

Lukas Frederik Liesenfeld

Dr. med.

Fluoreszenzbasierte bildgebende Technologie
zur Darstellung okkultter Peritonealmetastasen
kolorektaler Neoplasien

Fach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Schneider

Ziel der vorhergehenden Arbeit war es, das Potenzial einer neuen intraoperativen Fluoreszenzbildgebung zur Detektion von Tumorzellen bei zytoreduktiven Operationen von Peritonealkarzinose durch kolorektale und Pseudomyxoma peritonei durch appendizeale Tumore zu untersuchen. Die Aktivierung des fluoreszierenden Farbstoffes (LUM015) basiert dabei auf der Spaltung von Cathepsinen. Cathepsine sind endogene Proteasen, die von Tumoren vermehrt exprimiert werden.

An immortalisierten humanen kolorektalen Zelllinien, an kolorektalen und appendizealen peritonealen Tumorherden von Patienten sowie an Peritoneum wurden Expressionsanalysen mittels qRT-PCR und Immunhistochemie durchgeführt. Die Fähigkeit, mittels Fluoreszenzbildgebung zwischen Tumor- und Normalgewebe zu unterscheiden, wurde überdies mithilfe eines Maus-Xenograft-Modells untersucht.

In den untersuchten humanen kolorektalen Zellkulturen zeigte sich eine deutlich erhöhte Expression von Cathepsin D und Cathepsin B. Cathepsin L1 wurde nur von zwei der drei untersuchten Zelllinien exprimiert. Übereinstimmend war die Expression der Cathepsine CTSB, CTSD, CTSS und CTSL1 in den untersuchten kolorektalen und appendizealen Tumorherden von Patienten - in Relation zum Peritoneum - deutlich erhöht.

Explizit konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass mithilfe der LUM015-basierten Fluoreszenzbildgebung Tumorherde auf dem Peritoneum identifiziert werden können. Je größer der Durchmesser des Tumors, desto größer war hierbei der Fluoreszenzsignalunterschied zwischen Tumor und umgebendem Peritoneum. Auch Tumorherde mit einem Durchmesser kleiner als 2,5 mm waren mit einem 1,75-fachen Mindestsignalunterschied zum Peritoneum deutlich erkennbar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die Durchführung weiterführender klinischer Studien zum Potenzial der LUM015-basierten Fluoreszenzbildgebung, zytoreduktive Resektionsverfahren bei Patienten mit peritonealen Absiedlungen von kolorektalen oder appendizealen Neoplasien, zu verbessern.