeratin unabhängig vom Implantationsort nachgewiesen. Daher eignete sich diese Methode zur Identifikation fraglicher Mikrometastasen. Das Kolonkarzinom CXF 1103(T) exprimierte humanes karzinoembryogenes Antigen (CEA) unabhängig von seiner Lokalisation. Da im Serum des betreffenden Patienten keine erhöhten CEA-Werte nachgewiesen worden waren, lag der Verdacht nahe, daß es sich bei CXF 1103(T) um einen sogenannten "low secreter" handelte, eine Geschwulst, die CEA zwar exprimiert aber nicht oder nur in sehr geringen Mengen in den Blutkreislauf sezerniert. Die Konstanz histologischer und immunhistologischer Eigenschaften beim Vergleich zwischen Patiententumor und Xenograft einerseits sowie den beiden Implantationsmöglichkeiten andererseits wurde in der Literatur bereits erwähnt. Die Beobachtung andereF` `` `` `` ``

(F<sub>0</sub> - 4<sup>2</sup>)  
 c<sub>v</sub> n  
 F<sub>0</sub>  
 4<sup>2</sup>  
 x F  
 F<sub>0</sub> - 4<sup>2</sup>  
 J i  
 1<sup>9</sup> 0<sup>3</sup> 5<sup>8</sup> M  
 - 0<sup>0</sup> 1<sup>4</sup> 0  
 (E) A  
 0<sup>0</sup> 1<sup>4</sup> 0  
 (r) A  
 - 0<sup>3</sup> 5<sup>2</sup> 0  
 (g e b n) A  
 0<sup>6</sup> 7<sup>6</sup> 0  
 i) A  
 - 1<sup>0</sup> 0<sup>0</sup> 0<sup>0</sup> 0<sup>0</sup> der

tumoreigenen Gefäße wurde in der Literatur widersprüchlich behandelt. Der in dieser Arbeit verwendete Parameter der vaskulären Permeabilität zeigte sich unabhängig vom Implantationsort. Im Gegensatz dazu waren die Gefäße der Metastasen durchlässiger als diejenigen der Primärtumore. Dieses Phänomen wurde anhand des selektiven Charakters des Metastasierungsvorganges erklärt.

Die Chemotherapieversuche mit BXF 1299T und PRXFT bestätigten, daß es prinzipiell möglich ist, eine für solche Experimente ausreichende Tumorzahl zu transplantieren und deren Wachstumsverlauf *in situ* zu verfolgen. Eine Bestimmung von Metastasierungsrate und Tumorgewicht am Ende des Versuches blieb im Rahmen dieser Arbeit aber unerlässlich für die Bestimmung der Wirksamkeit einer Substanz. Im Gegensatz zu Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen blieb die Ansprechbarkeit gegenüber einer Chemotherapie prinzipiell vom Implantationsort unbeeinflusst. Allerdings waren die orthotopen Modelle etwas empfindlicher als die subkutanen. Die Auswahl der Spendentumore, die im subkutanen Modell ein dem Patienten sehr ähnliches Chemosensibilitätsprofil aufwiesen, gewährleistete diese Übereinstimmung der beiden Modelle. Folglich macht es Sinn, Substanzen, bevor sie am aufwendigen orthotopen Modell untersucht werden, am entsprechenden subkutanen Xenograft zu untersuchen. Die in dieser Arbeit verwendeten Zytostatika hemmten, sofern sie eine hemmende Wirkung auf das Tumorstadium hatten, in statistisch relevanter Weise auch die Bildung von Metastasen. Damit erwiesen sich die untersuchten orthotopen Modelle als geeignet für die Testung

antimetastatisch wirkender Substanzen und bestätigten damit gleichlautende Aussagen der Literatur.

Die Bedeutung orthotop implantierter humaner Xenografts in der Tumorforschung wurde durch die vorliegende Arbeit unterstrichen. Insbesondere für die Entwicklung antimetastatisch wirkender Substanzen sowie lokaler Therapieformen ist dieses Modell geeignet. Durch die starke Anlehnung an die klinischen Verhältnisse wird es darüber hinaus möglich, wichtige Mechanismen der Tumorbiologie, insbesondere des Metastasierungsvorganges zu studieren, um daraus Konsequenzen für eine bessere Krebstherapie ziehen zu können.