

Claudius Christian Emanuel Melzig  
Dr. med.

## **Präklinische Evaluation der Kohlenstoffionenbestrahlung in Kombination mit zielgerichteter Endoradiotherapie**

Fach: Radiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Jürgen Debus

Externe Strahlentherapie mit schweren Ionen, wie beispielsweise Kohlenstoffionen, sowie Endoradiotherapie mit radioaktiv markierten, zielgerichteten Trägermolekülen stellen neue Konzepte der Präzisionskrebstherapie dar. Die externe Kohlenstoffionentherapie bietet ein überlegenes Tiefendosisprofil sowie eine verbesserte relative biologische Wirksamkeit im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie mit Photonen oder Elektronen. Dies ermöglicht eine präzisere Tumorbestrahlung und bessere Schonung des angrenzenden gesunden Gewebes sowie eine potenziell verbesserte Eradikation strahlenresistenter Tumorzellen. Die Endoradiotherapie hingegen ist eine systemische Therapie. Dies hat zur Folge, dass sich die Strahlen-sensiblen Organe nicht notwendigerweise mit denen der perkutanen Strahlentherapie überschneiden und somit in Kombination die Gesamtdosis der Tumorbestrahlung erhöht werden kann. Darüber hinaus können potentiell Mikrometastasen sowie Tumorzellen außerhalb Bestrahlungsfeldes durch eine Endoradiotherapie behandelt werden. Frühere Studien haben bereits positive Effekte für die Kombination von konventioneller Photonenbestrahlung und verschiedenen Endoradiotherapie-Strategien gezeigt. Die Kombination von Schwerionen- und Endoradiotherapie wurde bisher jedoch nicht erforscht. Die vorliegende Arbeit untersuchte die Kombination von externer Kohlenstoffionenbestrahlung und Endoradiotherapie in vivo in zwei verschiedenen Tiermodellen und beleuchtete mögliche Interaktionsmechanismen zwischen den beiden Behandlungsansätzen.

Der  $^{131}\text{I}$ -markierte Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab wurde als zielgerichtetes Endoradiotherapie-Agens für das prototypische, EGFR-überexprimierende humane Plattenepithelkarzinom A431 als Xenograftmodell verwendet. Ein  $^{131}\text{I}$ -markiertes, Melanin-bindendes Benzamid wurde zur gezielten Endoradiotherapie syngener, orthotoper B16F10-Melanome in C57bl6-Mäusen verwendet. Die fraktionierte perkutane Bestrahlung wurde mit Kohlenstoffionen im direkten Vergleich zur konventionellen Photonenbestrahlung durchgeführt. Szintigraphie und konventionelle Biodistributionsversuche dienten der Messung der Tumoranreicherung und des Einflusses der perkutanen Bestrahlung auf die Akkumulation der Liganden im Tumor. Immunhistochemische Untersuchungen zum Einfluss der Therapien auf die Mikrovaskulatur (CD31) und die Proliferationsaktivität der Tumore (Ki-67) wurden durchgeführt. Schließlich wurden die möglichen molekularen Reaktionsmechanismen im Rahmen der kombinierten Therapien in beiden Modellen mittels Microarray-basierten Transkriptomanalysen exploriert.

Mittels Biodistributionsstudien konnte gezeigt werden, dass die Tumoranreicherung von  $^{131}\text{I}$ -Benzamid und  $^{131}\text{I}$ -Cetuximab durch vorhergehende fraktionierte Tumorbestrahlung verbessert wird. Dieser Effekt war unabhängig von der Strahlenqualität und signifikant für das niedermolekulare  $^{131}\text{I}$ -Benzamid. Es konnte eine Steigerung der Tumoranreicherung von >30% in bestrahlten im Vergleich zu nicht bestrahlten Melanomen nachgewiesen werden ( $p < 0,05$ ). Im Vergleich zu den jeweiligen Einzeltherapien war die duale Kombinationstherapie mit  $^{131}\text{I}$ -Cetuximab und perkutaner Bestrahlung am effektivsten in der Hemmung des A431-Tumorwachstums. Ein ähnlicher Trend wurde für die Kombination von  $^{131}\text{I}$ -Benzamid mit externer Bestrahlung im B16F10 Melanom-Modell beobachtet. Die Addition von  $^{131}\text{I}$ -Benzamid Endoradiotherapie zur externen Radiotherapie veränderte die Expression von Genen mit Bezug zu DNA-Reparatur, Zellzyklus und Zelltod. Im Gegensatz dazu wurden durch die

Kombinationstherapie mit  $^{131}\text{I}$ -Cetuximab und perkutaner Bestrahlung vorwiegend Immunantwort-bezogene Signalwege, insbesondere Gene der Typ-1-Interferon-Antwort (ISG15, MX1) hochreguliert. Die positiven therapeutischen Effekte von  $^{131}\text{I}$ -Cetuximab und externer Radiotherapie waren darüber hinaus mit einer Abnahme der Mikrogefäßdichte (CD31) und einer Verringerung des Proliferationsindex (Ki-67) assoziiert.

Zusammenfassend weisen die Daten darauf hin, dass die fraktionierte, perkutane Bestrahlung vorteilhaft mit Endoradiotherapie kombiniert werden konnte. Die Endoradiotherapie mit  $^{131}\text{I}$ -Benzamid verstärkte in erster Linie die durch perkutane Bestrahlung induzierten, zytotoxischen Effekte. Die Aktivierung der Immunantwort durch Kohlenstoffionenbestrahlung andererseits unterstützte die anti-EGFR-basierte Endoradiotherapie. Diese Beobachtung legt eine zukünftig intensiviertere Erforschung und Weiterentwicklung dieses neuartigen und vielversprechenden Radioimmuntherapie-Konzepts nahe.