

Clarissa Hannah Fritz
Dr. med.

Untersuchungen zur Wirksamkeit von Photonen- und Kohlenstoffionenbestrahlung in Verbindung mit Sorafenib oder Bortezomib beim Hepatozellulären Karzinom

Fach: Radiologie
Doktormutter: Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs

Mit der Einführung der Partikelstrahlung mit ihren physikalischen und biologischen Vorteilen gegenüber der konventionellen Photonenstrahlung und der Erschließung dieser Strahlenmodalität für die klinische Forschung und Praxis kam es zu einer Reevaluation der bisher sowohl radioonkologisch als auch nicht radioonkologisch therapierbaren Tumorentitäten wie dem HCC. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Effektivität der Kombination aus dem Multi-Tyrosin-Kinasen-Inhibitor Sorafenib und dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib mit 12C-Bestrahlung an den HCC Zelllinien HuH7, PLC, HepG2 und Hep3B mittels klonogenem Assay. Dazu werden Versuche zur Monotoxizität der beiden Medikamente, der Photonenstrahlung und der 12C-Bestrahlung angefertigt. Aus den Werten der Monotoxizität von Sorafenib und Bortezomib werden anschließend geeignete Konzentrationen für die Kombinationsbehandlung mit Photonen- und 12C-Bestrahlung gewählt. Die Zellüberlebenskurven der alleinigen Photonen- bzw. 12C-Bestrahlung dienen einerseits der Ableitung der RBW der 12C-Behandlung, die bei den Zelllinien zwischen 2,22 und 4,88 liegt, andererseits auch als Referenzkurve zur Kombinationsbehandlung. Die Versuche zur Monotoxizität ergeben sowohl bei den tumorgerichteten medikamentösen Therapeutika als auch bei beiden Strahlenentitäten eine konzentrations- bzw. dosisabhängige Reduktion des Zellüberlebens. Bei der Kombinationsbehandlung aus Photonenstrahlung und Sorafenib stellt sich bei 1 μ M Sorafenib bei den PLC Zellen ein radiosensibilisierender Effekt heraus, während bei den anderen Zelllinien eine unabhängige Toxizität festzustellen ist. Die Kombination aus Sorafenib und 12C-Behandlung führt bei allen Zelllinien zu einer unabhängigen Toxizität.

Bortezomib zeigt sowohl bei einer Konzentration von 1 nM als auch 3 nM in Kombination mit Photonenstrahlung einen radiosensibilisierenden Effekt bei der PLC-Zelllinie. Die restlichen Zelllinien zeigen sowohl nach dieser Kombination als auch der Behandlung mit Bortezomib und 12C-Bestrahlung einen additiven Effekt. Grundsätzlich muss allerdings berücksichtigt werden, dass eine höhere Medikamentenkonzentration oder eine längere Inkubationszeit zu weiteren Synergien hätte führen können.

Die Ergebnisse dieser in-vitro Untersuchung führen zu dem Schluss, dass die Kombination aus tumorgerichteter medikamentöser Therapie und 12C-Bestrahlung aufgrund der hohen RBW der Partikelstrahlung allein schon zu einem hohen Zelltötungspotenzial führt, welche durch eine medikamentöse Therapie schwer gesteigert werden kann. Als aussichtsreicher systemischer Partner zur lokalen Wirkungssteigerung der Strahlentherapie und Feld für weitere Forschungen ergab sich jedoch die Kombination von Bortezomib mit Photonenstrahlung. Eine Rationale für die Kombinationstherapie kann jedoch nicht nur die Steigerung der Lokalkontrolle sein, sondern auch die Verlängerung des lokoregionären progressionsfreien und metastasenfrien Überlebens. Dies ist jedoch nur im Rahmen von klinischen Studien zu evaluieren.