

Frieder Braunschweig
Dr. med.

Wechselwirkung von Einzeldosen und fraktionierter Photonenbestrahlung mit Hyperthermie - Experimentelle Untersuchungen an der langsam wachsenden Sublinie R3327-H des Dunning Prostatakarzinoms

Geboren am 11.09.1965 in Schleswig
Reifeprüfung am 22.04.1984 in Schleswig
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1986/87 bis WS 1994/95
Physikum am 05.04.1989 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Stockholm/Schweden und Heidelberg
Staatsexamen am 23.05.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dr. med. J. Debus

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Wechselwirkung von Photonenstrahlung und Hyperthermie in der Therapie der langsam wachsenden, gut differenzierten Sublinie R3327-H des Dunning Prostatakarzinoms der Copenhagen-Ratte. Ionisierende Strahlen und Wärme wurden als einmalige Anwendung und im Rahmen fraktionierter Therapieschemata eingesetzt. Es wurde untersucht, welchen Einfluß Bestrahlung und Hyperthermie auf das Wachstum des Experimentaltumors haben, und ob durch die Kombinationsbehandlung ein therapeutischer Vorteil erzielt werden kann. Dabei wurde versucht, zwischen einer eigenen zytotoxischen Wirkung durch Erwärmung und einem synergistischen Effekt im Zusammenwirken mit Strahlen zu unterscheiden. Ferner wurde gefragt, ob eine wiederholte Anwendung von Wärme das therapeutische Ergebnis verbessert, und auf welche Weise Hyperthermie sinnvoll in ein fraktioniertes Bestrahlungskonzept eingefügt werden kann. Schließlich wurde der Einfluß der Differenzierung eines Tumors auf seine Sensibilität gegenüber einer Thermoradiotherapie diskutiert. Hierzu wurde auf Versuche an anderen Sublinien des verwendeten Tumorsystems Bezug genommen.

Das Dunning Prostatakarzinom R3327-H ist hormonabhängig und zeichnet sich durch eine gute Differenzierung sowie einen hohen Anteil an Stromazellen und extrazellulärer Matrix aus. Die Tumorumfangvervielfachungszeit beträgt ca. 17 Tage. Bislang liegen in der Literatur keine Studien zur Wechselwirkung von Bestrahlung und Hyperthermie an Tumoren vergleichbarer Wachstumskinetik vor. Die Tumoren wurden unter standardisierten Bedingungen subkutan in den rechten Oberschenkel transplantiert und nach Erreichen eines bestimmten Volumens z.T. randomisiert einem Therapiearm zugeteilt. Das Tumorumfang wurde einmal pro Woche gemessen, der Beobachtungszeitraum betrug bis zu 300 Tage. Als biologischer Endpunkt wurde die Zeit bis zum Erreichen des 5-fachen Ausgangsvolumens (T5) gewählt.

In einem Versuch mit Einzeldosen von Photonen und lokaler Tumor-Hyperthermie (LTH, Wasserbad, 43.5°C, 30 min) wurden Dosen zwischen 15 und 40 Gy mit und ohne LTH appliziert. Im Rahmen einer zweiten Studie mit fraktionierter Therapie gaben wir Gesamtdosen von 20 bis 50 Gy in 10 Einzelfractionen (jeweils Mo – Fr) mit und ohne LTH.

Die Hyperthermiebehandlung wurde hierbei nach folgenden Schemata eingesetzt: 2x pro Woche im Abstand von 48 Stunden (LTH Mo/Mi), 2x pro Woche im Abstand von 72 Stunden (LTH Mo/Do) und 3x pro Woche im Abstand von 48 Stunden (LTH Mo/Mi/Fr). Es wurde jeweils mit unbehandelten Kontrollen und LTH allein verglichen.

Der Tumor erwies sich im Vergleich zu anderen Experimentaltumoren als relativ strahlenresistent. Lokale Kontrollen traten erst ab Einzeldosen von 40 Gy (6 von 9 Tumoren) bzw. 30 Gy+LTH (2/9) auf ($LCD_{50} > 30\text{Gy}$). Um nach fraktionierter Bestrahlung das gleiche Behandlungsergebnis zu erreichen, wurde eine um den Faktor 1.83 höhere Strahlendosis benötigt.

Hyperthermie allein bewirkte eine signifikante Wachstumsverzögerung von im Median 24 Tagen ($p < 0.001$). Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Formen der Hyperthermiebehandlung - einmalig oder wiederholt - erkennbar. Die geringste Wachstumsverzögerung erzielte die Gruppe mit LTH Mo/Mi/Fr. Hierbei dürfte die Entwicklung von Thermotoleranz eine wesentliche Rolle spielen.

Durch Kombination von Strahlen und Wärme konnte ein therapeutischer Gewinn erzielt werden. Die Kombinationsbehandlung mit Einzeldosen von Photonen und Hyperthermie ergab bei 30 Gy eine isoeffektive TER (Thermal Enhancement Ratio) von 1.23. Nach fraktionierter Strahlentherapie in Verbindung mit wiederholter Hyperthermie wurde ein isoeffektiver TER-Wert von 1.33 berechnet. Hieraus wurde für den Dunning R3327R-H-Tumor geschlossen, daß die Anwendung von Wärme im Rahmen einer Strahlenbehandlung mit Photonen überwiegend zu einem additiven Effekt führt. Ein geringer strahlensensibilisierender, synergistischer Effekt könnte in höheren Dosisbereichen auftreten, wie die Resultate im Dosisbereich 40 Gy nahelegen.

Insgesamt erscheint das Dunning-Tumorsystem gut geeignet, um vergleichende strahlenbiologische Untersuchungen durchzuführen. Aus unserer Arbeitsgruppe liegen Ergebnisse über Einzelbestrahlung mit oder ohne Hyperthermie auch für den anaplastisch wachsenden R3327-AT1-Tumor (Volumenverdopplungszeit 5.2 Tage) und für den mäßig bis gut differenzierten HI-Tumor (Volumenverdopplungszeit ca 9 Tage) vor. Der R3327-H zeigt die größte Strahlensensibilität der 3 Sublinien. Alleinige Wärmebehandlung führt beim AT1 im Gegensatz zu den besser differenzierten Sublinien zu keiner Wachstumsverzögerung. Durch Kombinationstherapie wurde beim AT1 eine TER von 1.59 und beim HI von 1.42 erreicht. Während ein hormonunabhängiger, entdifferenzierter Tumor mit erhöhter Wachstumsrate und veränderter Ploidie das synergistische Zusammenwirken von Strahlen und Wärme zu begünstigen scheint, findet man beim hochdifferenzierten Prostatakarzinom R3327-H zwar einen zytotoxischen Wärmeeffekt aber nur eine geringe Verstärkung der Strahlenwirkung durch Wärme.

Die Ergebnisse weisen den Dunning R3327-H-Tumor als wärmesensibel aus und belegen nach einmaliger Hyperthermiebehandlung einen signifikanten additiven Effekt auf die Wachstumsverzögerung. Die durch wiederholte Hyperthermie erzielte Wachstumsverzögerung stellt sich ebenfalls als additive Komponente dar. Geringe synergistische Effekte treten erst bei höheren Strahlendosen und bei 3 Wärmebehandlungen pro Woche auf. Hiermit konnte zum ersten Mal ein deutlicher Wärmeeffekt bei einem gut differenzierten, langsam wachsenden Experimentaltumor nachgewiesen werden.

Der Vergleich zwischen unterschiedlich differenzierten Sublinien des Dunning-Prostatatumors weist darauf hin, daß insbesondere das Wachstum schlecht differenzierter Prostatatumoren durch eine Kombinationsbehandlung von Strahlentherapie und Hyperthermie beeinflußt werden kann. Bei den gut differenzierten Tumorsublinien ist zu erwägen, Hyperthermie als unabhängige Therapiemodalität einmal pro Woche, außerhalb des Zeitfensters von Thermotoleranzeffekten, oder nur einmalig innerhalb des Bestrahlungskurses durchzuführen, um den zytotoxischen Wärmeeffekt optimal zu nutzen. Hiermit wäre der zytotoxische Effekt der Thermotherapie ausgeschöpft und eine unnötig belastende Ausweitung der Therapie vermieden. Aufgrund der Ähnlichkeit des Experimentaltumors mit dem humanen Prostatakarzinom sollten diese Ergebnisse Eingang in klinische Überlegungen finden.