

Jan Sänger  
Dr. med.

## **Chemoembolisation kolorektaler Lebermetastasen im Rattenmodell mit Irinotecan und photoluminometrische Quantifizierung des Therapieeffektes**

Geboren am 21.04.1977 in Düsseldorf  
Reifeprüfung am 04.06.1996 in Düsseldorf  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1998 bis SS 2004  
Physikum am 22.03.2000 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Schwetzingen und Douglas (Isle of Man)  
Staatsexamen am 13.10.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Doktorvater: Prof. Dr. med. M. R. Berger

Bei Nichtvorliegen einer Indikation zur Resektion von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms fehlt es an einer effektiven Therapie für diese Patienten. Das Ziel dieser Arbeit war es, einen experimentellen Beitrag zu leisten, um diese Situation zu verbessern. Darum wurde ein Rattenmodell für Lebermetastasen entwickelt, an dem die Wirkung einer Therapie durch arterielle Chemoembolisation bestimmt werden konnte. Hierfür wurde der Standard 5-Fluorouracil (5-FU) eingesetzt und dessen Wirkung mit der von Irinotecan verglichen, das in der Therapie des kolorektalen Karzinoms eine immer wichtigere Rolle spielt.

Zur Generierung der Lebermetastasen wurden männlichen WAG/Rij Ratten  $4 \times 10^6$  CC531 Zellen intraportal injiziert, die mit dem Gen für bakterielle  $\beta$ -Galaktosidase transfiziert waren (CC531-lacZ). Die so entstandenen Metastasen wurden nach sieben Tagen mittels Chemoembolisation therapiert. Diese basierte auf der simultanen Injektion von metabolisch degradierbaren Starkepartikeln (DSM, 30 mg/kg) und einem Zytostatikum. Verglichen wurden 5-FU in den Dosierungen 40, 60 und 90 mg/kg mit Irinotecan in den Dosierungen 10, 30 und 60 mg/kg Körpergewicht. Nach vier Wochen wurde der Versuch beendet, den Ratten die Leber entnommen und die Tumorzellzahl mit Hilfe eines Chemolumineszenz- Assays bestimmt.

Die Wirkung von Irinotecan auf das Tumorwachstum in der Leber war signifikant effektiv und übertraf die der Therapie mit 5-FU in den anderen Behandlungsgruppen. Die höchste Dosis von Irinotecan verursachte eine mittlere Reduktion der Tumorzellen von über 50 %, wohingegen die von 5-FU nur eine Reduktion von 18 % zeigte. Diese Überlegenheit konnte qualitativ durch die in-vitro Sensitivität der CC531-lac-Z Zellen gegenüber den zwei Medikamenten vorhergesagt werden.

Das hier verwendete CC531-lac-Z Lebermetastasenmodell erscheint gut geeignet, um neue Strategien gegen Lebermetastasen zu entwickeln, da es durch portale Anflutung keine knotige, sondern eine diffuse Art der Metastasierung des kolorektalen Karzinoms simuliert. Trotzdem ist eine exakte Auswertung der verbleibenden Tumorzellzahl mit Hilfe eines  $\beta$ -Galaktosidase- Assays möglich, mit dem die Intensität der Aktivität der  $\beta$ -Galaktosidase im Leberlysate durch Chemolumineszenz nachgewiesen wird.

Die Behandlung von Lebermetastasen mit Chemoembolisation erlaubt auch den Einsatz von Medikamenten ohne signifikanten First-Pass-Effekt wie zum Beispiel den von Irinotecan. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, auch klinische Studien durchzuführen, in denen die Wirksamkeit der Chemoembolisation mit Irinotecan oder 5-FU bei Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms verglichen wird.