

Fabian Schlaich
Dr. med.

In vitro Vergleich von Photonen und Kohlenstoffionen in der kombinierten Radiochemotherapie mit verschiedenen Chemotherapeutika

Fach/Einrichtung: Radiologie
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Dipl.-Phys. Klaus-Josef Weber

Die kombinierte Radiochemotherapie gehört als multimodales Behandlungskonzept zum Standard in der Therapie von vielen Tumorentitäten. Dabei ist zum Einsatz von Photonen eine breite klinische und experimentelle Wissensbasis vorhanden. Als Erweiterung des Behandlungsspektrums steht die Strahlentherapie mit Schwerionen mit besonderen physikalischen und biologischen Eigenschaften zur Verfügung, die klinisch bereits vielversprechende Ergebnisse zeigte. Eine Erweiterung des Anwendungsbereichs der Schwerionentherapie muss eine kombinierte Radiochemotherapie, wie sie für Photonen bereits etabliert ist, mit einschließen. Allerdings ist der Kenntnisstand für eine solche Radiochemotherapie bislang gering, weswegen es gilt, Untersuchungen zur Kombinationswirkung von Chemotherapeutika unterschiedlicher Wirkklassen im hoch-LET-Bereich durchzuführen.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden exemplarisch die Chemotherapeutika Camptothecin (Inhibitor der Topoisomerase I), Cisplatin („Alkylanz“), Gemcitabin (Antimetabolit) und Paclitaxel (Taxan) auf ihre Interaktion mit Kohlenstoffionen im hoch-LET-Bereich des „extended Bragg-peak“ hin untersucht. Die Untersuchungen wurden an den vier unterschiedlichen Tumorzelllinien A549 (Lunge), LN-229 (Glioblastom), PANC-1 (Pankreas) und WiDr (Colon) durchgeführt. Als primäre funktionale Endpunkte wurden das klonogene Überleben, die Apoptoserate und die Zellzyklusverteilung/-progression untersucht und Hinweise auf Interaktion zwischen den Modalitäten mittels Isobologrammanalyse quantifiziert.

Für die alleinige Bestrahlung mit Kohlenstoffionen zeigte sich für alle Zelllinien die erwartete erhöhte biologische Wirksamkeit gegenüber Photonen mit einer RBW zwischen 2,4 und 3,6. Die Zellzyklusprogression war nach Kohlenstoffionenbestrahlung im Vergleich zur Photonenbestrahlung bezogen auf die isoeffektiven Dosen deutlich verzögert mit einer deutlich erhöhten G2/M-Akkumulation.

Für Camptothecin fand sich in allen Zelllinien ein additiver Effekt in Kombination mit Photonen, für Kohlenstoffionen hingegen fanden sich rein unabhängige Toxizitäten in allen Zelllinien. Die Auswirkung auf die Zellzyklusprogression war für beide Strahlenarten zunächst von der Camptothecinwirkung dominiert mit einem mehrstündigen S-Phase-Arrest, danach zeigte sich der typische strahleninduzierte G2-Arrest.

Cisplatin zeigte für die Zelllinie WiDr einen additiven Effekt mit Photonen und rein unabhängige Toxizitäten mit Kohlenstoffionen. Auf die Zellzyklusprogression hatte Cisplatin keinen spezifischen Einfluss, sodass die Zellzyklusverteilung weitgehend der nach Photonen- oder Kohlenstoffionenbestrahlung entsprach.

Die Kombination von Gemcitabin mit Photonen zeigte in WiDr-Zellen ebenfalls eine additive Wirkung, mit Kohlenstoffionen zeigten sich wiederum rein unabhängige Toxizitäten. Nach der vierstündigen Behandlung mit Gemcitabin zeigte sich ein lang andauernder S-Phase-Arrest, der auch nach Bestrahlung, sowohl mit Photonen, als auch mit Kohlenstoffionen, weiter anhielt und zu einem verzögerten Auftreten des G2/M-Blocks führte.

Für Paclitaxel wurden in der Zelllinie WiDr für die Kombination mit Photonen und Kohlenstoffionen jeweils rein unabhängige Toxizitäten gefunden. Die Kombination mit Paclitaxel hatte mit Photonen- und Kohlenstoffionenbestrahlung eine maximale G2/M-Akkumulation zur Folge.

Hinsichtlich der Apoptoseinduktion zeigten sich alle Zelllinien sowohl nach Photonenbestrahlung, als auch nach Kohlenstoffionenbestrahlung resistent, ebenso in der Kombination mit Camptothecin, Cisplatin und Gemcitabin. Einzig Paclitaxel führte in der Zelllinie WiDr zu einer signifikanten Induktion von Apoptose, allerdings unabhängig von der Strahlenart. Somit führte Paclitaxel zu einer p53-unabhängigen Apoptoseinduktion.

Zusammenfassend zeigen diese in vitro Untersuchungen, dass es in der Kombination von unterschiedlichen Chemotherapeutika mit Photonen- oder Kohlenstoffionenbestrahlung weder qualitative noch substantielle quantitative Unterschiede gibt. Die leicht oberhalb der Grenze zur unabhängigen Toxizität liegenden Effekte bei der Kombination mit Photonen verschwinden bei der Kombination mit Kohlenstoffionen. Diese Daten unterstützen die Annahme, dass eine Radiochemotherapie mit üblichen Chemotherapeutika und Kohlenstoffionen ebenso durchführbar ist wie die mit Photonen, ohne dass eine Dosisanpassung zur Vermeidung potentieller Toxizitäten notwendig ist. Die vorliegende Arbeit dient als strahlenbiologische Basis für weitere Kombinationsexperimente, sowie für klinische Studien zur Kombinationstherapie mit Kohlenstoffionen. Abgesehen davon konnten die bekannten biologischen und physikalischen Vorteile einer Bestrahlung mit schweren Ionen wie eine erhöhte RBW gezeigt werden.