

Florian Sterzing

Dr. med.

Strahlenbiologische Untersuchung von Dosisrateneffekten bei der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie

Geboren am 07.02.1979 in Groß-Umstadt

Reifeprüfung am 27.06.1997 in Aschaffenburg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1999 bis WS 2004/05

Physikum am 20.03.2001 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg und Heidelberg / Mannheim

Praktisches Jahr in Heidelberg, Heiden (Schweiz), Kapstadt (Südafrika)

Staatsexamen am 12.05.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. J. Debus

Die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) ist ein modernes Radiotherapieverfahren, welches die Behandlung komplex geformter Tumoren und gleichzeitig die Schonung eng benachbarter Risikostrukturen ermöglicht. Dies wird erreicht, indem ein Bestrahlungsfeld mit Bereichen unterschiedlicher Intensität erzeugt wird, je nachdem, ob viel Tumorgewebe oder viel Risikostruktur getroffen wird. Zur Erzeugung solcher modulierter beams stehen verschiedene Techniken zur Verfügung, von denen die step-and-shoot-Technologie sehr häufig angewendet wird. Hierbei erfolgt die Intensitätsmodulation durch Übereinanderlagerung mehrerer irregulär geformter Subfelder, was eine pulsatile Dosisapplikation bei stark verlängerter Fraktionszeit von bis zu einer halben Stunde zur Folge hat.

Die strahlenbiologischen Konsequenzen dieser protrahierten Dosisapplikation mit stark erniedrigter Dosisrate sind Gegenstand dieser Dissertation. Ist der Zeitraum von 15 bis 30 Minuten pro Fraktion zu kurz, um Einfluss auf Zellen zu nehmen, oder ergeben sich durch diese neuartigen Charakteristika der zeitlichen Dosisverteilung Konsequenzen für Zellzyklusprogression, DNS-Reparatur und Zellüberleben?

Zur Untersuchung dieser Fragen wurde zunächst eine Vorversuchsreihe durchgeführt, in der in schematisierter Form die Protrahierung der Dosisapplikation simuliert wurde. Es wurden zwei Zelllinien (MeWo - Melanomzellen und TK6 - Lymphoblasten) in Zellkulturflaschen bzw. 96-multiwell-Platten unter RW3-Kunststoffplatten mit einem Linearbeschleuniger mit 6 unterschiedlichen Plänen bestrahlt. Anschließend wurden klonogenes Zellüberleben mit dem colony forming assay bzw. multiwell dilution assay sowie die Zellzyklusverteilung im zeitlichen Verlauf nach Bestrahlung mit Hilfe der Durchflusszytometrie bestimmt. Nach elfmaliger Versuchsdurchführung zeigte sich, dass das Überleben der Melanomzellen nach Bestrahlung mit 2 Gy innerhalb von 5 Minuten in zwei Einzelpulsen im Mittel 32,06 % betrug. Wurden die 2 Gy in 30 Minuten in 21 Einzelpulsen appliziert, stieg das mittlere Überleben um 6,03 % auf 38,09 %, und zwar mit einer Signifikanz von $p = 0,0002$ (t-Test). Auch bei den Lymphoblasten stieg das Zellüberleben von 11,81 % bei 5 minütiger Applikation um 2,24 % auf 14,05 %, hier mit einer Signifikanz von $p = 0,022$ (t-Test). Bei den Zellzyklusverteilungen zeigten sich im zeitlichen Verlauf nach unterschiedlichen Bestrahlungsplänen deutliche G_2/M -Arrests für beide Zelllinien, aber keine relevanten Unterschiede.

In einer Hauptversuchsreihe wurden nun erstmals IMRT-Pläne von Patienten zur Bestrahlung der Melanomzellen verwendet. Hierzu wurde ein völlig neues biophysikalisches Phantom entwickelt, welches die Übertragung der Patientenpläne in einen experimentellen Versuchsaufbau gestattete. Es ist aus dem Kunststoff PMMA hergestellt und besteht aus einem Außenring sowie einem inneren Kern mit beweglichen Elementen. Diese erlauben Drehungen und Seitwärtsverschiebungen, durch die ein Großteil der Punkte eines Plans in stereotaktischen Koordinaten erreicht werden kann. Über Bohrkanäle ermöglicht es zum einen physikalische Messungen mit Ionisationskammern zur Bestimmung des zeitlichen Dosisverlaufs an unterschiedlichen Punkten eines Plans. Zum anderen können darin in cryotubes Zellen bestrahlt und anschließend ihr klonogenes Überleben bestimmte werden. All dies erlaubt eine enge Korrelation physikalischer und biologischer Parameter. Vier Patientenpläne wurden auf dieses Phantom übertragen, mit denen die Melanomzellen an insgesamt 13 Punkten bestrahlt wurden. Zum Vergleich mit konventionellen Bestrahlungstechniken wurde auch mit einem Vierfelderplan gleicher Dosis bestrahlt. Für alle 4 Bestrahlungspläne konnte im Vergleich zur konventionellen Therapie ein erhöhtes Überleben der Melanomzellen nachgewiesen werden. Die Differenzen betrugen zwischen 2,24 % und 10,49 %, sie waren zum größten Teil statistisch signifikant (t-Test).

Die Versuche haben zunächst gezeigt, dass das neu entwickelte Phantom allen gestellten Anforderungen gerecht wurde. Bestrahlungsplantransfer, Positionierung und biophysikalische Experimente konnten präzise und praktikabel durchgeführt werden. Im Rahmen dieser Arbeit konnte in beiden Versuchsreihen deutlich gemacht werden, dass die Erhöhung der Fraktionszeit durch die pulsatile Dosisapplikation einen Einfluss auf das klonogene Überleben von Zellen hat. Je niedriger die Dosisrate und je mehr Einzelpulse, desto höher wird die Überlebenschance. Hierbei scheint die Progression im Zellzyklus während einer Fraktion keine Bedeutung zu haben, da nach unterschiedlichen Plänen durch FACS-Analyse keine Unterschiede feststellbar waren. Hypersensitivitäten durch Niedrigdosispulse konnten nicht nachgewiesen werden.

Der hier geführte Nachweis der Protraumierungseffekte auf das Zellüberleben kann Einfluss auf Tumorkontrolle und Nebenwirkungen der IMRT und somit wesentliche klinische Implikationen haben. In weiteren Untersuchungen muss geklärt werden, ob ein erhöhtes Tumorzellüberleben durch die erniedrigte Dosisrate bei all den physikalischen Vorteilen der IMRT ein Schwachpunkt der step-and-shoot-Technologie ist, oder ob gerade gesunde Körperzellen mehr als Tumorzellen von der Dosisprotraumierung profitieren können, was in einer verbesserten Verträglichkeit resultieren könnte. Es bleibt festzuhalten, dass der Faktor Dosisrate eine Rolle bei der klinischen Optimierung der IMRT haben muss.