



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Irinotecan und Methotrexat-Albumin (MTX-HSA) auf das humane Rhabdomyosarkom SXF 1301 in xeno-transplantierten Nacktmäusen

Autor: Britta Spacek
Institut / Klinik: Kinderchirurgische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. G. Hartung

Die kovalente Bindung niedermolekularer Zytostatika an das Makromolekül Albumin ist ein neues Verfahren, um eine deutlich verbesserte Aufnahme von Zytostatika in Tumoren herbeizuführen. Als ein erstes solches Zytostatika-Albuminkonjugat konnte Methotrexat-Albumin (MTX-HSA) in die klinische Prüfung übernommen werden. In präklinischen Untersuchungen am humanen Tumorxenograftmodell hatte MTX-HSA ein breites Wirkspektrum gezeigt. Hervorzuheben war dabei die Wirkung an einem humanen Rhabdomyosarkom der Blase (BXF 1301), bei dem langanhaltende komplette Remissionen mit dem Konjugat erreicht werden konnten. Somit könnte das Konjugat die Behandlungsmöglichkeiten für das Rhabdomyosarkom des Kindesalters erweitern.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun geprüft, ob sich die Wirkung von MTX-HSA an diesem humanen Rhabdomyosarkom-Modell durch die Zugabe eines Topoisomerase-I-Hemmstoffes (Irinotecan) weiter verbessern ließe und, ob diese Kombination ggf. Hinweise für einen synergistischen Effekt dieser beiden Wirkstoffe aufzeigen würde. Für die Versuchsserien standen insgesamt 50 NMRI-Nacktmäuse zur Verfügung. Es wurde damit zwei Versuchsserien durchgeführt werden, die jeweils zwei unterschiedliche Gesichtspunkte der Kombinationstherapie beantworten sollten.

- Für die erste Versuchsserie stand die Frage im Vordergrund, ob die Zugabe einer geringen Dosis von MTX-HSA (angestrebt waren 25% der MTD) zur MTD 75% von Irinotecan einen wirkungsverstärkenden Effekt ausüben würde und dabei bei den Mäusen eine noch akzeptable Toxizität zeigen würde. Der Versuch wurde so geplant, daß die Gabe von MTX-HSA und Irinotecan zeitgleich begann, und nach 7 Tagen (entsprechend 3,5 Halbwertszeiten von MTX-HSA in Mäusen) eine zweite Applikation von Irinotecan erfolgte.
- In der zweiten Versuchsserie sollte festgestellt werden, ob eine höhere als im ersten Versuch, aber noch gut verträgliche MTX-HSA Dosis bei dafür niedriger angesetzter Irinotecan Dosis (MTD 50%) einen überadditiven Effekt als die jeweilige voll-dosierte Gabe der Einzelsubstanzen zeigen würde. Eine weitere Zielsetzung des Versuchs war, zu ermitteln, ob die zeitversetzte Gabe von Irinotecan nach MTX-HSA eine mögliche Kombinationswirkung verstärken würde.

Entsprechend den beiden Versuchen waren folgende Schlußfolgerungen zu ziehen:

- MTX-HSA in Höhe der MTD 50% und MTD 66% zeigte, im Gegensatz zu Voruntersuchungen, nur eine moderate, tumorstabilisierende Wirkung auf das SXF 1301 Rhabdomyosarkom Xenograftmodell.
- Die Monotherapie mit Irinotecan in Höhe der MTD (2 x 50 mg/kg KGW) war die wirksamste Therapie.
- Die Kombination von MTX-HSA und Irinotecan war der Irinotecan-Monotherapie unterlegen. Hinweise für eine synergistische Wirkung der beiden Wirkstoffe bei synchroner Gabe lassen sich aus den erhobenen Daten nicht sicher ableiten. Wurde MTX-HSA zeitversetzt vor Irinotecan appliziert, war die tumorinhibierende Wirkung der Kombination zwar geringfügig besser als bei synchroner Gabe der beiden Wirkstoffe, blieb aber der alleinigen Irinotecantherapie unterlegen.

Nach den vorliegenden Daten ist die Kombination von MTX-HSA mit Irinotecan im gewählten Xenograftmodell des humanen Rhabdomyosarkoms vermutlich ungeeignet für einen potentiellen therapeutischen Einsatz.