Heidrun Hampel
Dr. med.

Präklinische Untersuchungen zur Interstitiellen Thermoradiotherapie

Geboren am 17.12.1962 in Oschersleben
Staatexamen am 10.08.1988 an der Universität Rostock

Promotionsfach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. J. Debus

In der vorliegenden Arbeit wurden Fragen zur Thermoradiosensibilisierung unter dem Einsatz einer interstitiellen Bestrahlung (IRT) und lokaler Tumorhyperthermie (LTH) an der R3327-AT1 Sublinie des Dunning-Prostata-Karzinoms untersucht, wobei ein besonderer Aspekt auf die sehr milde Hyperthermie und ihre Effekte gelegt wurde. Parallel ging es um die Erfassung von Zellzyklusveränderungen unter der Hyperthermie um die klinischen Beobachtungen entsprechend einordnen zu können. Auch heute gibt es noch keinen allgemeingültigen Standard zum Einsatz verschiedener Formen der Hyperthermie, auch nicht zu Zeitpunkt, Dauer und Häufigkeit der Anwendung.
Die R3327-AT1 Sublinie stellt eine relativ schnell wachsende, syngene, anaplastische Variante des experimentellen Dunning-Prostata-Karzinoms dar. Die subkutane Implantation der Tumoren in den Oberschenkel männlicher Copenhagen Ratten erfolgte unter standardisierten Bedingungen nach einmaliger Passage des Orginaltumors über ein Spendertier. Der Tumordurchmesser betrug bei Beginn der Experimente 8-10 mm. Zielgröße der Wachstumsverzögerung war das Erreichen des fünffachen Tumorvolumens (T5-Wert) im Vergleich zum Ausgangsvolumen sowie das Erzielen lokaler Kontrollen beim Dosiseskalationsversuch. Im Rahmen der durchflusszytometrischen Untersuchungen ging es um die Erfassung von Zellzyklusveränderungen und um Hinweise für einen temperaturbedingten Zelltod.
Die interstitielle Bestrahlung erfolgte durch zentral implantierte ^{192}Iridium Seeds mit einer Aktivität von 2.8 mCi und einer Dosisleistung von 40 cGy/h. Die applizierte Dosis wurde über die Implantationsdauer reguliert. Für die Wärmebehandlungen wurde das tumortragende Bein in einem Wasserbad fixiert. Die Temperaturen lagen zwischen 41.5°C und 43.5°C. Die Dauer der Hyperthermie wurde entsprechend dem thermischen Isodosenprinzip variiert von 35 bis 240 min. Die Häufigkeit der LTH variierte je nach experimenteller Fragestellung von ein bis maximal fünfmal pro Tumor, wobei auch die Intervalle wechselten zwischen 24, 48, und 72 h.
Eine Verringerung der Temperatur führte bei Einhaltung der thermischen Isodosis nach einmaliger LTH zu keiner signifikanten Beeinflussung der Wachstumsverzögerung und war somit isoeffektiv. Ein Intervall von 72 h bei mehrfacher LTH mit einer gleichbleibenden Temperatur von 42.5°C für 65 min zeigte im Vergleich zu einem 48 h-Intervall eine deutliche Verlängerung des T5-Wertes. Eine mehrfache LTH von 41.5°C für 240 min im 24 h-Intervall (thermische Isodosis) zeigte eine deutliche Wachtumsverzögerung und erwies sich als gleichwertig gegenüber der LTH mit 42.5°C für 65 min im 48 h-Intervall, das 72 h-Intervall war statistisch signifikant besser.
Im Dosiseskalationsversuch von 30-41 Gy mit und ohne LTH 41.5°C für 65 min alle 24 h waren alle Gruppen mit einer kombinierten Thermoradiotherapie signifikant überlegen gegenüber der alleinigen Bestrahlung. In den 41 Gy Gruppen traten lokale Kontrollen auf, das heißt der T5-Wert wurde auch nach 160 Tagen nicht überschritten. Auch hier zeigten sich unter Thermoradiotherapie signifikant mehr lokale Kontrollen als nach der alleinigen Radiatio.

Die durchflusszytometrischen Untersuchungen zeigten am unbehandelten anaplastischen Prostatakrzinom der Sublinie R3327-AT1 eine Mischung aus diploiden und aneuploiden Zellen, die einen konstanten DNA-Index von 1.9 aufweisen. Nach einer einmaligen milden Hyperthermie (41.5°C für 240 min) kommt es zu einer komplexen Veränderung des Zellzyklus mit einer deutlichen Verminderung des diploiden Zellanteils zu Gunsten der aneuploiden Zellkohorte. Des Weiteren sieht man eine Reduktion des diploiden S-Phase-Anteils innerhalb von 24 h und ebenso ein Verharren der aneuploiden Zellen in der G1/G2-Phase. Temperaturinduzierte Zellinaktivierungen werden bei der milden LTH nicht beobachtet. Auch nach einer moderaten LTH (43.5°C für 35 min) werden akut in den ersten 8 h nach Hyperthermie keine letalen Schädigungen der Tumorzellen beobachtet. Im Gegensatz zur milden Hyperthermie findet sich allerdings eine späte DNA-Fraktionierung, sichtbar als Sub-G1-Peak, im Beobachtungszeitraum von 24-72 h. Der Anteil der apoptoseähnlichen Zellkerne variiert mit einem Maximum von 16.4±6.7% bei 24 h und sinkt im weiteren Verlauf auf 2.6% und 7.0% begleitet durch einen ansteigenden Anteil von Zelldebrit. Klinisch findet sich allerdings kein Korrelat im Wachstumverhalten, dieses ist bei beiden Hyperthermieformen identisch zum unbehandelten Tumor.

Insgesamt stellt das Dunning-Prostata-Karzinom Sublinie R3327-AT1 ein geeignetes Tumormodell dar für verschiedene radiobiologische Fragestellungen. Die histologischen und proliferationskinetischen Ähnlichkeiten mit dem menschlichen Prostata-Karzinom machen eine Übertragung der Ergebnisse auf das humane Prostata-Karzinom denkbar. Wichtig sind weitere Untersuchungen zu den biologischen Effekten der Hyperthermie und ihrer Kombinationsbehandlung.