

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift „Interstitielle Therapieverfahren zur Dosisescalation beim lokalisierten Prostatakarzinom“ fasst neue Methoden und Ergebnisse zusammen, die ich von 1997 bis 2004 als Erstautor in wissenschaftlichen Artikeln von peer reviewed Zeitschriften und Buchbeiträgen veröffentlicht habe. Zusätzlich werden 4 Arbeiten zu diesem Themenkreis eingeschlossen, bei denen ich als Koautor beteiligt war.

Gegenstand der Habilitationsschrift sind zwei interstitielle Therapieverfahren, die zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle des lokalisierten, und vor allem des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms beitragen sollen. Die Bedeutung dieser Verfahren werden in klinischen Studien dargestellt und überprüft.

Patienten, die mit HDR-Brachytherapie behandelt wurden, erreichten im ersten Jahr einen medianen PSA-Wert-Abfall von 12,8 ng/ml auf 0,93 ng/ml. Nach zwei Jahren betrug der mediane PSA-Wert 0,47 ng/ml, nach 3 Jahren 0,30 ng/ml und nach 5 Jahren 0,18 ng/ml. Das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben betrug 100 %, 75 % und 60 % für klinische T1, T2 und T3 Prostatakarzinome. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug in dieser Patientengruppe 36 Monate. Das 5-Jahres-Gesamt-Überleben lag bei 93 %, während das 5-Jahres krankheits-spezifisches-Überleben 98 % betrug. Nach der multivariaten Analyse dieser Studie waren der initiale PSA-Wert, das Tumorstadium und die Tumordifferenzierung wesentliche prognostische prätherapeutische Faktoren. Es bestand ein signifikanter Unterschied zugunsten der Patienten mit einem initialen PSA-Wert unter 10 ng/ml gegenüber PSA-Werten über 10 ng/ml. In der multivariaten Analyse war das Erreichen eines PSA-Nadirs von 0,5 ng/ml der wichtigste posttherapeutische Faktor. Bei 47 % der Patienten konnte in einer mittleren Zeit von 15 Monaten ein PSA-Wert unter 0,5 ng/ml erreicht werden.

Patienten, die mit Thermoradiotherapie behandelt wurden, erreichten ebenfalls einen signifikanten PSA-Abfall von initial 11.6 ng/ml auf 2.4 ng/ml nach 3 Monaten; 12 Monate

nach Therapie lag der PSA-Wert bei 1,1 ng/ml, bei 0,9 ng/ml 24 Monate nach der Therapie und 0,6 ng/ml 36 Monate nach der Therapie. Bei 42 % der Patienten stellte sich in einer medianen Zeit von 12 Monaten ein PSA Nadir von 0,5 ng/ml ein. Das Erreichen des PSA Nadirs hatte keinen Einfluß auf die Progression. Patienten mit einem initialen PSA-Wert über 10 ng/ml wiesen dagegen eine schlechtere progressionsfreie Überlebenszeit auf.

Zusammenfassend können folgende Tatsachen festgehalten werden:

1. Patienten mit den Risikomerkmale eines lokal fortgeschrittenen Tumorstadiums, schlechter Tumordifferenzierung (G3 Karzinom) oder eines initial hohen PSA-Werts (größer als 10 ng/ml) können nur von Kombinationsverfahren profitieren, die entweder eine Dosisescalation beinhalten oder einen synergistischen Effekt mehrerer einzelner Therapieverfahren zur Grundlage haben.
2. Im Bereich der Dosisescalation verfolgen interstitielle Verfahren das Ziel der Reduzierung von lokalen Nebenwirkungen in Verbindung mit maximaler intraprostatischer Dosis.
3. Die HDR-Brachytherapie erreicht beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom effektive progressionsfreie Überlebensraten mit einer akzeptablen Toxizität. Die Frage nach der 10 Jahres-Toxizität kann heute noch nicht hinreichend beantwortet werden.
4. Die Methode der Thermoradiotherapie ist ein innovativer neuer Ansatz, um eine biologisch affektierte Dosisescalation zu erzielen. Ferromagnetische Implantate bieten eine optimale Temperaturverteilung und Temperaturkontrolle.
5. Die ersten Daten zu PSA-Wert-Verläufen lassen erkennen, dass bei Thermoradiotherapie eine ähnlich gute lokale Tumorkontrolle wie bei HDR-Brachytherapie erreicht werden kann. Die Fragen zur onkologischen Wirksamkeit dieser Methoden und mögliche Unterschiede in der Toxizität, Harnröhrenstrikturrate und Lebensqualität können derzeit noch nicht umfassend beantwortet werden. Zur

Klärung dieser Probleme ist auf der Grundlage der vorliegenden Arbeit und ihrer Resultate eine Phase III Studie mit einer prospektiven Randomisation zwischen Ir192 Afterloading und interstitieller Hyperthermie mit jeweils perkutaner konformaler Strahlentherapie initiiert und begonnen worden, die einen weiteren Baustein bei der innovativen Kombinationstherapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom liefern sollte.

6. Die Entwicklung neuerer interstitieller thermaler Verfahren, wie die Magnetflüssigkeitshyperthermie mittels Nanopartikeln könnte zur weiteren Verbesserung der interstitiellen Hitzeapplikation mit niedrigerer Komplikationsrate bei ähnlicher Effektivität beitragen.