



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

**Intraperitoneale Chemotherapie mit mikroenkapsulierten,
transfizierten embryonalen Epithelzellen und Ifosfamid bei einer
disseminierten Peritonealkarzinose im Tiermodell**

Autor: Alexander M. Lux
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. S. Samel

Die Peritonealkarzinose ist eine der häufigsten Formen der Metastasierung von gastrointestinalen und gynäkologischen Tumoren. Die Prognose ist ungünstig und mit einer konventionellen systemischen Chemotherapie können nur selten Therapieerfolge erzielt werden. Eine Verbesserung der Therapiesituation brachte die Entwicklung verschiedener Techniken der radikalen chirurgischen Tumorreduktion (Peritonektomie), der regionalen Hyperthermie und der intraperitonealen Chemotherapie. Der Invasivität dieser Behandlungsformen folgt eine beträchtliche Morbidität und Mortalität, die diese Techniken nur für selektierte Patienten empfehlenswert macht. Bislang gibt es keine verbindlichen Therapiestandards.

Die intraperitoneale Kombination von CapCells[®] und Ifosfamid erlaubt eine Aktivierung der Prodrug Ifosfamid in der Bauchhöhle und damit eine hohe lokoregionale Wirkstoffkonzentration bei geringer systemischer Belastung im Sinne einer gezielten Chemotherapie.

CapCells[®] sind in Zellosulphat Mikroverkapselte, mit dem Ifosfamid-*Converting-Enzym* CYP 2B1 transfizierte embryonale Epithelzellen. Die Exprimierung des CYP 2B1 steht unter der Kontrolle eines Cytomegaloviruspromotors. So kann Ifosfamid direkt vor Ort in seine zytotoxisch wirksamen Komponenten Phosphoramid-Lost und Acrolein umgewandelt werden, ohne auf die in der Leber vorhandenen Cytochrom P450-Enzyme angewiesen zu sein. Durch dieses System lassen sich lokal hohe Konzentrationen von wirksamen Metaboliten erzeugen und systemische Nebenwirkungen vermindern.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in einem syngenem Tiermodell die Wirksamkeit einer intraperitonealen Applikation von Ifosfamid in Kombination mit CapCells[®] zur Behandlung eines peritoneal metastasierten Colon26-Karzinoms zu verifizieren. Als Zielgröße diente das abdominale Tumolvolumen 10 Tage nach Induktion der Peritonealkarzinose. Das Tumorstadium wurde durch intraperitoneale Injektion von je 1×10^6 EGFP-transfizierten Colon 26-Tumorzellen in die Bauchhöhle von Balb/c-Mäusen induziert.

Die Tiere erhielten am zweiten oder am fünften Tag *post inductionem* eine intraabdominale Applikation von CapCells[®] und Ifosfamid (100mg/kg KG) oder Ifosfamid allein (100mg/kg KG). Die Behandlung erfolgte entweder einmalig oder an fünf aufeinander folgenden Tagen (Tag 2-6 oder Tag 5-9). Eine Gruppe mit unbehandelten Tieren diente als Kontrolle.

Am 10. Tag *post inductionem* wurden die Tiere untersucht und das Tumorgewebe asserviert. Fluoreszenzmikroskopische und spektrometrische Untersuchungen des Tumorgewebes ergaben, dass die Tumorzellen nach Therapie eine deutlich reduzierte Vitalität aufwiesen. Die Bestimmung der Apoptoseraten an ausgewählten Präparaten belegten diese Beobachtungen.

Aus der Analyse der Tumorumfänge ging hervor, dass schon die einmalige Therapie mit CapCells[®] und Ifosfamid einen signifikanten Vorteil gegenüber der Behandlung ohne CapCells[®] brachte. Die frühe und intensivste Therapie mit CapCells[®] und Ifosfamid bewirkte sogar eine vollständige Tumorremission. Bei verzögert begonnener Therapie brachte die intensivste Therapie mit CapCells[®] und Ifosfamid noch immer einen signifikanten Vorteil gegenüber allen anderen Ansätzen mit verzögertem Therapiebeginn.

Klinische Untersuchungen müssen zeigen, ob sich diese im Tierexperiment gewonnenen Daten in die Klinik übertragen lassen.