

Felix Christian Hasse

Dr. med.

**In vitro Untersuchung zur Kombination von Decitabine und 2-Deoxyglucose mit konventioneller Bestrahlung und Kohlenstoffionen-Therapie bei Beckentumoren der Frau**

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Florian Sterzing, MBA

In der Therapie von Tumoren im Becken der Frau spielt Radiotherapie eine entscheidende Rolle. Um die Nebenwirkungen in dieser Körperregion gering zu halten, kommen der Einsatz von Schwerionenstrahlung sowie die Kombination von Bestrahlung mit radiosensibilisierenden Substanzen in Frage.

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war die in vitro Untersuchung der Kombinationen von Decitabine beziehungsweise 2-Deoxyglucose in Verbindung mit konventioneller oder Schwerionenbestrahlung auf ihr radiosensibilisierendes Potential an exemplarischen Tumorentitäten der weiblichen Beckenregion. Zur Analyse der Auswirkungen der Therapie auf Zellüberleben und Zellzyklus wurden das klonogene Assay und die FACS-Analyse eingesetzt. Die Behandlungsschemata wurden in Bezug auf Dosis von Strahlung und Agens sowie den Zeitpunkt der Applikation von Decitabine oder 2-Deoxyglucose variiert.

Schwerionenbestrahlung zeigte sich im Vergleich zu Photonenbestrahlung bei gleicher Dosis bei beiden untersuchten Zelllinien (CaSki, WiDr) als effektiver in der Reduktion des klonogenen Überlebens. In Monotherapie konnte bei beiden Agenzien bei beiden Zelllinien eine deutliche Minderung des klonogenen Überlebens festgestellt werden. Eine Auswirkung auf den Zellzyklus wurde im Zeitraum bis 40 h nach der Applikation von Decitabine in Monotherapie nicht beobachtet. Gleichmaßen zeigte sich keine Zellzyklusveränderung bei CaSki im gleichen Zeitraum unter Behandlung mit 2-Deoxyglucose in Monotherapie. Bei WiDr zeigte sich bei Anwendung von 2-Deoxyglucose ein statistisch signifikanter G2/M-Arrest.

Alle Kombinationstherapien senkten das klonogene Überleben beider Zelllinien erheblich. Das Maß der Senkung war in allen Ansätzen mindestens so groß, wie die addierten Effekte der jeweiligen Monotherapien. Bei Vorbehandlung mit Decitabine war ebenso wie bei Nachbehandlung Additivität bei CaSki und WiDr in der Kombinationstherapie mit beiden Bestrahlungsmodalitäten festzustellen. Bei Vorbehandlung mit 2-Deoxyglucose trat ebenso

bei beiden Zelllinien ein additives Verhältnis von Bestrahlungseffekt und 2-Deoxyglucose-Effekt auf. Synchrone Applikation von 2-Deoxyglucose und konventioneller Bestrahlung führte neben additiven Effekten bei CaSki zur Radiosensibilisierung der WiDr-Zellen. 2-Deoxyglucose konnte also abhängig vom Applikationszeitpunkt als Radiosensitizer wirken. Bestrahlung mit Kohlenstoffionen im gleichen Setting führte bei beiden Zelllinien zu einem additiven Verhältnis der Behandlungseffekte. Ein Unterschied zwischen Vorbehandlung und synchroner Therapie bei WiDr manifestierte sich ebenfalls in den FACS-Ergebnissen. Der nach Bestrahlung aufgetretene G2/M-Arrest hielt sich bei synchroner Therapie mit 2-Deoxyglucose länger als bei Vorbehandlung.

Die Anwendung von Decitabine ist trotz des hier ausgebliebenen Nachweises einer Radiosensibilisierung weiterhin ein wichtiges Untersuchungsfeld. Das in anderen Studien nachgewiesene Differenzierungspotential muss für eine effizientere Therapie noch besser verstanden werden.

In der vorliegenden Arbeit ließ sich die Strahlenresistenz der Zelllinie WiDr sowohl durch den Einsatz von Schwerionen als auch durch den Einsatz von 2-Deoxyglucose als Radiosensitizer überwinden. Beide Ansätze stellen Optionen der Strahlenreduktion und damit der Reduktion von Nebenwirkungen dar. Wegen seiner niedrigen Toxizität im menschlichen Körper und seiner vielseitigen Wirkung auf den Tumormetabolismus hat 2-Deoxyglucose großes Potential für eine breite Anwendung in der Tumorthherapie. Im klinischen Gebrauch könnten ein besseres Überleben im Patientenkollektiv oder eine Senkung der Strahlendosis am Patienten und damit eine geringere Therapiebelastung folgen.

Sowohl für Decitabine- als auch für 2-Deoxyglucose-Therapie stellt die Kombination mit Schwerionenstrahlung auch ohne den Nachweis von Supraadditivität einen effektiven Therapieansatz dar. Die Experimente trugen dazu bei, die bisher spärlichen Daten über Schwerionen-Kombinationstherapie zu erweitern.

Da die Tumoren im Becken der Frau eine sehr heterogene Gruppe darstellen, ist mit der Untersuchung von zwei repräsentativen Zelllinien noch nicht das Spektrum an Tumorentitäten und deren Variationen abgedeckt. Um einen umfassenderen Überblick über Möglichkeiten der Therapieverbesserung bei Bestrahlung im Becken der Frau zu erhalten, sollten weitere Zelllinien auf ihr Ansprechen auf die in der vorliegenden Arbeit erfolgreich erprobten Therapieschemata untersucht werden.