

Yaron Gordon

Dr. Med.

Therapy monitoring of experimental bone metastases after inhibition of matrix metalloproteinase using ultra-high field human whole body 7T MR system

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor

Nach den aktuellen Daten der Deutschen Krebsgesellschaft ist Brustkrebs nach wie vor die mit Abstand häufigste Krebsart in der weiblichen Bevölkerung. 70% der Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom entwickeln später Knochenmetastasen, die mit schweren Komplikationen und Beeinträchtigungen für die Patienten verbunden sind. Die Behandlung von Knochenmetastasen besteht derzeit ausschließlich aus der Strahlentherapie und der Verabreichung von Bisphosphonaten. Zahlreiche Studien zeigten, dass die Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) eine wichtige Rolle bei der Krebsprogression und -metastasierung spielen. Die Ergebnisse neuerer Studien zeigen das Potenzial verschiedener MMP-Inhibitoren (MMPI) als vielversprechende Krebstherapeutika.

Der Effekt von synthetischen MMP-2/-9-Inhibitoren, die speziell MMP-2 und MMP-9 Proteine hemmen, wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht. Beide Proteine werden von Tumorzellen und Osteoklasten freigesetzt und sind bekanntlich an der Bildung und Progression von Knochenmetastasen beteiligt.

Ziel der Studie war es, die Bildgebung von Kleintieren auf einem ultrahohen menschlichen Ganzkörper-7T-MR-System für die Tumorcharakterisierung, Früherkennung

und Bewertung des Behandlungserfolgs bei experimentellen Brustkrebs-Knochenmetastasen-tragenden Ratten durchzuführen.

RNU nackt Ratten wurden als orthotope Metastasierungsmodelle verwendet. Mit der von Martin Berger und Tobias Bäuerle entwickelten Technik wurden alle Gefäße der rechten Leistenregion freigelegt und alle Arterien, mit Ausnahme der Arterien die den Kniebereich versorgenden, abgeklemmt. Anschließend wurden menschliche Brustkrebszellen in die oberflächliche epigastrische Arterie injiziert. Die Tiere entwickelten somit fast ausschließlich Tumore im Kniebereich.

Die Tiere wurden in zwei Gruppen eingeteilt, die Früh- und Spättherapiegruppe und die entsprechenden Kontrollgruppen. Tiere in der Frühtherapiegruppe (behandelte Tiere n=21, Kontrolltiere n=20) wurden ab Tag 0 nach der Impfung mit dem spezifischen MMP-Inhibitor behandelt und die Tumorentwicklung an den Tagen 10, 20 und 30 mit bildgebenden Verfahren untersucht. Die Behandlung der Tiere in der Spättherapiegruppe (behandelte Tiere n=9, Kontrolltiere n=9) wurde am Tag 30 initiiert und das Tumorwachstum wurde an den Tagen 30, 35 und 45 untersucht. Die Tiere in der Kontrollgruppe wurden mit Kochsalzlösung behandelt und das Tumorwachstum wurde an entsprechenden Tagen mit der gleichen Technik untersucht.

Die Bildgebung von Knochenmetastasen erfolgte mit Hilfe von DCE-MRI und einer speziell für Kleintier angefertigter Magnetspule. Diese Methode ermöglicht die quantitative Erhebung von funktionellen Daten wie z.B. Tumorblutvolumen und Perfusion. Die osteolytische Änderung am Knochen wurde mit Hilfe von hochauflösender VCT erhoben. Folgende Werte wurden in Knochenmetastasen quantitative erfasst: Tumorweichgewebevolumen, Volumen der Knochenläsion, Amplitude A und exchange rate constant (k_{ep}).

Weichteilläsionen von experimentellen Knochenmetastasen konnten mit einer isotropen räumlichen Auflösung von 110 μ m und einer Messzeit von 9min 32s abgebildet

werden. Knochenmarkläsionen waren bereits 20 Tage nach der Tumor inokulation nachweisbar (kleinstes gemessenes Läsionsvolumen = $0,03\mu\text{l}$). Osteolytische Läsionen, die mit VCT und Mikro-CT (Auflösung $20\mu\text{m}$) aufgenommen wurden, konnten ebenfalls erst am Tag 20 nachgewiesen werden. Obwohl beide oben genannten Techniken in der ersten Bildgebungsrunde (Tag 10) nicht in der Lage waren, verdächtige Läsionen zu erkennen, konnte die funktionelle MRT signifikante Unterschiede in der Knochenmarkperfusion zwischen behandelten und Kontrolltieren feststellen.

Der Tumorwachstum hemmender Effekt von MMPI auf das Tumolvolumen in der Frühtherapiegruppe war sowohl am Tag 20 (23T/C%) als auch 30 Tage nach der Tumorimplantation (24T/C%) deutlich. Die DCE-MRI Daten zeigten signifikante Unterschiede für die Amplitude A , aber keine relevanten Veränderungen der k_{ep} -Werte zwischen behandelten und Kontrolltieren. Allerdings konnte der Inhibitor das Auftreten von Metastasen nicht komplett verhindern. In der Spättherapiegruppe konnte kein signifikanter Effekt von MMPI nachgewiesen werden, obwohl eine Tendenz zur Tumorgrößenreduzierung erkennbar war.

Nach der Anwendung von Kontrastmittel konnten zudem verschiedene morphologische Muster in Knochenmetastasen beobachtet werden, darunter eine starke granulare und inhomogene Kontrastmittelaufnahme.

Früherkennung und Beurteilung des Behandlungserfolgs bei experimentellen Knochenmetastasen mittels eines 7T Ganzkörper-MR-Systems und eines VCT war möglich. Die große Bohrung des menschlichen 7T-Systems eröffnet neue Möglichkeiten für die gleichzeitige Bildgebung (z.B. gleichzeitige optische und MR-Bildgebung) bei hohen Magnetfeldern. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Bildgebung mit einer Ultrahochfeld-MRT signifikant zur Früherkennung bösartiger Ereignisse beitragen könnte. In Zukunft könnte es auch möglich sein, die Biologie eines Tumors mit Hilfe der Bildgebung besser zu beurteilen.