

1 Einleitung und Problemstellung

Die Leber ist der häufigste Ort einer Fernmetastasierung nach potentiell kurativer Resektion von gastrointestinalen Tumoren (Hnatnowitch et al., 1981).

In Deutschland erkranken jedes Jahr 53 000 Menschen an kolorektalen Karzinomen (Boese-Landgraf, 1998). 15-20 % von ihnen weisen zum Zeitpunkt der Operation synchron Lebermetastasen auf, deren Resektion nur in 5-30 % der Fälle möglich ist (Kabalka et al., 1988). Multimodale Therapiekonzepte bilden derzeit die Ausnahme in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms (Boese-Landgraf, 1998).

In einem Übersichtsartikel von Abbruzzese und Levin (1989) wurden die Ergebnisse verschiedener Studien an 663 Patienten mit kolorektalen Karzinomen unter der Anwendung von 22 verschiedenen Therapieschemata mit dem Ergebnis zusammengefaßt, daß lediglich 7 Patienten geheilt werden konnten. Die gegenwärtig in der Klinik verfügbaren Therapiekonzepte zur Behandlung von Lebermetastasen müssen als unbefriedigend angesehen werden, da die mittlere Überlebenszeit solcher Patienten 26 Monate nicht übersteigt.

Ein großes Problem in der Tumorbehandlung unter Anwendung der Chemotherapie besteht im Zeitverlust für die Patienten, bei denen kein Ansprechen auf die Behandlung erfolgt. Eine prognostische Aussage über den wahrscheinlichen Ausgang einer Therapie ist in diesem Zusammenhang von großem klinischem Interesse, um eine sofortige Modifikation der Behandlungsstrategie bzw. Wiederholung der Therapie vornehmen zu können. Dafür ist es nötig, einen "Marker" zu bestimmen, über dessen Verhalten während oder kurz nach Beenden der Therapie eine Möglichkeit besteht, auf eine Response (Therapieantwort) zu schließen.

Es sind verschiedene Ansätze bereits untersucht und beschrieben worden:

1. Die Kontrolle von unter der Therapie reagierenden Stoffwechselprodukten, die auf eine Reaktion der Zielzellen schließen lassen (Hanazaki et al., 1998; Chazal et al., 1997).
2. Die Darstellung des Zielgewebes über bildgebende Verfahren, die Vergleiche des interessierenden Gebietes vor und nach Behandlung ermöglichen und aus den Differenzen zwischen beiden Aufnahmen auf eine Therapiereaktion schließen lassen (Hale et al., 1998; Semelka et al., 1998).

Ein weiterer, vollkommen neuer Weg der Einschätzung des wahrscheinlichen Behandlungserfolges besteht im direkten Monitoring des Anreicherungsverhaltens von Zytostatika über das Signalverhalten des entsprechenden Gewebes (Enhancement) durch die Kopplung von Zytostatikum und Kontrastmittel über einen Vektor bzw. Carrier.

Unter den Carrier-Systemen galten von Anfang an die Liposomen wegen ihrer biokompatiblen Lipidmatrix als besonders sicher in ihrer parenteralen Anwendung. Durch bestimmte Kombinationen der Bestandteile der Lipidhülle kann man speziell auf Größe und Membranstabilität bzw. -durchlässigkeit abgestimmte Vesikel herstellen, die universell

Einleitung

einsetzbar sind. Durch die Bindung von Polyethylenglykol (PEG) an die Oberfläche dieser Lipidvesikel gelang es, sogenannte Stealth[®]-Liposomen herzustellen, die für das Mononukleäre Phagocytensystem (MPS) "unsichtbar" sind (Lasic und Martin, 1995) und daher unter anderem eine verlängerte Blutzirkulation aufweisen, die sowohl eine spezifische als auch eine unspezifische Anreicherung in den Zielzellen ermöglichen und dabei sehr gut verträglich sind.

Ein von der Arbeitsgruppe bereits erprobter und sehr vielversprechender Ansatz in der Behandlung von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms stellt die Anwendung eines Drug Carrier Embolisation Systems (DCES) (Reszka et al., 1999) dar, das die Vorteile der regionalen Chemoembolisation mit dem Drug Targeting durch die lokoregionäre Anwendung eines kombinierten Liposomensystems (Stealth[®]-Liposomen und Embolisation) miteinander verbindet. Es wurden nicht nur die hohen Anreicherungsraten des Chemotherapeutikums im Tumorgewebe (Berger et al., 1998) über eine neuartige, rasche und exakte Methode des Nachweises von 5-Fluorourazil (5-FU) und seiner Metaboliten (Jung et al., 1997) nachgewiesen, sondern auch deren Erfolg im Langzeitversuch nach bereits einmaliger Applikation unterstrichen (Pohlen et al., 1998).

Für die vorliegende Arbeit wurde erstmals das liposomal verkapselte Therapeutikum mit einem magnetresonanztomographischen (MRT) Kontrastmittel gekoppelt. Das Monitoring des Anreicherungsverhaltens des Kontrastmittels im Zielgewebe sollte einen direkten Rückschluß auf die Menge des angereicherten Zytostatikums erlauben, was wiederum einem prädiktiven MRT-Befund für die Beurteilung des zu erwartenden Behandlungserfolges entspräche.

Folgende Basis war für die Nutzung eines Therapie-Diagnostik-Liposoms nötig:

1. Kontrastmittel und Zytostatikum müssen an ein und dasselbe Vehikel (Vektor, Carrier) gebunden werden, das eine weitgehend gleiche Verteilung beider Komponenten im Organismus ermöglicht (Drug Targeting).
2. Das Kontrastmittel sollte eine kurze Halbwertszeit aufweisen, um die Veränderung der Kinetik durch die Anwendung des Drug Targeting deutlich sichtbar zu machen.
3. Die Nachweismöglichkeit des Zytostatikums im Gewebe muß vorhanden sein.

Durch die Nutzung des DCES in Kombination mit einem MR-Kontrastmittel sind die theoretischen Voraussetzungen für ein solches Therapie-Diagnostik-Liposom erfüllt.

Die vorliegende Arbeit soll folgende Fragen beantworten:

- a) Ist bei Kopplung von zytostatikumtragendem Vehikel mit einem MR-geeigneten Kontrastmittel eine Korrelation der Anreicherung von Therapeutikum und Diagnostikum sowie eine prognostische Aussage über den zu erwartenden Behandlungserfolg möglich?
- b) Wird die Anreicherung des Zytostatikums und die Umwandlung in seine wirksamen Metaboliten durch das Kontrastmittel beeinflusst?

Einleitung

- c) Zeigt das Zytostatikum einen Einfluß auf das Signalverhalten des Kontrastmittels?
- d) Wird durch das Targeting des (unspezifischen) Kontrastmittels eine spezifische Anreicherung in den Tumorzellen und damit ein Kontrastgewinn zwischen Tumor und Leber erreicht?

iel dieser Studie war es, nach Applikation kontrastmittelmarkierter, zytostatikumhaltiger Liposomen den MRT-Signalverlauf von Lebertumoren in vivo mit den Zytostatika-Konzentrationen ex vivo zu vergleichen und dem Signal der "leeren" Kontrastmittel-Liposomen gegenüberzustellen. Es wurden verschiedene Applikationsverfahren angewendet und auf ihre Effektivität untersucht.

Gelänge eine Etablierung dieses Verfahrens, könnte mit der dadurch erhaltenen Information eine Prognose sicherer gestellt werden und ohne Zeitverlust bei Nichtansprechen des Patienten eine Wiederholung der Applikation bzw. der Wechsel zu alternativen Therapieformen erfolgen. Bei erfolgreicher spezifischer Anreicherung des Kontrastmittels im Tumorgewebe wäre zudem ein Target-Kontrastmittel geschaffen worden, das in der Lage ist, einen Signalanstieg in leberfremden Tumoren hervorzurufen, was eine sichere Diagnose dieser Neoplasien im Lebergewebe erlaubt.