

Julius Philipp Schuster
Dr. med.

Auswirkungen von Flash-Bestrahlung mit hoher Dosisleistung auf Tumoren und Normalgewebe in vitro und in vivo im Mausmodell

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Radiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Peter E. Huber

Die Strahlentherapie stellt einen der zentralen Pfeiler der modernen Krebstherapie dar. Eine Vielzahl medizinischer und technischer Fortschritte im Verlauf der letzten Jahrzehnte hat zu einer steten Verbesserung der Prognose vieler Tumorentitäten geführt. Die damit verbundene Verlängerung des Gesamtüberlebens führt jedoch zu einer zunehmenden Prävalenz strahleninduzierter Nebenwirkungen, insbesondere an strahlensensiblen Organen wie der Lunge.

Erste Studien untersuchten den Einfluss der Dosisleistung auf die Auswirkungen von Bestrahlung an Tumoren und Normalgewebe in vivo. Dabei zeigte sich bei deutlich erhöhter Dosisleistung, sogenannter Flash-Bestrahlung, eine ausgeprägte Reduktion der Normalgewebstoxizität bei gleichbleibender Wirkung auf Tumoren. Dies stellt einen völlig neuartigen Ansatz in der Reduktion akuter und chronischer Strahlenschäden dar. Diese Arbeit vergleicht daher die Auswirkungen von Flash-Elektronenbestrahlung mit Dosisleistungen zwischen 6,67 und 33,3 Gy/s auf Tumoren und Normalgewebe in vivo und in vitro mit konventioneller Bestrahlung mit 0,047 bis 0,074 Gy/s.

In einem ersten Versuch wurde die Wachstumsrate von vier subkutan in die Hinterflanke von Mäusen injizierten Tumorzelllinien nach Flash- und konventioneller Photonenbestrahlung verglichen. Hier zeigte sich eine äquivalente Wirkung der Bestrahlungsmodalitäten auf die Kontrolle des Tumorwachstums.

Anschließend erfolgte eine Untersuchung der Normalgewebstoxizität anhand der strahleninduzierten Lungenschädigung im Mausmodell. Die Auswirkungen der Bestrahlung wurde zu mehreren Zeitpunkten zwischen vier Tagen und 24 Wochen nach Bestrahlung mittels thorakaler Computertomographie und histologischen sowie immunhistochemischen Färbungen untersucht. Hierbei fand sich bei beiden Bestrahlungen ein zweiphasiger Verlauf der Schädigung mit einer ersten Phase der Strahlenpneumonitis nach vier Wochen und einer zunehmenden Lungenfibrose ab der 18. Woche nach Bestrahlung. Sowohl in computertomographischen Messungen der Lungendichte als auch in Auswertungen der histologischen Färbungen mit Bestimmung der alveolaren Septendicke, des Luftanteils an der alveolaren Gesamtfläche und anhand des Hübner-Fibrose-Scores zeigte sich nach Flash-Bestrahlung Hinweise auf eine verstärkt ausgeprägte akute Strahlenpneumonitis, hinsichtlich der langfristigen Nebenwirkungen fand sich hingegen eine verminderte Ausbildung von Lungenfibrose im Vergleich zu konventioneller Bestrahlung. Die Unterschiede zwischen den Bestrahlungsmodalitäten erreichten allerdings zu keinem Zeitpunkt ein signifikantes Niveau. In immunhistochemischen Färbungen konnten 24 Wochen nach konventioneller Bestrahlung bei einem Teil der Tiere Makrophagen und Myofibroblasten als Zeichen der immunvermittelten Lungenschädigung nachgewiesen werden, welche nach Flash-Bestrahlung nicht zu finden waren.

In Zellkulturversuchen wurden Flash- und konventionelle Elektronenbestrahlung anhand von Normalgewebs- und Tumorzelllinien verglichen. Im klonogenen Überlebensversuch zeigte sich bei allen Zelllinien kein Unterschied zwischen den unterschiedlichen Dosisleistungen, auch konnte kein Unterschied zwischen konstanter Dosisleistung und konstanter Bestrahlungsdauer festgestellt werden. HDMEC Endothelzellen zeigten dabei nach Flash-Bestrahlung ein numerisch, jedoch grenzwertig nicht statistisch signifikant verbessertes Überleben. In der Zellzyklusverteilung nach Bestrahlung zeigte sich bei den Normalgewebszelllinien eine Zunahme der G2/M-Fraktion nach Flash-Bestrahlung, konventionelle Bestrahlung führte hingegen zu einem erhöhten Anteil an S-Phase-Zellen. Bei den Tumorzelllinien konnte kein systematischer Unterschied zwischen den Bestrahlungen beobachtet werden. Messungen der Apoptoserate anhand von subG1- und aktivierter Caspase-3-positiver Zellen zeigten eine verminderte Apoptose nach Flash- im Vergleich zu konventioneller Bestrahlung. Dabei fand sich allerdings kein Unterschied zwischen Normalgewebs- und Tumorzelllinien. Daher stellt die verminderte Apoptose einen potenziellen mechanistischen Unterschied in der Strahlenwirkung von Flash-Bestrahlung dar, liefert jedoch keinen Hinweis auf einen möglichen Mechanismus einer verminderten Normalgewebstoxizität.

In Vorarbeiten zur Flash-Bestrahlung wurden äußerst vielversprechende Ergebnisse publiziert, die eine ausgeprägte Reduktion der Normalgewebstoxizität bei gleichbleibender Wirksamkeit auf Tumoren zeigten. Auch Fallberichte von Anwendung an krebserkrankten Menschen und Tieren lieferten erste Hinweise auf einen möglichen Vorteil der hohen Dosisleistung. In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen der Flash-Bestrahlung auf Standardmodelle der Strahlenbiologie untersucht. Es konnte zwar ein Unterschied zur konventionellen Bestrahlung festgestellt werden, dieser zeigte sich jedoch deutlich geringer ausgeprägt als in vergleichbaren Arbeiten. Letztlich wird die tatsächliche Effektstärke nur durch prospektive, randomisierte klinische Studien beurteilt werden können. Vor dem klinischen Einsatz der Flash-Bestrahlung in großen Studien sind jedoch eine Vielzahl wissenschaftlicher und technischer Herausforderungen zu bewältigen.