

Meike Leible  
Dr. med.

## **Evaluation der therapeutischen Wirksamkeit einer Chemoembolisation mit Mikrosphären (Spherex<sup>®</sup>) und Gemcitabin an einem experimentellen Lebermetastasenmodell der Ratte**

Geboren am 07.06.1978 in Heidelberg  
Reifeprüfung am 20.06.1997 in Heidelberg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1997/98 bis WS 2003/04  
Physikum am 13.09.1999 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 15.06.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: DKFZ  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin R. Berger

Das Ziel dieser Studie war es, eine Reduktion der Tumormenge in diffus metastasierten Lebern durch eine Chemoembolisation mit 5-FU oder Gemcitabin zu erreichen. Dazu wurde ein orthotopes, isogenes Modell verwendet. Um die physiologische Ausbreitung von kolorektalen Metastasen zu imitieren, wurden CC531-lac-Z Zellen in die V. mesocolica von männlichen WAG/Rij Ratten injiziert. Sieben Tage nach der Injektion der Tumorzellen wurden tumorpositive Tiere durch eine Injektion in die A. hepatica mit 0,9 %-NaCl-Lösung (n=17), Spherex<sup>®</sup> (30 mg/kg, n=16), Spherex<sup>®</sup> und 5-FU (90, 60 und 40 mg/kg) oder mit Spherex<sup>®</sup> und Gemcitabin (100, 80, 50 und 10 mg/kg) behandelt. Nach drei weiteren Wochen wurde das Experiment beendet, die Lebern wurden gewogen und die jeweilige Anzahl der CC531-lac-Z Zellen in der Leber mittels Chemilumineszenz bestimmt. Die Therapie mit Spherex<sup>®</sup> reduzierte die Tumormenge um 21 % (T/C % = 79), die Kombination mit 5-FU verursachte eine leichte Wachstumsstimulation bei 40 mg/kg (T/C % = 291, n = 10), aber eine effektive und dosisabhängige Reduktion der Tumorzellzahl bei 60 mg/kg (T/C % = 86, n = 16) und 90 mg/kg (T/C % = 19, n = 17). Keiner dieser Effekte unterschied sich signifikant von den Kontrollen. Die Kombination von Spherex<sup>®</sup> mit Gemcitabin war in der höchsten Dosierung (100 mg/kg) toxisch, wurde aber in den niedrigeren Dosierungen gut toleriert und zeigte sich bei 80 mg/kg (T/C % = 16, n = 12), 50 mg/kg (T/C % = 9, n = 12) und 10 mg/kg (T/C % = 26, n = 14) als sehr wirksam. Diese Ergebnisse unterschieden sich signifikant von den Kontrollen (p < 0,05). Die gute Verträglichkeit der Chemoembolisation wurde durch die untersuchten Leberwerte (AST, ALT und LDH) bestätigt.

Die Ergebnisse der in vivo Studie zeigten die gleiche Tendenz wie in den durchgeführten in vitro Studien. Nach Exposition von CC531-lac-Z Zellen gegenüber 5-FU in vitro ließ sich mit der höchsten eingesetzten Dosis von 600 µM eine maximale Reduktion der Tumorzellen auf 41 % der Kontrolle erzielen. Eine in vitro Inkubation der Tumorzellen mit Gemcitabin zeigte ebenfalls eine effektivere Reduktion des Tumorzellwachstums. Die maximale Wirkung wurde bei Konzentrationen > 0,1 µM beobachtet und führte zu einer Reduktion der Tumorzellen auf 10 % der Kontrolle.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Vergleich der Chemoembolisationen mit 5-FU oder Gemcitabin letztere eine deutlich höhere Effektivität zeigt, die Tumormenge in der Leber zu reduzieren.