

Thomas Schneider
Dr. med.

Radiochemotherapie mittels C12-Schwerionenbestrahlung und Gemcitabin bei Mukoepidermoid-Karzinomen

Fach: Radiologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Henrik Hauswald

In der Therapie des aggressiven und früh metastasierenden Mukoepidermoid-Karzinoms ist das Chemotherapeutikum Gemcitabin bislang dem palliativen Therapieansatz im Sinne einer kombinierten Chemotherapie mit Cisplatin vorbehalten. Der kurative Therapieansatz der Mukoepidermoid-Karzinome umfasst die chirurgische Resektion mit adjuvanter Photonenbestrahlung, sowie in Heidelberg eine zusätzliche Kohlenstoffionen-Boost-Bestrahlung. Eine kombinierte Radiochemotherapie mit Gemcitabin findet in der Leitlinie des Therapieregimes des Mukoepidermoid-Karzinome bislang keine Anwendung, erscheint aus der Erfahrung in der Therapie anderer Entitäten jedoch vielversprechend.

Als Vertreter der Klasse der Nucleosid-Analoga hat Gemcitabin ein vielseitiges Wirkungsprofil: Der Einbau in die DNA bewirkt einen maskierten Kettenabbruch, der zusammen mit der Depletion des dNTP-Pools zu einer Inhibition der DNA- und RNA-Synthese führt. Erhöhte Apoptoseraten und Zellzyklusverschiebungen sind die Folge. Daneben wurde für diverse Tumorzelllinien bereits eine Gemcitabin-vermittelte Radiosensitivierung gegenüber Photonen, sowie teils auch Kohlenstoffionen nachgewiesen.

Da am Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum zusätzlich zur intensitätsmodulierten Strahlentherapie mit Photonen ein Kohlenstoffionen-Boost angeboten wird, sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit das radiosensitivierende Potential Gemcitabins für Photonen sowie Kohlenstoffionen bei der Therapie der Mukoepidermoid-Karzinome am in vitro-Experiment näher betrachtet werden.

Mittels klonogener Assays wurde das Zellüberleben der Mukoepidermoid-Karzinom-Zelllinie NCI-H292 in log-Phase nach isolierter Gemcitabin-, Photonen- und Kohlenstoff-Exposition, sowie derer entsprechender Kombinationstherapien untersucht. Für die kombinierte Radiochemotherapie mit Photonen konnten die bekannten Gemcitabin-vermittelten, radiosensitivierenden Effekte gezeigt werden, wohingegen für die Radiochemotherapie mit Kohlenstoffionen lediglich unabhängige, additive Wirkungen belegt werden konnten. Die Relation der linear-quadratischen Fits legt dennoch auch für die Kombinationstherapie mit Kohlenstoffionen einen gewissen supraadditiven Effekt nahe.

Der Vergleich der relativen biologischen Effektivität beider Strahlenqualitäten zeigte dennoch die signifikante Überlegenheit der isolierten, als auch der kombinierten Kohlenstoffbestrahlung gegenüber der entsprechenden Photonenbestrahlung auf.

Parallel durchgeführte Zellzyklusuntersuchungen an log-Phase-Zellen über 24 Stunden nach Bestrahlung zeigten für die Gemcitabin-Exposition, sowie für die Kombination mit Photonen erwartete Zellzyklusverschiebungen in die frühe S-Phase. Die Kombination Gemcitabins mit Kohlenstoffionen ließ diese Verschiebung nicht erkennen und resultierte viel eher in einer frühen Akkumulation in der G₂/M-Phase. Neben dem bekannten Einfluss auf die homologe Rekombination in der späten S- bzw. frühen G₂-Phase ist daher auch eine Auswirkung Gemcitabins auf den S-Phasen-Checkpoint unter Auftreten komplexer Doppelstrangbrüche nach Bestrahlung mit Kohlenstoffionen denkbar.

Weitere Nachforschungen an synchronisierten Zellkulturen mit Variation der Gemcitabin-Dosis und -Expositionsdauer sowie Monitoring der DNA-Reparaturprozesse und Checkpoint-Kontrollen sind hier erforderlich und könnten das Wissen um den bislang nicht komplett verstandenen Mechanismus des radiosensitivierenden Potentials Gemcitabins erweitern.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse erscheint die Radiochemotherapie des Mukoepidermoid-Karzinoms mit Gemcitabin in der Kombinationsbehandlung mit der intensitätsmodulierten Strahlentherapie und der Kohlenstoff-Boost-Bestrahlung sinnvoll. Dies sollte im Rahmen prospektiver Studien weiter evaluiert werden.