

Kynann Putra Aninditha

Dr. med.

**In-vitro-Evaluation der Strahlensensitivität des malignen Melanoms: Der Vergleich von Schwerionen- und Photonenbestrahlung sowie deren Kombinationen mit Chemotherapeutikum und zielgerichteter Therapie als Bestrahlungseffektmodulator in Hinsicht auf das Zellwachstumsverhalten**

Fach/Einrichtung: Radioonkologie

Doktorvater: PD Dr. med. Henrik Hauswald

Das maligne Melanom (MM) der Haut ist eine der häufigsten Krebsentitäten in Deutschland und hat eine besonders hohe Metastasierungsrate. Bereits bei lokoregionärer Metastasierung zeigte sich eine signifikante Verminderung der 5-Jahres-Überlebensrate bis auf 40%. Besonders in fernmetastasierter Situation ist die Prognose weiterhin infaust.

Eine komplette radikale Exzision mit Sicherheitsabständen zum Tumorrand gilt weiterhin als Goldstandard der kurativen Therapie bei MM. Bisher spielt die konventionelle Strahlentherapie mit Photonen bei MM eine untergeordnete Rolle, da seit einigen Dekaden das MM als strahlenresistenter Tumor gilt. Die neu entwickelten Hoch-LET-Bestrahlungsmethoden mit Kohlenstoffionen sowie Sauerstoffionen könnten durch ihre speziellen Dosisprofile und biologischen Effekte eine neue, effektivere Therapiemöglichkeit darstellen und eventuell die Strahlenresistenz des MM überwinden. Außerdem könnte die Strahlentherapie mit Hoch-LET-Strahlung möglicherweise mit einer Chemotherapie bzw. zielgerichteten Therapie kombiniert werden, um die biologische Wirksamkeit weiter zu erhöhen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirksamkeit der Schwerionenstrahlung, nämlich Kohlenstoff- sowie Sauerstoffionen, auf das Wachstum des MM evaluiert. Darüber hinaus wurde die Kombinationstherapie mit Chemotherapie (Temozolomid) sowie zielgerichteten Therapien (Trametinib und Vemurafenib) evaluiert. Als primäre Endpunkte wurden die Proliferationsrate, Zellzyklusverteilung sowie die Interaktion zwischen Radiatio und Systemtherapie mittels Isobologramm und *median plot effects* evaluiert.

Hier konnte die vorteilhafte Wirkung der beiden Schwerionenstrahlungen im Vergleich zur Photonenstrahlung auf die Proliferationsrate des MM gezeigt werden. Des Weiteren konnte die Potenzierung der inhibierenden Wirkung durch die Sauerstoffionen- im Vergleich zu Kohlenstoffionen-

sowie Photonenstrahlung nachgewiesen werden. In Hinblick auf die Zellzyklusverteilung zeigte sich ebenfalls zunehmende Zellpopulation mit irreparablen DNA-Schäden, die sich in der G2/M-Phase arrestieren, wenn höhere Dosis bzw. Strahlung mit höherer LET appliziert wurden.

Die Kombinationstherapie mit Temozolomid als Alkylanz konnte in beiden Bestrahlungsmodalitäten (Photonen- und Kohlenstoffionenstrahlung) eine tendenzielle Potenzierung der inhibierenden Wirkung im Sinne von Synergismen aufweisen. Ebenfalls wurden bei der Kombinationstherapie mit den beiden zielgerichteten Therapien Vemurafenib und Trametinib ähnliche strahlensensibilisierende Wirkungen gezeigt.

Zusammenfassend zeigte sich in der vorliegenden in-vitro-Studie, dass die Bestrahlung mit Schwerionentherapie, besonders Sauerstoffionen, im Vergleich zur Photonenbestrahlung eine effektivere Methode sein könnte, um die Proliferation der relativ strahlenresistenten MM-Zellen zu inhibieren. Der Einsatz von Temozolomid sowie Trametinib und Vemurafenib zusammen mit Photonen- oder Kohlenstoffionenstrahlung könnte ebenfalls aufgrund der gezeigten strahlensensibilisierenden Wirkung eine potenzielle Kombinationstherapie für das MM werden. Diese Studie dient als Grundlage zur weiteren Evaluation der Nutzung der Schwerionentherapie in der onkologischen Behandlung der MM.