

Rami Ateyah El Shafie
Dr. med.

In vitro Analyse des zytotoxischen Effektes konventioneller Photonen- sowie intensitätsmodulierter Kohlenstoffionenbestrahlung in Kombination mit Gemcitabine auf Zelllinien des Pankreaskarzinoms

Fach/Richtung: Radiologie

Dokormutter: Frau Prof. Dr. med. Stephanie Elisabeth Combs

Die Ionentherapie zeichnet sich durch spezielle physikalische und biologische Eigenschaften aus, die potentiell günstiger sind als die einer konventionellen Strahlentherapie mit Photonen. Ionen zeigen im Vergleich zu Photonen ein invertiertes Tiefendosisprofil mit einem sehr schmalen Dosismaximum, dessen Tiefe im durchdrungenen Gewebe durch die Beschleunigungsenergie des Ions beliebig variiert werden kann. In Verbindung mit der höheren biologischen Wirksamkeit der Ionenbestrahlung wird diese Modalität vor allem für solche Tumorentitäten zu einer vielversprechenden Therapieoption, für die sich durch genannte physikalische und biologische Eigenschaften eine lokale Dosiserhöhung, verbunden mit hoher Dosiskonformität und dadurch Schonung benachbarter Risikoorgane erzielen lässt. Das Adenokarzinom des Pankreas als aggressive Tumorerkrankung mit insgesamt ungünstiger Prognose und schlechtem Ansprechen auf konventionelle Radiochemotherapiekonzepte könnte insofern zukünftig von einer Bestrahlung mit Schwerionen, ggf. im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie, profitieren.

Das zellbiologische Experiment stellt eine notwendige Vorbereitung für den klinischen Einsatz einer Therapie dar und so steht diese Arbeit als Wegbereiter für die klinische Erprobung der Schwerionentherapie am Pankreaskarzinom. Da die Therapieplanung am HIT biologisch optimiert und unter Einsatz des LEM erfolgt, sind entitätenspezifische zellbiologische Überlebensdaten auch im Rahmen der Validierung und Weiterentwicklung des LEM unerlässlich. Diese Arbeit hat erstmals die zytotoxische Wirkung einer Bestrahlung mit Kohlenstoffionen als alleinige Therapie sowie in Kombination mit dem Antimetaboliten Gemcitabine auf drei verschiedene Pankreaskrebszellen untersucht und diese der konventionellen Photonenbestrahlung, ebenfalls alleinig sowie in Kombination mit Gemcitabine, gegenübergestellt. Die so erfassten Daten wurden zudem mit einer LEM-basierten Simulation des Zellüberlebens verglichen.

Für das Zellüberleben nach Photonenbestrahlung ließ sich erwartungsgemäß die Ausbildung einer Schulterkurve beobachten, deren initial flacher Abfall des Zellüberlebens bei niedrigen Dosen vor allem subzelluläre Phänomene wie die Akkumulation radiogener Schäden und die DNA-Reparatur widerspiegelt. In Kombination mit Gemcitabine lassen sich für alle Zelllinien dosisabhängig leichte radiosensibilisierende Effekte erkennen. Die Zellüberlebenskurve nach alleiniger Schwerionenbestrahlung zeigt für alle Zelllinien einen steileren, annähernd rein exponentiellen Abfall des Überlebens mit einer LD90-RBE zwischen 2,2 und 3,2 je nach Zelllinie, erklärbar durch das direktere Muster der DNA-Schädigung durch Ionenbestrahlung,

welches eine höhere Rate an schwerwiegenden Doppelstrangbrüchen verursacht und sich weitestgehend unabhängig von Mechanismen der DNA-Reparatur zeigt. Für die Kombination der Schwerionenbestrahlung mit Gemcitabine lassen sich im Wesentlichen rein additive Effekte beobachten. Letzteres ist auf pathophysiologischer Ebene durch die voneinander unabhängigen Mechanismen der Zellschädigung durch Ionenbestrahlung bzw. durch Gemcitabine zu erklären und steht im Einklang mit den bis dato vorhandenen wenigen Erfahrungen zu derartigen Kombinationstherapien für Zellen anderer Tumorentitäten. Die mit Hilfe der Überlebenskurve für Photonen und unter Einsatz des LEM IV simulierten Zellüberlebenskurven nach Schwerionenbestrahlung zeigten eine gute Übereinstimmung mit den experimentell ermittelten Daten, ebenso der dosisabhängige Verlauf der RBE.

Zusammenfassend konnte anhand dieser in-vitro Versuche gezeigt werden, dass eine Bestrahlung mit Schwerionen bei Pankreaskrebszellen eine höhere biologische Wirksamkeit erzielt als eine Bestrahlung mit Photonen. Durch Kombination mit dem Antimetaboliten Gemcitabine ist für Photonen eine leichte radiosensibilisierende Wirkung zu erzielen, nicht jedoch für Schwerionen. Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten dienen als Beitrag zur fortlaufenden Validierung des LEM und der biologisch optimierten Therapieplanung am HIT sowie auch als Wegbereiter für klinische Studien zum Einsatz der Schwerionentherapie beim Pankreaskarzinom.