

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. HDR - Brachytherapie

An der Klinik für Urologie und der Klinik für Strahlentherapie der Charité wurden in enger Kooperation von Dezember 1992 bis März 2001 440 Patienten mit kombinierter interstitieller und perkutaner Strahlentherapie behandelt und ausgewertet. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 60 Monaten. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Therapie im Mittel 67,3 Jahre (49 - 83 Jahre). Die Patienteneigenschaften sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Folgende Patienten wurden in die kombinierte Strahlentherapie eingeschlossen:

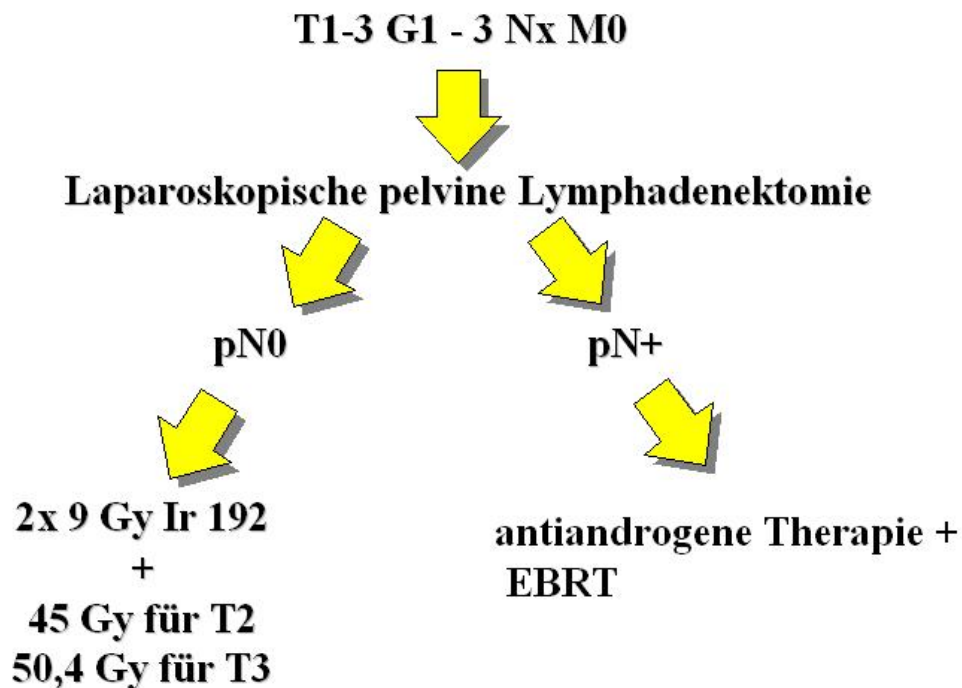
- Patienten mit einem T3 pN0 M0 G1 - 3 Prostataadenokarzinom
- Hochrisikopatienten mit einem T1 oder T2 pN0 M0 G1 - 3 Karzinom
- Patienten, die aus verschiedenen Gründen eine radikale Prostatovesikulektomie ablehnten

Kontraindikationen zur kombinierten Strahlentherapie waren:

- Vorausgegangene Hochvolttherapie der Prostata
- T4 Prostatakarzinom mit Beteiligung von Rektumwand, Blasenaußlaß, Levatormuskel und Harnstauung

Das lokale Tumorstadium wurde mittels digitaler rektaler Untersuchung und transrektalem Ultraschall ermittelt. Alle der ersten 230 Patienten erhielten eine laparoskopische pelvine Lymphadektomie, nach 1997 wurde noch nur bei Patienten mit einem PSA-Wert über 20 ng/ml und bei Karzinomen mit einer höheren Tumorformel als T2G2 eine laparoskopische pelvine Lymphadenektomie durchgeführt, um eine lymphogene Metastasierung auszuschließen [1]. Patienten mit lymphogener Metastasierung wurden nicht in die Studie einbezogen und erhielten eine Hormontherapie. Bei Patienten mit einem PSA-Wert über 10 ng/ml erfolgte eine Ganzkörperskelettszintigraphie, um eine ossäre Metastasierung

auszuschließen. Das Therapieschema ist in der Abbildung 1 dargestellt.



Abkürzungen: EBRT: externe Strahlentherapie; Ir 192: Iridium 19, Gy: Gray

Abbildung 1 : Therapieschema der kombinierten Strahlentherapie mit Iridium 192 Afterloading

Alter (Jahr) (Median und Quartile)	67(63; 71)
Beobachtungszeit (Monaten) (Median und Quartile)	60(36; 84)
Ausgangs-PSA Wert (ng/ml) (Median und Quartile)	11.8 (7; 23)
Tumorstadium	
cT1 (n)	26 (6%)
cT2 (n)	167 (38%)
cT3 (n)	247 (56%)
Tumordifferenzierung (WHO)	
G1 (n)	80 (18%)
G2 (n)	286 (65%)
G3 (n)	74 (17%)

Tabelle 1: Angaben zu Patienten (n:440), die zwischen Dezember 1992 und März 2001 eine kombinierte Strahlentherapie erhalten haben

Die Dosisverteilung und die interstitielle Technik des Afterloadingverfahrens in unserer Klinik wurden in 1997 und 1998 vorgestellt [E1, K1].

Die interstitielle Applikation wurde mit Iridium 192 durchgeführt. Die interstitielle Therapie erfolgte insgesamt zweimal in einem Abstand von einer Woche. Die einmalige interstitielle Dosis zwischen Dezember 1992 und Dezember 1993 betrug 10 Gy. Nach einer Woche schloß sich eine konventionelle externe Strahlentherapie an. Diese wurde mit einem Linearbeschleuniger in 4-Felder Technik durchgeführt. Die Gesamtdosis der externen Bestrahlung betrug zwischen Dezember 1992 und Dezember 1993 40 Gy mit einer Fraktionierung von 2 Gy/Tag. Nach 1993 wurde die interstitielle Dosis wegen Nebenwirkungen auf 9Gy reduziert. Die Gesamtdosis der externen Bestrahlung betrug bei T2 Tumoren 45 Gy und bei T3 Tumoren 50,4 Gy mit einer Fraktionierung von jeweils 1,8 Gy/Tag.

Das Zielvolumen wurde nach ICRU Report 50 [2] definiert. Die interstitielle Applikation erfolgte mit Hilfe eines 7,5 Mhz transrektalen Ultraschallkopfes. Die Hohlnadeln wurden über ein Template transperineal in die Prostata eingelegt und die Lage in zwei Ebenen mittels Ultraschall kontrolliert. Um die rektale Dosisbelastung zu reduzieren, wurde mittels eines wassergefüllten Ballons eine Wasservorlaufstrecke um den Schallkopf erzeugt, die nach Beenden der Nadel-Plazierung wieder abgelassen wurde. Damit konnte die Rektumvorderwand sich wieder senken und die Prostata blieb fixiert. Diese Maßnahme führte zu Distanzvergrößerung zwischen Rektum und Prostata. Über diese Modifikationen und deren Auswirkungen konnten wir im Jahr 2002 berichten [E2].

Die Planung der interstitiellen Bestrahlung erfolgte mit einer 3 dimensional Berechnung.

Durch die Kombination von interstitieller und perkutaner Bestrahlung kann eine hohe lokale Referenzdosis erreicht werden. Die interstitielle Therapie mit ^{192}Ir in HDR - Afterloading Technik entspricht biologisch bei einem geschätzten α/β Wert von 8 Gy für die Karzinomzellen einer fraktionierten Therapie mit 2 Gy Einzeldosis etwa 36 Gy (10.0 Gy

interstitielle Einzeldosis) bzw. 30.6 Gy (9.0 Gy interstitielle Einzeldosis) gemäß dem Linear-Quadratischen-Modell. Unter Berücksichtigung der zusätzlichen Perkutanbestrahlung ergeben sich dann wirksame Referenzdosen von insgesamt 80 bis 85 Gy bei T3 und 75 bis 80 Gy bei T2 Tumoren für die kombinierte interstitielle und perkutane Strahlentherapie.

Die Nachsorge umfaßte regelmäßige PSA-Wert Kontrollen im Abstand von 3 bis 6 Monaten und eine Rektoskopie 3 Monate nach Beenden der perkutanen Strahlentherapie, ohne rektale Schleimhautbiopsie. Eine Stanzbiopsie der Prostata wurde nach einem und zwei Jahren nach Therapie durchgeführt.

Das Therapieversagen wurde nach den internationalen Kriterien der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) definiert, wobei 3 konsekutive PSA-Wert Erhöhungen die Progression definieren. Die Versagenszeit wird durch den Mittelwert zwischen der Zeit des erreichten PSA Tiefstwertes und des ersten PSA-Wert Anstieges festgelegt [3].

Bei einem biochemischen Versagen wurden eine Skelettszintigraphie und wenn möglich eine Prostatastanzbiopsie (in Form von Quadranten- oder Sextantenbiopsie) durchgeführt. Eine PSA-Erhöhung mit positiver Biopsie und negativem Szintigraphie-Befund wurde als lokales Therapieversagen definiert. Waren beide Untersuchungen – Biopsie der Prostata und Szintigraphie- pathologisch, galt das als lokales und systemisches Therapieversagen.

In Zusammenarbeit mit den Instituten für Radiologie (Leiter: Prof. Dr. med. Hamm) und Pathologie (Leiter: Prof. Dr. med. Dietel) haben wir 23 Patienten mittels Magnetresonanz Tomographie (MRT) untersucht, um bildgebend die Veränderungen der Prostata verfolgen zu können. In diesem Zusammenhang konnten bildgebende Daten von Patienten, die nach einer kombinierten Strahlentherapie ein lokales Rezidiv entwickelt oder einen persistierenden Tumor hatten, gewonnen werden. Diese Daten wurden mit Biopsiedaten aus der Prostata

verglichen. Bei einigen dieser Patienten wurde eine Salvage-Prostatektomie vorgenommen, so dass MRT- Daten mit histologischen Großflächenschnitten zu Verfügung standen [K2].

3.2. Thermoradiotherapie

An der Klinik für Urologie und der Klinik für Strahlentherapie der Charité wurde im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 273 der Deutsche Forschungsgemeinschaft als Teilprojekt B6 eine Phase II Studie durchgeführt und zwischen Juli 1997 und Dezember 2000 57 Patienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom therapiert. Bei Patienten mit einem PSA-Wert über 20 ng/ml und bei Karzinomen mit einer höheren Tumorformel als T2G2 wurde eine laparoskopische pelvine Lymphadenektomie durchgeführt (Abbildung 2). Die Patienteneigenschaften sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Alter (Jahr) Median (range)	67 (53-77)
Beobachtungszeit (Monaten) Median (range)	36 (3-72)
Ausgangs-PSA Wert (ng/ml) (Median)	11.6
Tumorstadium	
cT1 (n)	3 (5,2%)
cT2 (n)	36 (63,1%)
cT3 (n)	18 (31,6%)
Tumordifferenzierung (WHO)	
G1 (n)	4 (7%)
G2 (n)	46 (80,7%)
G3 (n)	7 (12,3%)

Tabelle 2: Angaben zu Patienten, die zwischen Juli 1997 und Dezember 2000 mittels Thermoradiotherapie behandelt wurden

Folgende Einschlusskriterien kamen zur Anwendung:

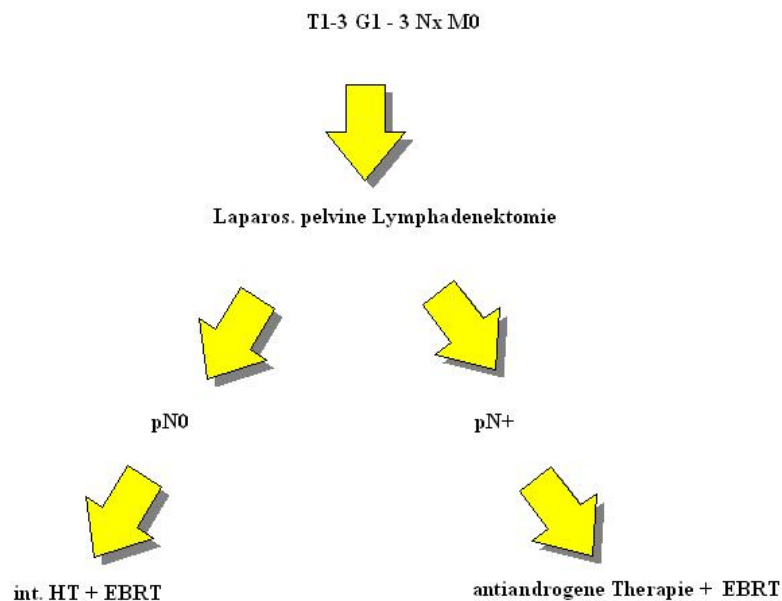
- bioptisch gesichertes Prostataadenokarzinom im Stadium T3
- Patienten mit einem T1 - T2 Prostatakarzinom, die aufgrund verschiedener Erkrankungen einer radikalen Operation nicht unterzogen werden konnten und / oder eine Strahlentherapie in Kombination mit einer Hyperthermie wünschten
- Ausschluß einer Metastasierung
- Allgemeinzustand nach Karnowsky Index ≥ 80 %, Performance Index ≥ 2
- schriftliche Einwilligung des Patienten

Ausgeschlossen wurden Patienten mit folgenden Kriterien:

- floride Infektionen
- antiandrogene Therapie länger als vier Monate vor Komplettierung der Ausbreitungsdiagnostik
- Hypophysektomie, beidseitige Adrenalektomie, ZNS Tumore, bzw. Metastasen
- vorausgegangene Strahlentherapie im Bereich des kleinen Beckens
- Vorhandensein eines aktiven Zweitumors
- Herzschrittmacher
- Metallhaltige Fremdkörper oder Implantate (Granatsplitter, orthopädische Implantate, mechanische Herzklappen)
- obstruktive Blasenentleerungsstörung

Die interstitielle Hyperthermie wurde mittels Cobalt-Palladium Thermoseeds mit einer Curie Temperatur von 55°C erzeugt. Die Thermoradiotherapie wurde simultan durchgeführt. Zwischen Hyperthermie und Strahlentherapie lagen maximal 2 Stunden. Insgesamt erhielten die Patienten sechs Sitzungen einer einstündigen Hyperthermie in einem Intervall von einer Woche. Die Strahlentherapie erfolgte simultan mit einer täglich fraktionierten Dosis von 1.8 Gy, so dass eine Gesamtdosis von 68,4 Gy erreicht wurde (Abbildung 3). Die Kombination von

Thermoradiotherapie mit Thermoseeds wurde in der Welt erstmalig durch unsere Arbeitsgruppe beschrieben [E3].



Abkürzungen: *int HT*: interstitielle Hyperthermie, *EBRT*: externe Strahlentherapie, *Laparos.:* laparoskopisch

Abbildung 2: Therapieschema bei Thermoradiotherapie mit Cobalt-Palladium Thermoseeds

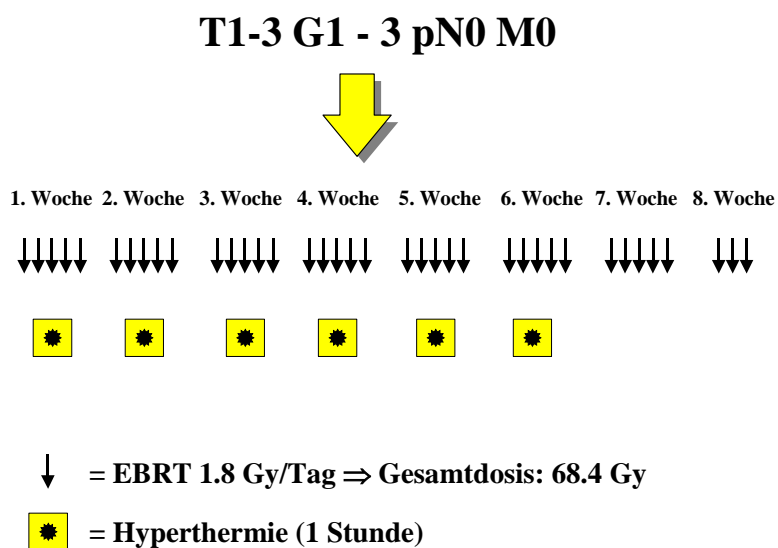


Abbildung 3: Therapieschema bei Thermoradiotherapie mit zeitlichem Ablauf

Die interstitielle Hyperthermie wurde mit intraprostatisch eingelegten selbstregulierenden „Thermoseeds“ (Abbildung 4) erzeugt. Die Eigenschaften sind bereits in der Einleitung während der Grundlagen-Ferromagnetische Implantate beschrieben worden. Für unsere Studie wählten wir ferromagnetische Implantate mit einer Curie Temperatur von 55°C. Um die interstitielle Hyperthermie erzeugen zu können, wurden Kobalt-Palladium Thermoseeds von perineal mittels einer Hohlnadel und transrektaler Ultraschallsteuerung sowie Durchleuchtung in die Prostata implantiert. Die Implantation erfolgte homogen jeweils in einem Abstand von einem Zentimeter zueinander und zu den Risikoorganen Harnröhre und Rektum. Der Abstand wurde mittels transrektalem Ultraschall gemessen und die Einlage flouroskopisch kontrolliert. In die Samenblasen implantierten wir zusätzlich jeweils ein Thermoseed. Im Anschluß daran erfolgte simultan die perkutane Strahlentherapie. Die Therapieplanung für die externe Strahlentherapie lag zeitlich vor der Implantation der Thermoseeds.

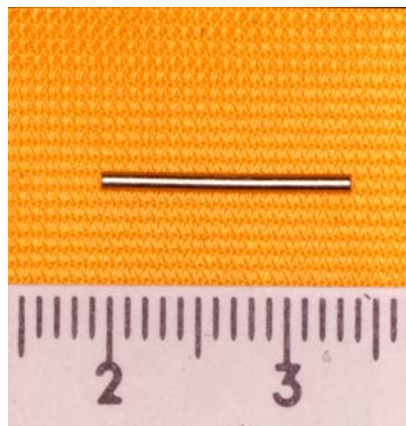


Abbildung 4: Thermoseed als ferromagnetisches Implantat

Die Hyperthermie wurde unter einem magnetischem Feld erzeugt. Die Hyperthermie-Behandlung erfolgte in einer Liegeschale mit integrierter Magnetspule (Abbildung 5).



Abbildung 5: Therapie-Liege für die Hyperthermie

Die intraprostatischen Temperaturen wurden in der ersten Sitzung invasiv mittels Einpunkt-Katheter-Messungen oder mittels Thermocouples festgestellt.

Die Grundlagen für die weitere Entwicklung der Thermoseeds und der Therapie-Liege, bzw. des Magnetfeldes basierten auf unseren klinischen Arbeiten (5, 6).

3.3. Eigene Arbeiten

Artikel E1: Deger S, Dinges S, Roigas J, Schnorr D, Türk I, Budach V, Hinkelbein W, Loening SA. High dose rate iridium 192 afterloading therapy in combination with external beam irradiation for localized prostate cancer. *Techniques in Urology* 1997; 3: 190-194

Artikel E2: Deger S, Boehmer D, Türk I, Roigas J, Wernecke KD, Wiegel T, Hinkelbein W, Dinges S, Budach V, Loening SA. High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2002; 41: 420-426

Artikel E3: Deger S, Böhmer D, Turk I, Franke M, Roigas J, Budach V, Loening SA. Thermoradiotherapie mit interstitiellen Thermoseeds bei der Behandlung des lokalen Prostatakarzinoms: Erste Ergebnisse einer Phase II Studie *Urologe A* 2001; 40: 195-198

Artikel K1: Dinges S, Deger S, Koswig S, Boehmer D, Schnorr D, Wiegel T, Loening SA, Dietel M, Hinkelbein W, Budach V. High-dose rate interstitial with external beam irradiation for localized prostate cancer-results of a prospective trial. *Radiother Oncol* 1998; 48: 197-202

Artikel K2: Beyersdorff D, Taupitz M, Deger S, Rudolph B, Dinges S, Schnorr D, Loening S, Hamm B. MRI of the prostate after combined radiotherapy (afterloading and percutaneous: histopathologic correlation. *Rofo Fortschr Röntg* 2000; 172: 680-685

3.4 Fremdliteratur

1. Fahlenkamp D, Müller W, Deger S, Loening SA. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy patients with localized prostate cancer, experience in 217 patients. *Eur. Urol* 1996, 30: S2: 87
2. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report No. 50 – Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU, Bethesda, MD, 1993
3. Consensus statement : Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37: 1035-1041

4. Tucker RD, Loening SA, Huidobro C, Larson T. The use of permanent interstitial temperature self regulating rods for the treatment of prostate cancer.(Abstr.) Radiation Oncology 2000; 55 (Suppl. 1), 132
5. Berthusen AH, Tucker RD, Park JB. A field-focusing device to increase power output of ThermoRod trade mark implants for thermal ablation of tissue. J Biomed Mater Res. 2002;63: 650-656.
6. Tucker RD. Use of interstitial temperature self-regulating thermal rods in the treatment of prostate cancer. J Endourol. 2003; 17 :601-607