

Hanns-Langendorff-Preis 1995



**Autorreferat zur Arbeit, die von der Hanns-Langendorff-Stiftung,
Freiburg und der Vereinigung Deutscher Strahlenschutzärzte
prämiert wurde**

Fraktionierte Strahlentherapie menschlicher FaDu-Plattenepithelkarzinome in Nacktmäusen

M. Baumann, Dresden

Eine Reihe aktueller klinischer Studien befaßt sich mit der Intensivierung der Strahlentherapie maligner Tumoren durch modifizierte Fraktionierungsschemata. Diese sollen durch eine Senkung von Normalgewebsschäden bzw. durch eine Steigerung der Tumorstärke die therapeutische Breite der kurativen Strahlentherapie erhöhen. Die derzeit am meisten diskutierten modifizierten Behandlungsschemata sind die Hyperfraktionierung, die akzelerierte Fraktionierung und die akzelerierte 'Hyperfraktionierung. Obwohl bei der Erforschung dieser Fraktionierungsprotokolle in den letzten Jahren bereits erhebliche Fortschritte erzielt werden konnten, sind die Kenntnisse über die Wirkung solcher Behandlungen auf Tumorgewebe nach wie vor nur unvollständig. Deshalb wurde systematisch die Effektivität verschiedener klinikrelevanter Strahlentherapie-schemata in Hinblick auf die lokale Kontrolle menschlicher FaDu-Plattenepithelkarzinome in Nacktmäusen untersucht. Hierbei kamen Therapieprotokolle mit 12-60 Fraktionen und Gesamtbehandlungszeiten von 15 Tagen bis 10 Wochen zum Einsatz. Endpunkt der Experimente war die dauerhafte lokale Kontrolle der Tumoren. Durch die Applikation gestaffelter Dosen konnte so die Strahlendosis ermittelt werden, die nötig ist, um 50% aller Tumoren lokal zu kontrollieren (Tumorkontrolldosis 50%, TCD₅₀). Zusätzlich wurde der Einfluß der Erholung vom subletalen Strahlenschaden, der Repopulierung und der Reoxygenierung auf die Ergebnisse der fraktionierten Strahlentherapie menschlicher FaDu-Karzinome ermittelt.

Die Ergebnisse der Fraktionierungsexperimente zeigen, daß bei Bestrahlung über eine konstante Gesamtbehandlungszeit von sechs Wochen die zur Kontrolle von FaDu-Tumoren notwendige Strahlendosis weitgehend von der Anzahl der Fraktionen unabhängig ist (Abb. 1a). Die TCD₅₀-Werte betragen 70 Gy (95% Vertrauensbereich 61; 79 Gy) nach Bestrahlung mit 12 Fraktionen, 61 Gy (57; 67) nach 30 Fraktionen und 73 Gy (62; 84) nach 60 Fraktionen. Dieses Ergebnis kann zum großen Teil durch die niedrige Erholungsfähigkeit des FaDu-Tumors vom subletalen Strahlenschaden, ausgedrückt durch einen relativ hohen α/β -Quotienten, erklärt werden: Bei Bestrahlung In-vitro betrug der α/β -Wert exponentiell wachsender FaDu-Zellen 8,5 Gy (6; 11), bei Bestrahlung von FaDu-Tumoren mit 1, 2, 4 und 8 Fraktionen unter homogen hypoxischen Bedingungen In-vivo war der α/β -Wert nach Korrektur für den Sauerstoffeffekt

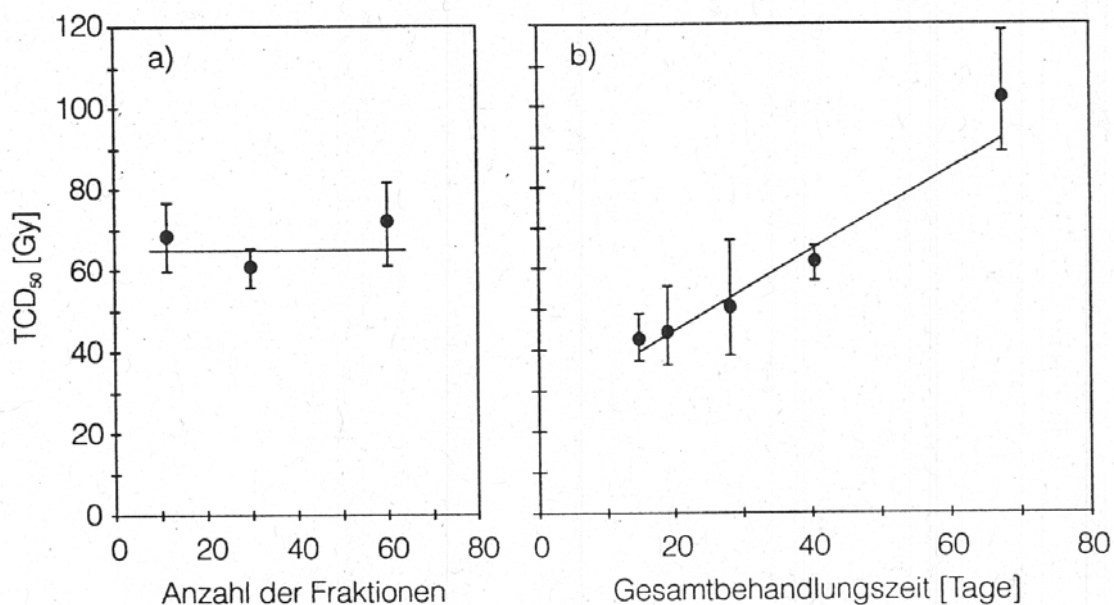


Abb. 1: TCD₅₀-Werte für die fraktionierte Strahlentherapie von FaDu-Tumoren.
 a: Bei Bestrahlung in einer konstanten Gesamtbehandlungszeit ist die zur lokalen Tumorkontrolle bei 50% der Tiere notwendige Strahlendosis weitgehend unabhängig von der Anzahl der Fraktionen.
 b: Im Gegensatz hierzu steigt die 50%-Tumorkontrolldosis einer fraktionierten Bestrahlung steil mit zunehmender Gesamtbehandlungszeit an.

15 Gy (8; 22). Falls weitere Faktoren, wie die Redistribution von Zellen im Zellzyklus oder eine verbesserte Reoxygenierung mit zunehmender Anzahl, der Fraktionen, zu den Ergebnissen beigetragen haben, scheint dieser Effekt relativ gering zu sein.

Im Gegensatz zur Anzahl der Fraktionen hat die Gesamtbehandlungszeit einer fraktionierten Strahlentherapie einen erheblichen Einfluß auf die lokale Kontrolle von FaDu-Tumoren (Abb. 1 b). Bei Bestrahlung mit 30 Fraktionen stiegen die TCD₅₀-Werte von 43 Gy (37; 49) bei Bestrahlung in zwei Wochen auf insgesamt 102 Gy (88; 119) bei Bestrahlung in 10 Wochen an. Die verlorene Dosis pro Tag beträgt durchschnittlich 1,0 Gy (0,8; 1,3). Die Ergebnisse begleitender Experimente mit Aufsättigungsdosen deuten darauf hin, daß der Anstieg der TCD₅₀ offenbar ohne Verzögerung direkt nach Behandlungsbeginn einsetzt und mindestens bis zu einer Behandlungsdauer von sechs Wochen linear verläuft. Die wahrscheinlichste Ursache dieses Anstiegs der für die Tumorkontrolle nötigen Dosis ist die Repopulierung von FaDu-Tumoren durch klonogene Tumorzellen, ein Einfluß anderer Faktoren läßt sich jedoch derzeit nicht völlig ausschließen. Unter der Annahme, daß der Anstieg der TCD₅₀ ausschließlich durch Proliferation bedingt ist und daß die Strahlenempfindlichkeit von FaDu-Zellen In-vitro die Strahlenempfindlichkeit In-vivo reflektiert, berechnet sich aus dem Dosisverlust von 10 Gy pro Tag eine Verdopplungszeit klonogener

Tumorzellen während fraktionierter Strahlentherapie von 1,8 Tagen. Dieser Wert stimmt mit der flußzytometrisch bestimmten potentiellen Verdopplungszeit von FaDu-Tumoren überein. In unbehandelten FaDu-Tumoren beträgt die Verdopplungszeit klonogener Tumorzellen 3,7 Tage. Eine Verkürzung der Verdopplungszeit klonogener Tumorzellen auf 1,8 Tage deutet somit darauf hin, daß die Repopulierung in FaDu-Tumoren während fraktionierter Strahlentherapie im Vergleich zu unbehandelten Tumoren akzeleriert ist. Dies könnte durch eine Abnahme des Zellverlustes während der Behandlung bedingt sein.

Die Fraktion hypoxischer und somit besonders strahlenresistenter Tumorzellen beträgt in unbehandelten FaDu-Tumoren etwa 20%. Während fraktionierter Strahlentherapie kommt es zu einer Reoxygenierung des Tumors, die allerdings ausgesprochen heterogen verläuft.

Durchschnittlich scheint die hypoxische Fraktion während fraktionierter Strahlentherapie nicht höher zu sein als in unbehandelten Tumoren. Einige FaDu-Tumoren scheinen während der Strahlentherapie sogar besser oxygeniert zu sein als vor Beginn der Behandlung. Es ergibt sich kein Anhalt für eine eingeschränkte Reoxygenierung von FaDu-Tumoren während akzelerierter Strahlenbehandlungen.

Die experimentellen Befunde an FaDu-Tumoren unterstützen die Weiterentwicklung hyperfraktionierter Therapieschemata in der klinischen Strahlentherapie. Bisherige Erfahrungen zeigen, daß hierbei die Tumorreaktion im wesentlichen unverändert bleibt, während späte Nebenwirkungen erheblich reduziert werden können. Aufgrund des starken Einflusses der Gesamtbehandlungszeit auf die lokale Tumorkontrollrate erscheinen akzeleriert-hyperfraktionierte Behandlungsschemata besonders vielversprechend, um die therapeutische Breite der Strahlentherapie zu erhöhen.