

Julia Hella Elizabeth Mechel

Dr.med.

## **Evaluation neuartiger mit Irinotecan beladbarer sphärischer Embolisationspartikel zur transarteriellen Chemoembolisation der Leber am Schweinemodell**

Fach: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Boris Alexis Radeleff

Das colorektale Karzinom ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen der dritthäufigste maligne Tumor, weshalb es immer mehr in den Fokus der Forschung rückt. Schon früh erkannte man, dass die hepatische Metastasierung des colorektalen Karzinoms einen ungünstigen Einfluss auf die Prognose der Erkrankung und die Überlebensdauer hat. Tatsächlich liegt bei Diagnose des colorektalen Karzinoms in ungefähr 35 % der Patienten schon eine synchrone hepatische Metastasierung vor. Verschiedene therapeutische Ansätze beschäftigen sich daher gezielt mit der Therapie von syn- und metachronen Lebermetastasen. Erste vielversprechende Entwicklungen konnten durch die transarterielle Chemoembolisation mit drug-eluting Beads beladen mit Irinotecan erreicht werden.

In dieser Arbeit wird die Freisetzungskinetik von zwei verschiedenen kommerziell erhältlichen Irinotecan freisetzenden DEB-Beads (TANDEM<sup>®</sup> und DC Beads M1<sup>™</sup>) am Schweinemodell untersucht.

In dieser Studie wurde bei sechzehn Hausschweinen eine superselektive Embolisation des linken lateralen Leberlappens durchgeführt, wobei je acht Schweine mit jeweils 1 ml DC Beads M1<sup>™</sup> (70-150 µm) bzw. mit jeweils 1 ml TANDEM<sup>®</sup> (75 µm) embolisiert wurden. Beide Arten von DEB-Beads wurden jeweils mit 50 mg Irinotecan beladen. Die Irinotecankonzentration im Plasma wurde vor Embolisation und 10, 20, 30, 60, 120, 180 und 240 Minuten nach Embolisation, sowie zum Zeitpunkt der Tötung (24, 48, 72 bzw. 168 Stunden nach Embolisation) bestimmt.

Zu diesen Zeitpunkten wurden außerdem für jedes Schwein klinische Blutparameter und Blutbild bestimmt. Zusätzlich wurde nach der Tötung Lebergewebe entnommen, die Gewebekonzentration des Irinotecans zu den unterschiedlichen Zeitpunkten ermittelt und das Gewebe histologisch auf pathologische Veränderungen untersucht.

Die höchste Irinotecankonzentration im Plasma wurde 10 und 20 Minuten nach der Embolisation gemessen. Sowohl für 10 Minuten als auch für 20 Minuten war die Irinotecankonzentration bei den mit DC Beads M1<sup>TM</sup> behandelten Schweinen signifikant höher als bei denen die Embozene TANDEM<sup>®</sup> erhielten ( $p = 0,0019$  und  $p = 0,0379$ ). Für die übrigen Zeitpunkte konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden und nach 48 Stunden war kein Irinotecan mehr nachweisbar im Plasma.

Die Serumanalyse des Blutes ergab zu keiner Zeit Anhaltspunkte für massive Leberschädigungen, die hierfür relevanten Laborparameter zeigten sich nicht signifikant erhöht.

Die höchste Gewebekonzentration von Irinotecan wurde in beiden Gruppen 24 Stunden nach Embolisation erreicht und nahm im weiteren Verlauf ab, aber es konnte bis zum Endpunkt von 168 Stunden Irinotecan nachgewiesen werden.

In der histologischen Untersuchung zeigten sich nekrotische und fibrotische Veränderungen, allerdings ohne nachweisbare Unterschiede zwischen den beiden Embolisaten.

Nach Embolisation mit den DEB-Beads konnte bei Anwendung beider Embolisat-Typen Irinotecan im Plasma und im Lebergewebe nachgewiesen werden. Es zeigte sich sowohl bei Anwendung von DC Beads M1<sup>TM</sup> als auch bei Embolisation mit Embozene TANDEM<sup>®</sup> eine initiale Peakkonzentration, welche allerdings nach Embolisation mit DC Beads M1<sup>TM</sup> signifikant höher war als nach Embolisation mit Embozene TANDEM<sup>®</sup>. Dennoch besteht kein Unterschied hinsichtlich der Gesamtmenge des in den ersten vier Stunden freigesetzten Irinotecans zwischen beiden Embolisaten.

Insgesamt legen die gewonnenen Ergebnisse nahe, dass bei der Anwendung von Embozene TANDEM<sup>®</sup> bei gleicher Menge freigesetzten Irinotecans die Peakkonzentration niedriger ist als bei DC Beads M1<sup>TM</sup>. Es ist zu vermuten, dass dadurch die klinische Nebenwirkungsrate, bzw. die Ausprägung der Nebenwirkungen (peri- und postinterventionelles Embolisationssyndrom) gesenkt werden kann.

Es gibt aktuell keine klinische Studie, welche die DEB-Beads diesbezüglich miteinander vergleicht. Die Embozene TANDEM<sup>®</sup> sollten in weiteren Studien untersucht werden, da ein vielversprechender Ansatz zur Therapieverbesserung hier gezeigt werden konnte.