

Michael Rudi Norbert Rodenbach
Dr. med.

Kombination von Alimta und Gemcitabin bei der Wachstumshemmung von CC531-lac-Z Kolonkarzinomzellen in-vitro sowie bei der Chemoembolisations-Therapie von CC531-lac-Z Lebermetastasen der Ratte

Geboren am 08.07.1976 in Heilbronn
Staatsexamen am 27.04.2005 an der Universität Heidelberg

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

Ziel dieser Arbeit war die Evaluation der Kombination von Alimta (MTA; pemetrexed disodium; LY 231514) und Gemcitabin (GEM) bei der Wachstumshemmung von CC531-lac-Z Kolonkarzinomzellen in vitro sowie bei der hepatisch arteriellen und portalvenösen Chemoembolisations – Therapie (HACE und PVCE) von CC531-lac-Z Lebermetastasen der Ratte.

Das effektivste Kombinationsprotokoll der beiden zytostatischen Wirkstoffe wurde in einer in – vitro - Proliferationsstudie an den CC531-lac-Z Tumorzellen mit dem MTT-Assay ermittelt. In einem sekundären, orthotopen Tiermodell wurde durch die intraportale Implantation von 4×10^6 Tumorzellen bei Wag/Rij Ratten eine diffuse Lebermetastasierung modelliert. Alimta (30, 60 und 90 mg/kg) wurde sowohl lokoregional als portalvenöse Chemoembolisation (PVCE) wie auch systemisch als intravenöse Injektion appliziert. Gemcitabin (50 mg/kg) wurde ebenfalls lokoregional als hepatisch arterielle Chemoembolisation (HACE) sowie systemisch verabreicht. Alle Applikationswege wurden allein und in Kombination untersucht. Die therapeutische Effektivität wurde einerseits makroskopisch als verringerte Lebermetastasierung über das jeweilige Lebergewicht bestimmt als auch luminometrisch durch die β -Galaktosidase Aktivität der CC531-lac-Z Tumorzellen mit einem spezifischen Chemolumineszenz Assay gemessen.

Die in vitro Kombinationsexperimente zeigten eine mehr als additive Tumorzellreduktion nach einer sequentiellen Behandlung von Alimta gefolgt von Gemcitabin (Verhältnis aus beobachteter (observed)/ erwarteter (expected) Wirkung = $O/E = 0,73$). Die Experimente in der umgekehrten Reihenfolge (Gemcitabin -> Alimta) resultierten in einen nur additiven Kombinationseffekt (O/E Verhältnis = 1,08). Der simultane Einsatz der beiden Wirkstoffe zeigte weniger als additive Kombinationseffekte (O/E Verhältnis = 1,25).

In vivo war die lokoregionäre Therapie mit Gemcitabin (HACE) signifikant effektiver als die systemisch intravenöse Bolusbehandlung ($P = 0,03$). Die portalvenöse Chemoembolisation mit Alimta, welche in kürzester Zeit nach Tumorzellimplantation ausgeführt wurde, war wirkungslos. Die wiederholte systemische Behandlung mit Alimta im mittleren und hohen Konzentrationsbereich führte zu einer signifikanten Tumorzellzahlreduktion gegenüber der Kontrolle (60 mg/kg, $P=0,009$; 90 mg/kg, $P=0,046$), nicht aber gegenüber der portalvenösen Chemoembolisation.

Die Kombination der systemischen (60 und 90 mg/kg) oder lokoregionären (60 mg/kg) Behandlung mit Alimta mit der hepatischen arteriellen Chemoembolisation von Gemcitabin (50 mg/kg) resultierte in einer Tumorstadiumshemmung von mehr als 80%, der zytostatische Kombinationseffekt war aber höchstens additiv.

Die Höhe der Plasmaspiegel der Enzyme GOT, GPT und LDH waren in allen Versuchsgruppen mit dem Ausmaß an Tumorbelastung korreliert.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in vitro ein vom Versuchsansatz-abhängiger synergistischer Kombinationseffekt der beiden Wirkstoffe zu beobachten war. Im Tierversuch war die hepatische arterielle Chemoembolisation mit Gemcitabin der systemischen intravenösen Bolustherapie überlegen. Die portalvenöse Chemoembolisation mit Alimta war unwirksam. Die optimale, synergistisch wirksame in vitro Kombination von Alimta gefolgt von Gemcitabin zeigte sich im Tierversuch als höchstens additiv wirksam.