

Moderne Strahlentherapie

Die klinische Bedeutung der Tumorhypoxie

Die Tumorhypoxie tritt bei Karzinomen häufig auf. Sie ist eine Ursache für Strahlenresistenz und korreliert mit einem Behandlungsmisserfolg in der Radioonkologie.

+ L'hypoxie tumorale se produit fréquemment dans les carcinomes. Elle est une cause de radorésistance et en corrélation avec l'échec du traitement dans la radio-oncologie.

Die Diskussion um die Bedeutung der Hypoxie ist wegen der hypofraktionierten Radiotherapie (RT) wieder verstärkt in den Vordergrund gerückt. Während bei der normal fraktionierten RT die Re-Oxygenierung ein wichtiges Prinzip für die Wirksamkeit der RT im Verlauf der Behandlung ist, entfällt dieses bei der hypofraktionierten RT weitgehend. Die Hypoxie-Bildgebung ist deshalb von prognostischer Wichtigkeit. Basierend auf der aktuellen Evidenz ist zu erwarten, dass die Hypoxie-Bildgebung in der Zukunft eine grosse Rolle spielen wird, im Sinne einer Hypoxie-adaptierten RT mit Berücksichtigung des Hypoxie-Target-Volumens (HTV), der Hypoxie-Korrektur, von Hypoxie-selektiven Radiosensitizern und Chemotherapeutika oder dem Gebrauch von Schwerionen-Bestrahlung. Vielversprechend für die Verbesserung der Bestrahlungswirkung ist auch die Beeinflussung der Hypoxie-abhängigen Signalwege.

Tumoren haben eine aberrante Vaskulatur mit verminderter Durchblutung und Sauerstoffversorgung. Eine reduzierte O₂-Versorgung im Verhältnis zum O₂-Verbrauch wird Hypoxie bezeichnet. Während Normalgewebe eine O₂-Konzentration von 40–60

mmHg aufweisen, so haben 90% der soliden Tumoren einen medianen Wert <40 mmHg, 50% <10 mmHg und 30% <2.5 mmHg. Einerseits gibt es chronische diffusionsbedingte Hypoxie, andererseits transiente durchblutungsbedingte Hypoxie. Photonenstrahlen sind unter Anoxie 2.8x weniger wirksam als unter Normoxie, und Tumorhypoxie korreliert mit Behandlungsmisserfolg.

Mechanismen der Hypoxie-bedingten Strahlenresistenz

Sauerstoff ist ein Strahlenverstärker. Dies beruht darauf, dass O₂ ein Elektronen-affines Molekül ist, das an der chemischen Reaktion, die zur DNS-Schädigung führt, teilnimmt. Hypoxische Tumoren sind radioresistenter, weil 1) Produkte des anaeroben Glukose-Metabolismus (z.B. Pyruvatlaktat) die strahlenbedingte Radikalbildung puffern und den oxydativen Stress auf die DNS vermindern, und 2) die O₂-Fixierung von DNS-Schaden reduziert ist (1). Neben der direkten Tumorzellschädigung spielt auch die Mikrogefässschädigung eine wichtige Rolle bei der RT. Unter hypoxischen Bedingungen werden jedoch in Tumorzellen via HIF-1α pro-angiogene Faktoren (z.B. VEGF) sowie pro-vaskulogene Faktoren (z.B. SDF1) aufreguliert, welche die Mikrovaskulatur schützen und den Influx von Endothelstammzellen aus dem Knochenmark stimulieren (1).

Bildgebung von Hypoxie

Hypoxie kann unterschiedlich gemessen oder dargestellt werden. Die polarografische Eppendorf-Nadelelektrode und die fiberoptische Probe (Oxylite®) zur O₂-Gehaltmessung gelten als 'Goldstandard'. Ihr klinischer Gebrauch ist jedoch auf oberflächliche Tumoren limitiert. Eine andere invasive Methode ist die immunhistologische Färbung von aufregulierten Proteinen (z.B. HIF-1α, Glut-1, CA9) oder injizierten Hypoxiemarkern (z.B. Pimonidazol, EF5) am Tumorgewebe. Zu den nicht-invasiven Methoden der Hypoxie-Bildgebung gehören die PET (Positron Emission Tomography), die BOLD (Blood Oxygen Level Dependent)-MRT oder die EPR (Electron Paramagnetic Resonance)-Spektroskopie.

Die Hypoxie-PET ist die vielversprechendste Bildgebung. Es wurden verschiedene mit Radionukliden (¹⁸F, ¹²⁴I) gekoppelte 2'-Nitroimidazol enthaltende Hypoxie-Tracer entwickelt (Misonidazol, Pimonidazol, Iodo-Azomycin-Arabinosid (AZA), Azomycin Galactopyranosid (AZGP), SR4554, CCl-103, EF5) (2). ¹⁸F-Misonidazol (¹⁸F-MISO) ist



PD Dr. med. Christoph Oehler
Chur

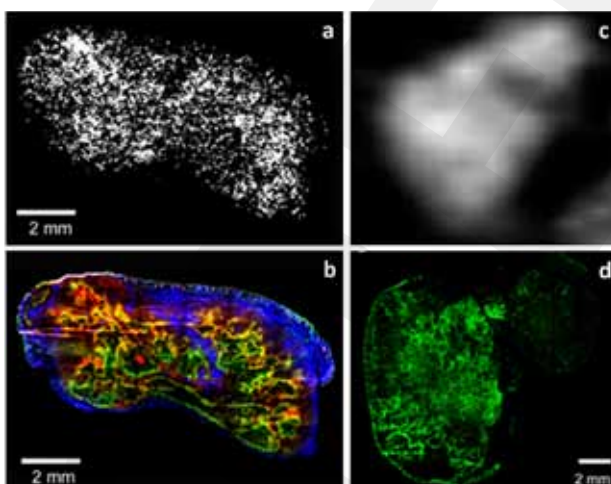
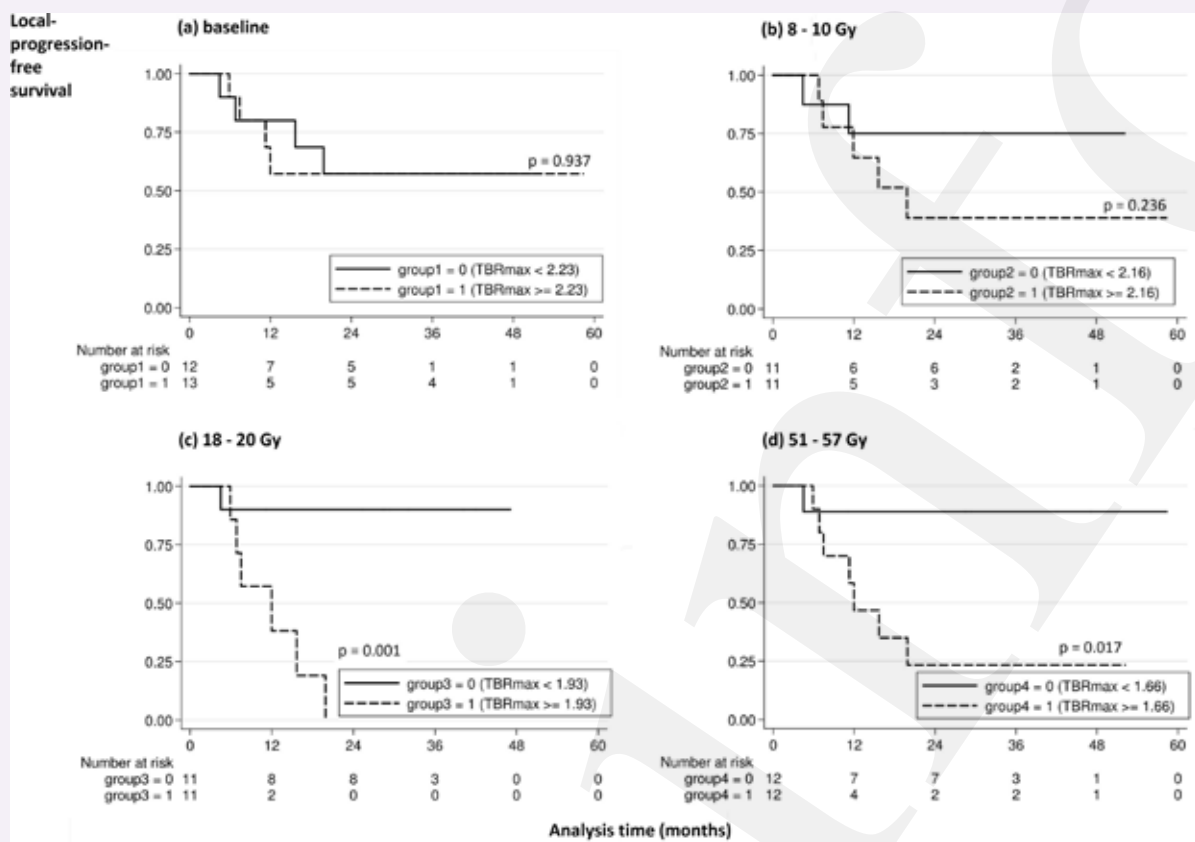


Abb. 1: Beispiele unterschiedlicher Hypoxie-Bildgebungen von zwei kolorektalen Xenograft-Tumoren (a,b) und (c,d). (a) Digitale Autoradiographie (DAR) der ¹⁸F-MISO Aktivität auf einer Phosphorplatte, (b) Immunhistologische Färbung der zu unterschiedlichen Zeitpunkten injizierten Hypoxiemarkern Pimonidazol (grün), EF5 (rot), deren Überlappung (gelb) und des Durchblutungsmarkers Höchst (blau), (c) ¹⁸F-MISO PET, (d) Immunhistochemische Färbung des Hypoxiemarkers Pimonidazol (3)

ABB. 2

Lokales Progressions-freies Überleben von Patienten mit HNO-Karzinomen, welche nach dem medianen Wert der maximalen Tumor-zu-Background Ratio (TBRmax) von ¹⁸F-MISO zu einem bestimmt Zeitpunkt stratifiziert wurden.

(a) Prä-therapeutisch, (b) Woche 1, (c) Woche 2, (d) Woche 6. (4)



mit einer Tumor-zu-Blut Ratio von 3.98 die gebräuchlichste Substanz, wobei ¹⁸F-AZA mit einer Ratio von 5.19 eine mögliche Alternative darstellt (3). ¹⁸F-HX4 und ¹⁸F-ETNIM gehören zur neueren Generation, bei der die Pharmakokinetik optimiert wurde. Ein grosser Nachteil der PET ist die geringe räumliche Auflösung von 4 mm.

Prognostische Bedeutung der Hypoxie

Studien zeigten, dass bei Zervix- und Kopf-Hals-Karzinomen die Signalintensität des prä-therapeutischen Hypoxie-PET für das Tumorsprechen auf RT prognostisch sein kann. Ein wichtiges Prinzip für die Wirksamkeit während der normal fraktionierten RT (z.B. 2 Gy Einzeldosis) ist die Re-Oxygenierung, d.h. die Verbesserung des Verhältnisses zwischen O₂-Zufuhr und O₂-Verbrauch. Eine neuere Studie zeigte nun, dass eine Hypoxie-Abnahme im ¹⁸F-MISO-PET in der Radiochemotherapie-Woche 1 und 2 bei HNO-Karzinomen den stärksten prognostischen Parameter für die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit darstellte (4). Die HIF-1α Expression korrelierte ebenfalls mit der Tumorkontrolle bei HNO-, Zervix- und Prostata-Karzinomen (1).

Hypoxie und hypofraktionierte Bestrahlung

Bei der hypofraktionierten RT fällt das Prinzip der Re-Oxygenierung teilweise bis ganz weg und der gefässschädigende Effekt tritt in den Vordergrund. Ab einer Dosis von 8–10 Gy beginnt der Endothelzelltod, der bei 20–25 Gy maximal ist (5). Die Folgen sind eine Minderdurchblutung (10–15 Gy) und permanenter Gefässschaden (15–20 Gy) mit indirektem Tumorzelltod. Die Hypoxie ist deshalb für die hypofraktionierte RT von grosser Bedeutung und sollte bei

der Berechnung der Biologisch-Effektiven-Dosis (BED) berücksichtigt werden (6). Für 60 Gy in 3Fraktionen erhält man bei 20% hypoxischem Tumorenteil eine direkte Tumorzelltalität von 7.7 log statt 19 log, was für einen 2 cm grossen Tumor ungenügend wäre (6). Für die stark hypofraktionierte RT wird deshalb postuliert, dass die Kombination mit einem Hypoxie-Radiosensitizer wie Etanidazol vielversprechend sein könnte (6). Neben der direkten Tumorzelltalität sind aber auch die Gefässschädigung und ein Immun-modulatorischer Effekt für deren Wirksamkeit mitverantwortlich.

Hypoxisches Target Volumen (HTV)

Die modernen RT-Technologien erlauben, eine erhöhte Strahlendosis auf ein hypoxisches Subvolumen innerhalb des Tumors zu applizieren (sogenanntes dose-painting) während das Normalgewebe geschont bleibt. Dieses Subvolumen wird Biologisches-Target-Volumen (BTV) oder Hypoxisches-Target-Volumen (HTV) genannt (7). Herausforderungen hierbei sind 1) die transiente Hypoxie, 2) die Definition des Hypoxie-Schwellwertes und 3) die Hypoxie-Veränderungen während der RT.

Hypoxie-Korrektur

Anämie unter 10 g/dl ist eine häufige Kondition bei Krebspatienten, welche mit Tumorphoxie bei Zervix- oder HNO-Karzinomen und einer schlechteren Prognose nach Radio-Chemotherapie assoziiert ist. Es wird deshalb eine Anämiekorrektur auf 12 g/dl mittels Blut-Transfusionen oder Erythropoietin angestrebt (8). Eine aggressive Korrektur mittels Erythropoietin resultierte jedoch in einem

Überlebensnachteil und wird unter RT nicht empfohlen. Synthetische Sauerstoffträger oder Eraproxiral, eine Substanz, welche die O₂-Affinität von Hämoglobin vermindert, konnten sich nicht etablieren. Hypoxie-Korrektur mittels Carbogen (95% O₂ + 5% CO₂) Inhalation plus Nicotinamid, einer vasoaktiven Substanz, resultierte in einem Überlebensvorteil, wenn nach Hypoxie-Status gruppiert wurde. Ein noch besserer strahlensensibilisierender Effekt konnte mit hyperbarem O₂ erzielt werden (9). Diese Therapien sind jedoch aus Sicherheits- und Kostengründen, sowie wegen Nebenwirkungen nicht Klinik-tauglich. Eine andere Möglichkeit zur Hypoxie-Korrektur ist es, den O₂-Verbrauch der Tumorzellen zu reduzieren.

Hypoxie-selektive Chemotherapeutika

Da Hypoxie ein grosses Unterscheidungsmerkmal zwischen Tumor- und Normalgewebe darstellt, werden Hypoxie-selektive Chemotherapeutika kombiniert mit RT untersucht. Wichtig ist die Selektionierung nach Hypoxie. Tirapazamin zusammen mit Radio-Chemotherapie resultierte bei Patienten mit ¹⁸F-FMISO-PET hypoxischen HNO-Karzinomen, nicht jedoch im Gesamtkollektiv, in einer verbesserten Tumorkontrolle (10). Mitomycin C ist ein bioreduktives alkylierendes Chemotherapeutikum, welches präferenziell toxisch auf hypoxische Zellen wirkt. Obwohl MMC bei Zervix- und HNO-Karzinomen die lokale Tumorkontrolle verbesserte, ist die Anwendung wegen idiosynkratischer Toxizität limitiert. Neuere bioreduktive Substanzen (NLCQ-1) oder moderne Biologicals (YC-1, PX-478), welche HIF-1 α angreifen, werden zurzeit untersucht.

Gefässgerichtete Substanzen und Radiotherapie

Es wurde lange angenommen, dass gefässschädigende Substanzen Hypoxie verstärken und die Strahlenwirkung verschlechtern könnten. Studien zeigten jedoch, dass anti-angiogene Substanzen zu einer Normalisierung der Tumervaskulatur mit Verbesserung der Tumordurchblutung und Oxygenierung führen können (11). Die Kombination von Bestrahlung mit anti-angiogenen Substanzen resultierte in präklinischen Versuchen in einer verstärkten Wirkung und wird aktuell in klinischen Studien untersucht.

Hypoxie und Protonen/Schwerionen

Photonenstrahlen sind unter anoxischen Verhältnissen 2.8x weniger wirksam. Protonen-Bestrahlung hat einen ähnlich tiefen line-

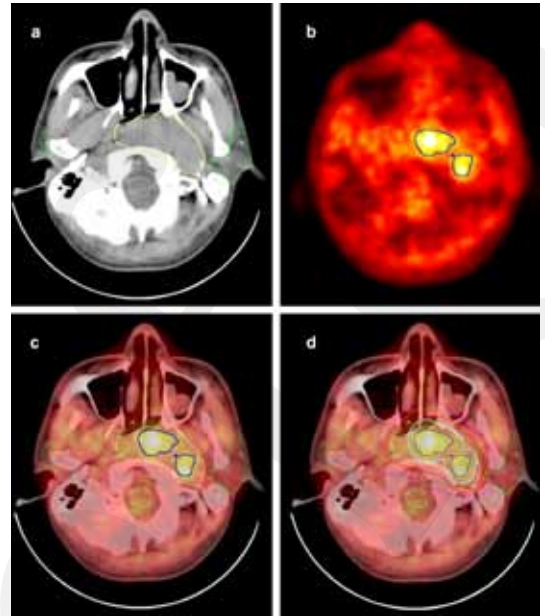


Abb. 3: Beispiel einer Delineation eines GTV's und des korrespondierenden HTV's mit einer T/C Ratio ≥ 1.3 des ¹⁸F-MISO PET-CT Datensatzes. (a) GTV im CT Axialbild, (b) HTV 1.3 im ¹⁸F-MISO PET Axialbild, (c) GTV und HTV 1.3 Delineation im gemeinsamen ¹⁸F-MISO PET-CT Datensatz, (d) PTV für jedes Tumervolumen. GTV, gross tumor volume, HTV, hypoxic tumor volume, PTV planning target volume, T/C Tumor-zu-Cerebellum Ratio (7)

aren Energie-Transfer (LET) und eine Hypoxie-abhängigkeit wie Photonen-Bestrahlung. Schwerionen-Bestrahlung hat einen hohen LET und ihre Wirkung ist unter anoxischen Bedingungen weniger vermindert (ca. 1.8x) (12). Schwerionen-Bestrahlung könnte deshalb bei hypoxischen Tumoren von Vorteil sein.

PD Dr. med. Christoph Oehler

Oberarzt Radioonkologie, Kantonsspital Graubünden
Loestr. 170, 7000 Chur, Christoph.oehler@ksgr.ch

✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

✚ Buchtipp

Hall EJ, Giaccia AJ (2012). Radiobiology for the radiologist. 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins

Take-Home Message

- ◆ Tumorhypoxie ist bei Karzinomen häufig und eine Ursache für Strahlenresistenz und Behandlungsmisserfolg in der Radioonkologie
- ◆ Re-Oxygenierung ist ein wichtiges Prinzip für die Wirksamkeit der normal fraktionierten Radiotherapie
- ◆ Bei der Hypofraktionierung sollte Hypoxie besonders berücksichtigt werden, da das Prinzip der Re-Oxygenierung weitgehend entfällt
- ◆ Die PET, v.a. mittels ¹⁸F-MISO, ist aktuell die gebräuchlichste Hypoxie-Bildgebungsart
- ◆ Hypoxie-adaptierte Radiotherapie kann das Hypoxie-PET als prognostischen Faktor, zur Bestimmung des HTV und als Kriterium zur Wahl eines Hypoxie-selektiven Radiosensitizers, eines Chemotherapeutikums oder möglicherweise von Schwerionen benutzen
- ◆ Die Beeinflussung der molekularen Hypoxie-abhängigen Signalwege kann in Zukunft vielversprechend sein

Message à retenir

- ◆ L'hypoxie tumorale dans le cancer est fréquent et une cause de résistance au traitement radio-oncologique et de l'échec du traitement dans la radio-oncologie
- ◆ La ré-oxygénation est un principe important pour l'efficacité de la radiothérapie fractionnée normale
- ◆ Dans l'hypofractionnement l'hypoxie doit particulièrement être considérée, puisque le principe de la réparation ré-oxygénation ne s'applique largement pas
- ◆ Le PET, en particulier par le biais de ¹⁸F-MISO est actuellement l'imagerie de l'hypoxie plus commune
- ◆ La radiothérapie adapté à l'hypoxie peut utiliser le PET à hypoxie en tant que facteur pronostic pour déterminer le HTV et en tant que critère pour la sélection d'un radiosensibilisant sélectif à l'hypoxie, d'un agent chimiothérapeutique, ou peut-être d'ions lourds
- ◆ L'influence des voies de signalisation moléculaires dépendant de l'hypoxie peut être prometteur dans l'avenir

Literatur:

1. Meijer TWH, Kaanders JHAM, Span PN, Bussink J (2012). Targeting hypoxia, HIF-1, and tumor glucose metabolism to improve radiotherapy efficacy. *Clin Cancer Res.* 18: pp. 5585-5594
2. Carlin S, Humm JL (2012). PET of Hypoxia: Current and Future Perspectives. *J Nucl Med.* 53: pp. 1171-1174
3. Oehler C, O'Donoghue JA, Russell J, Zanzonico P, Lorenzen S, Ling CC, Carlin S (2011). ¹⁸F-Fluoromisonidazole PET Imaging as a Biomarker for the Response to 5,6 Dimethylxanthenone-4-Acetic Acid in Colorectal Xenograft Tumors. *J Nucl Med.* 52: pp. 437-444
4. Zips D, Zöphel K, Abolmaali N, Perrin R, Abramyuk A, Haase R, Appold S, Steinbach J, Kotzerke J, Baumann M (2012). Exploratory prospective trial of hypoxia-specific PET imaging during radiochemotherapy in patients with locally advanced head-and-neck cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 105(1): pp. 21-28
5. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Kolesnick R. (2003). Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science.* 300(5622): pp. 1155-1159
6. Brown JM, Diehn M, Loo BW (2010). Stereotactic ablative radiotherapy should be combined with a hypoxic cell radiosensitizer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 78(2): pp. 323-327
7. Choi W, Lee SW, Park SH, Ryu JS, Oh SJ, Im KC, Choi EK, Kim JH, Jung SH, Kim S, Ahn SD (2010). Planning study for available dose of hypoxic tumor volume using fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission tomography for treatment of the head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 97(2): pp. 176 - 182.
8. Rades D, Schild SE (2012). Challenges of anemia correction during radiotherapy and chemoradiation. *Memo.* 5: pp. 35-38.
9. Bennett M, Feldmeier J, Smee R, Milross . (2008). Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy: a systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 34(7): pp. 577-91.
10. Rischin D, Hicks RJ, Fisher R, Binns D, Corry J, Porceddu S, Peters LJ (2006). Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *J Clin Oncol.* 24(13): pp. 2098-104
11. Jain RK (2005). Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in anti-angiogenic therapy. *Science.* 307(5706): pp. 58-62
12. Wenzl T, Wilkens JJ (2011). Modelling of the oxygen enhancement ratio for ion-beam radiation therapy. *Phys. Med. Biol.* 56: pp. 3251-3268.