

## 1. EINLEITUNG

Das Prostatakarzinom ist in westlichen Industrienationen die häufigste maligne Erkrankung beim Mann. In den USA erkrankten 1997 334.500 Männer an Prostatakarzinom, ca. 41.800 starben an der Erkrankung (1). Die radikale Prostatektomie zeigt in frühen Erkrankungsstadien (T1-T2) und abhängig vom Grading der Erkrankung lokale 5-Jahres-Tumorkontrollraten von 78% - 100% . Die definitive perkutane Strahlentherapie weist bei Tumoren der Stadien T1b und T2 ähnlich gute Ergebnisse von 74% - 100% auf. Bei T3 – Tumoren hingegen scheint die definitive Strahlentherapie gegenüber der radikalen Operation günstigere 5-Jahres-Tumorkontrollraten zu ergeben (2).

Die antiandrogene Therapie als systemische Behandlungsmaßnahme hat eine palliative Zielsetzung und sollte bei T3 Tumoren bei Abwesenheit von Lymphknotenmetastasen nicht primär eingesetzt werden, da kurative therapeutische Alternativen existieren.

Vor der Entwicklung moderner Strahlentherapietechniken wie konformale perkutane Radiotherapie, Multi-Leaf-Kollimatoren und intensitätsmodulierte Strahlentherapie [IMRT]) galt die radikale Prostatektomie als die einzige kurative Therapieoption. Mit dem klinischen Einsatz von Hochvoltbestrahlungen, der High-Dose-Rate (HDR) Brachytherapie und der Optimierung von Fraktionierungsschemata wurde die Strahlentherapie zu einer Alternative bei der kurative Therapie von Prostatakarzinompatienten. Neben exzellenten Ergebnissen bei der Tumorkontrolle erscheint die Verringerung der therapiebedingten Morbidität als besonders bedeutsam.

Nachteile der Strahlentherapie bestehen in der strahleninduzierten Schädigung angrenzender Gewebe und in der schlechten therapeutischen Beeinflussbarkeit von strahlenbedingten Nebenwirkungen und Schädigungen. Beispielsweise gleichen die Symptome einer radiogenen Zystitis jenen der bakteriellen Zystitis, sind dabei aber weniger erfolgreich zu behandeln. Auch die radiogene Proktitis stellt eine häufige Nebenwirkung bei Patienten dar, die eine

interstitielle Therapie erhalten haben. Als schwere Nebenwirkungen nach Strahlentherapie gelten Stuhl- und Harninkontinenz, Gewebnekrosen und Fistelbildungen zwischen Darm und Blase oder Urethra. Die Inzidenz von schweren Nebenwirkungen entsprechend der Klassifikation der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) °III-°IV treten mit einer Häufigkeit von 1-5% für die Blase und 10% für die Urethra auf.

Bei der interstitiellen Strahlentherapie wird Iridium-192 ( $^{192}\text{Ir}$ ) als temporär implantiertes Radioisotop eingesetzt und weist in Abhängigkeit von der Quellengröße eine mittlere (MDR) bis hohe Dosisrate (HDR) auf. Quellen mit hoher Dosisleistung werden als Kurzzeitimplantat im High-Dose-Rate (HDR)-Afterloading - Verfahren (Nachladeverfahren) eingesetzt (3). Iridium-192 ( $^{192}\text{Ir}$ ) entsteht als künstliches Radioisotop nach einer Neutroneneinfangreaktion des natürlichen  $^{191}\text{Ir}$  mit einer Halbwertszeit von 74,1 Tagen. Die charakteristischen Photonenenergien reichen von 67 keV bis zu 1,4 MeV mit einer mittleren Energie von 370,7 keV. Laut anglo - amerikanischer Literatur werden meist temporäre oder permanente Implantationen mit sogenannten Seeds durchgeführt. Dabei verwendet man vorwiegend die Nuklide  $^{125}\text{Iod}$ ,  $^{103}\text{Palladium}$ ,  $^{192}\text{Iridium}$  und  $^{198}\text{Gold}$ , wobei die applizierte zielvolumenumschließende, akkumulierte Dosis 90 bis 180 Gy beträgt.

Die Entwicklung des HDR-Afterloadings mit einer schrittweise bewegten  $^{192}\text{Ir}$ -Quelle war für die Durchführung der konformalen Brachytherapie der Prostata eine wesentliche Voraussetzung (4). Eine Arbeitsgruppe (Stromberg et al 1995) konnte in einer Phase I/II Studie zeigen, dass der PSA-Wert bei allen 33 Patienten nach HDR-Brachytherapie deutlich abnahm und bei 19/33 Patienten auf Werte unter 1.5 ng/ml abfiel (5). Kovacs et al behandelten 174 Patienten mit Prostatakarzinom mit einer Kombination aus interstitieller  $^{192}\text{Ir}$  – HDR Brachytherapie (2 x 15 Gy) und perkutaner Bestrahlung (25 x 2.0 Gy). Bei einem aktuellen Follow-up von 53 Monaten starben 10/174 Patienten an ihrem Prostatakarzinom. 21 Patienten hatten eine klinische Progression (14 systemisch, 5 lokal, 2 beides). Das mittlere

Intervall zwischen PSA - Nadir und klinischer Progression lag bei 21 Monaten. 11% von 112 Patienten mit T1-2 Tumoren erlitten eine Tumorprogression (6).

Neuere Publikationen über HDR-Afterloading beschreiben ein 89 % krankheitsfreies- und ein 96 % krankheits- spezifisches Überleben in fünf Jahren (7).

Seit 1955 wird die externe Strahlentherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt. Zunächst wurde sie vorwiegend bei älteren Männern, Patienten in schlechtem Allgemeinzustand und / oder mit lokal inoperablen sowie klinisch fortgeschrittenen Tumoren angewandt (8). Wie die radikale Prostatektomie ist auch die Radiotherapie eine lokale Behandlung mit dem Ziel der maximalen Wirkung auf das im Planungszielvolumen liegende Gewebe. Eine Vielzahl von Bestrahlungstechniken der Prostata kamen dabei zum Einsatz. Einfache A-P P-A Felder, 4- bis 6-Felder-Techniken sowie Rotationstechniken wurden angewandt. In den letzten Jahren kamen in vielen Zentren überwiegend konformale Techniken mit dreidimensionaler (3-D) Bestrahlungsplanung zum Einsatz. Neben der exakten Patientenpositionierung ist für die 3-D Bestrahlungsplanung die Lage und Eigenbeweglichkeit der Prostata von entscheidender Bedeutung, insbesondere im Hinblick auf die Strahlenbelastung der angrenzenden Risikoorgane wie Harnblase und Rektum mit möglichen Nebenwirkungen der Therapie. Mit Hilfe der CT- oder Röntgen-Technik konnte eine interne Beweglichkeit der Prostata in latero-lateraler und anterior-posteriorer Richtung von 3 - 15 mm beziehungsweise 3 – 30 mm gemessen werden.

Die Therapieoptimierung beinhaltet somit neben der Fixierung des Patienten die sorgfältige Definition des Zielvolumens in den CT-Schnitten, gefolgt von einer rechnergestützten 3-D Bestrahlungsplanung. Mit Hilfe dieser Technik wird ein geringeres Volumen der Risikoorgane von der Bestrahlung betroffen. Schultheiss et al konnten bei 712 Patienten zeigen, dass bei entsprechender Planung 14 % weniger Volumen im Bereich von Rektum und bestrahlt wurde (9).

Mit der konformalen Technik ließen sich die Grad II-Akutkomplikationen nach RTOG - Kriterien im Vergleich zur konventionellen Technik signifikant reduzieren.

Die Einführung des PSA-Wertes als Verlaufskontrolle bei Patienten hat sich auch auf die Behandlungsergebnisse ausgewirkt. Hanlon und Hanks berichteten über deutlich schlechtere Resultate bei alleiniger Strahlentherapie von lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen (T2b-T3) gegenüber lokal begrenzten T1-2a Karzinomen. Das 8-Jahres- progressionsfreie Überleben betrug 49 % versus 76 % (10). Neben unterschiedlichen Formen der Radiotherapie fand auch die Hyperthermie Anwendung bei malignen Tumoren. Der zytotoxische Effekt der Hyperthermie wurde 1979 von Raaphorst et al. nachgewiesen. Die Summe des Zelltodes ist abhängig von der applizierten Thermodosis, die von der Temperatur im Zielvolumen und der Expositionszeit bestimmt ist (11).

Experimentelle Untersuchungen zeigten bei einer Temperaturerhöhung von 1 ° C über 43° C den 10-fachen Effekt der Hyperthermie. Bei einer Temperatur von 42° C erreicht man ebenfalls eine mindestens 10-fache Änderung des zytotoxischen Effektes (12).

Ein anderer Aspekt der Hyperthermie betrifft die Thermotoleranz. Die Thermotoleranz beschreibt die Reduktion der Wirkung einer Erwärmung als Folge einer vorhergegangenen Hyperthermie. Die Thermotoleranz kann nach therapeutisch wirksamen Temperaturen über 41,5 °C entstehen. Die Entstehung der Thermotoleranz wird mit der Anwesenheit und Wirkung von heat shock Proteinen (HSP) erklärt. Durch die HSP können Zellen resistent gegen Hitze werden. Die wesentliche HSP - Familie ist das HSP 70, welches HSP 72 und HSP 73 beinhaltet. HSP 73 ist permanent in der Zelle vorhanden, wogegen das HSP 72 einen signifikanten Anstieg unter Hyperthermie zeigt. Die HSP binden sich an Zellproteine und helfen damit bei der Zellreparatur und verhindern den Zelltod.

Die Induktion der Thermotoleranz konnte bei experimentellen Untersuchungen frühestens 24 Stunden nach einer Hyperthermiebehandlung beobachtet werden. Sie erreichte den

Höhepunkt nach 48 Stunden und kehrte nach 120 Stunden in die Ausgangssituation zurück (13, 14).

Die gebräuchlichsten Methoden für eine lokale Hyperthermie mit Hilfe von externen Strahlern verwenden Radiofrequenz (RF)- Mikrowellen- oder Ultraschall.

Alle Verfahren mit einzelnen Antennen weisen Nachteile auf, wobei oft eine inhomogene und unspezifische Erwärmung im Planungszielvolumen zustande kommt. Darüber hinaus bergen Applikationen mit Hochfrequenz-Strahlern die Gefahr der ungeplanten Erwärmung der Nachbarorgane Blase, Rektum und Harnröhre. Ultraschall kann dagegen besser fokussiert werden, führt aber an Grenzschichten wie Knochen oder flüssigkeitsgefüllten Hohlräumen durch Reflexion zu Hot Spots. Somit ist der klinische Einsatz auch dieser Methoden eingeschränkt.

Die interstitielle Hyperthermie (IHT) ist eine spezielle Form der lokalen Hyperthermie. Sie hat den Vorteil, dass die Wärmetherapie auf das strahlentherapeutisch zu behandelnde Volumen konzentriert werden kann. Die IHT kommt also der Forderung nach der Deposition einer maximalen Strahlen-und Wärmedosis im Zielvolumen bei maximaler Schonung des umgebenden gesunden Gewebes weitgehend entgegen. Der Behandlungserfolg kann nur dadurch beeinträchtigt werden, dass Areale im Zielvolumen mit zu geringer Dosis versorgt werden. Deshalb wird auch für die Hyperthermie eine möglichst homogene Wärmeverteilung zwischen 41°C und 45°C angestrebt. Aus technischer Sicht versucht man dieses Ziel durch mehrere Maßnahmen zu erreichen:

- segmentierte "Strahler",
- Anpassung der Applikatorgeometrie an das Planungszielvolumen,
- individuell ansteuerbare Applikatoren.

Auf diese Art und Weise kann der intratumoralen Gewebe- und Gefäßstruktur und damit der unterschiedlichen Absorption, Konduktion und Konvektion weitgehend Rechnung getragen

werden. Erst damit wird es möglich, in einem Zielvolumen eine gewünschte homogene Leistung zu deponieren, d.h. die gewünschte Thermodosi zu applizieren.

Die von uns angewandte Methode Hyperthermie interstitiell zu erzeugen, arbeitet mit selbstregulierenden "Thermoseeds". Unter dem Begriff "Thermoseeds" versteht man Implantate, deren Materialeigenschaft so geartet ist, dass ihr Verhalten in Abhängigkeit von der Temperatur vom ferromagnetischen zum paramagnetischen Zustand übergeht. Ferromagnetische Materialien besitzen diese Eigenschaft bei einer definierten Temperatur, der Curie-Temperatur  $T_C$ .

Einsetzbare Stoffe sollten einen Curie-Punkt im Bereich von  $48^\circ\text{C}$  -  $50^\circ\text{C}$ , mit einem möglichst scharf definierten Übergang vom ferro-zum paramagnetischen Zustand besitzen. Weiterhin sollte das Material eine hohe magnetische Permeabilität unterhalb des Curie-Punkts haben und biokompatibel oder mit einem biokompatiblen Überzug versehen sein.

Thermoseeds bestehen aus einer Legierung eines ferromagnetischen und eines nicht-magnetischen Materials. Das Mischungsverhältnis der Materialien entscheidet über die Übergangstemperatur. Einsetzbare Materialien sind Legierungen aus Nickel-Kupfer, Nickel-Silizium, Nickel-Palladium oder Kobalt-Palladium, deren Curie-Temperatur  $T_C$  unter  $60^\circ\text{C}$  liegt (15, 16, 17).

Im Rahmen der Therapie implantiert man die Seeds (Durchmesser 1 mm, Länge 10 - 15 mm) in das zu behandelnde Zielvolumen. Anschließend werden diese Seeds einem starken magnetischen Wechselfeld ausgesetzt. Die durch Leistungsabsorption in den Thermoseeds induzierten Wirbelströme führen letztendlich zu einer Erwärmung. Diese Wärme wird dann auf rein konduktivem Wege in das Gewebe transferiert. Beim Überschreiten der Curie-Temperatur  $T_C$  wird das Material paramagnetisch, es findet dann keine Leistungsabsorption und damit keine Erwärmung mehr statt. Aus diesem Grunde werden diese Seeds als selbstregulierend bezeichnet, d.h. die Wärmeabgabe wird nicht mit Hilfe von implantierten

Sonden geregelt. Mit dieser Technik kann auch die individuelle Durchblutungssituation, die lokal eine unterschiedliche Erwärmung des Gewebes zur Folge hat, durch selektive Erwärmung ausgeglichen werden.

Die von uns benutzten Thermo-seeds bestehen aus einer Legierung von Palladium und Kobalt in einem Mischungsverhältnis von 94 % zu 6 %. Die zugehörige Curie-Temperatur  $T_C$  beträgt  $52.5^\circ\text{C}$  bei einem Phasenübergang im Temperaturbereich von  $45 - 55^\circ\text{C}$ . Der Übergangsbereich hängt von der Feldstärke des angelegten Magnetfeldes ab. Durch die Wahl von Material, Größe und Legierung der verwendeten Implantate sowie Stärke und Frequenz des angelegten magnetischen Feldes kann die Wärmeverteilung im Planungszielvolumen in nahezu beliebiger Weise der Topographie des Organs angepasst werden.

Zur Hyperthermieapplikation werden die Thermo-Seeds in das Zielvolumen implantiert und verbleiben dort permanent. Einige Arbeitsgruppen berichteten von einer Migration der Seeds, jedoch bei Seed – Längen von 4 cm (18).

Vergleicht man zusammenfassend die Technik der externen und der interstitiellen Hyperthermieapplikation, so ergeben sich Vorteile für die interstitielle Applikation:

- Keine physikalisch oder apparativ begrenzte Eindringtiefe,
- bessere Lokalisierung, Dosierung und individuelle Kontrolle der Wärmeverteilung,
- definierte Energiedeposition im Zielvolumen unter Aussparung des Normalgewebes,
- dichte Matrix invasiver Meßsonden und damit bessere Aussagekraft über die Temperaturverteilung im behandelten Volumen.

Im Rahmen einer Phase I Studie wurden in der Klinik für Urologie an der Charité Patienten nach kombinierter Strahlentherapie und lokalem Therapieversagen einer interstitiellen Hyperthermiebehandlung unterzogen. In dieser Studie kam es bisher zu keiner akuten Komplikation. Die Temperaturen in der Prostata erreichten im Verlauf der Therapie maximal

45,4 °C, wobei die Temperaturen der Nachbarorgane Urethra und Rektum bei maximal 37,9 °C konstant blieben (19).

Hohe Temperaturen können den Effekt der Radiotherapie verstärken. Die Verstärkung beruht auf zytotoxischen (ab 42,5 - 43 °C) und radiosensibilisierenden Effekten (ab 40,5 - 41 °C) dieser Kombination (20). Prinzipiell gibt es dabei keine Unterschiede zwischen Tumor und Normalgewebe, jedoch ist unter bestimmten Milieubedingungen die thermische Empfindlichkeit des Gewebes deutlich gesteigert, z. B. bei verminderter Gewebepfusion, Gewebeazidose und reduziertem Zellmetabolismus. Diese Merkmale finden sich in soliden Tumoren, die man als strahlenresistent betrachtet. Eine Temperaturerhöhung auf 41 - 44 °C kann im Tumor zu ausgedehnten Nekrosen führen, während das physiologisch adäquat reagierende Normalgewebe durch Gegenregulation diese Temperaturerhöhung gut tolerieren kann (19). Die kombinierte Radiothermotherapie in der Onkologie stützt sich auf zahlreiche experimentelle in vitro und in vivo - Daten, die den Synergismus beider Verfahren bestätigen (20-24).

Die Wirkungsmechanismen der Hyperthermie sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Man nimmt eine Hemmung zellulärer Reparaturvorgänge, eine erhöhte zytotoxische Wirksamkeit in strahlenresistenten Zellzyklusphasen (G2- / S- Phase), Schäden an der Zellmembran und am Zytoskelett der Zelle als Ziele der hyperthermischen Wirkung an. Die Hyperthermie kann zusätzlich weitere Veränderungen im Zellmetabolismus auslösen, die vor allem Glykolyse, Zitratzyklus, oxidative Phosphorylierung und Lipidstoffwechsel betreffen (19).

## 1.1. Fremdliteratur zur Einleitung

1. Ries LAG, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM, Vernon SW, Cronin K, Edwards BK. The Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1973-1997, With a Special Section on Colorectal Cancer. *Cancer* 2000; 88: 2398-424
2. Zietman AL, Shipley WU, Willet CG. Residual disease after radikal surgery or radiation therapy for prostate cancer - clinical significance and therapeutic implications. *Cancer* 1999; 71: 959-969
3. Brix F., Bertermann H., Interstitielle Strahlentherapie mit Iridium 192, Prostatakarzinom Spektrum der kurativen Therapie, Karger Verlag 1989 S. 84-115
4. Brindle JS., Martinez A., Schray M., Edmundson G., Benson R., Zincke H., Diokno A., Gonzalez J. Pelvic Lymphadenectomy and transperineal interstitial implantation of ir 192 combined with external beam radiotherapy for bulky stage C prostatic carcinoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1989;. 17: 1063 - 1066
5. Stromberg J, Martinez A, Gonzalez J, Edmundson G, Ohanian N, Vicini F, Hollander J, Gustafson G, Spencer W, Yan Di. Ultrasound-guided high dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:161-171
6. Kovacs G, Galalae R, Loch T, Bertermann H, Kohr P, Schneider R, Kimming B. Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy in nodal negative prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 1999;175: Suppl 2:87-8
7. Martinez AA, Kestin LL, Stromberg JS, Gonzalez JA, Wallace M, Gustafson GS, Edmundson GK, Spencer W, Vicini FA. Interim report of image-guided conformal high-dose-rate brachytherapy for patients with unfavorable prostate cancer: the William Beaumont phase II dose-escalating trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:343-52

8. Bagshaw MA: Stellenwert der Strahlentherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms. In: Prostatakarzinom, Spektrum der kurativen Therapie, Sommerkamp H, Altwein JE (eds), Karger Verlag-München (1989) 13-41
9. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 3-11
10. Hanlon AL, Hanks GE. Failure pattern implications following external beam irradiation of prostate cancer: long-term follow-up and indications of cure. *Cancer J Sci Am* 2000, Suppl 2: 193-197
11. Raaphorst GP, Romano SL, Mitchell JB, Bedford JS, Dewey WC Intrinsic differences in heat and/or x - ray sensitivity of seven mammalian cell lines cultured and treated under identical conditions. *Cancer res* 1979; 39: 396 - 401
12. Dewey WC, Hopwood LE, Sapareto SA, Gerweck LE: Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation. *Radiology* 1977;123:463-74
13. Moseley PL: Mechanisms of heat adaptation: thermotolerance and acclimatization. *J Lab Clin Med* 1994;123:48-52
14. Moseley PL: Heat shock proteins and heat adaptation of the whole organism. *J Appl Physiol* 1997; 83:1413-1417
15. Ferguson SD, Paulus JA, Tucker RD, Loening SA, Park JB. Effect of thermal treatment on heating characteristics of Ni-Cu alloy for hyperthermia: preliminary studies. *J Appl Biomater* 1993;4:55-60
16. Paulus JA, Parida GR, Tucker RD, Park JB. Corrosion analysis of NiCu and PdCo thermal seed alloys used as interstitial hyperthermia implants. *Biomaterials*. 1997;18:1609-1614

17. Paulus JA, Tucker RD, Loening SA, Flanagan SW. Thermal ablation of canine prostate using interstitial temperature self-regulating seeds: new treatment for prostate cancer. *J Endourol* 1997;11:295-300
18. Tucker RD, Ehrenstein T, Loening SA. Thermal ablation using interstitial temperature self regulating cobalt - palladium seeds. A new treatment alternative for localized prostate cancer ? In: Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom, Schnorr D, Loening SA, Dinges S, Budach V (eds). Blackwell –Berlin 1995; 221 – 240.
19. Friedrichs R, Loening, SA, Rudolph B, Wust P, Richter R, Franke M, Neymeyer J, Paulus J. A, and Tucker RD. Local recurrence of prostate cancer: treatment by thermal ablation using interstitial temperature self regulating seeds (Abstr). *Eur Urol* 1998; 33 (S1), 54
20. Seegenschmiedt MH. Interstitiale Thermoradiotherapie, *Onkologie* 1996; 1: 87 – 94.
21. Mittelberg KN, Tucker RD, Loening SA, Moseley P. Effect of radiation and hyperthermia on prostate tumor cells with induced thermal tolerance and the correlation with HSP70 accumulation. *Urol Oncol* 1996;2: 146-51
22. Ryu S, Brown SL, Khil MS, Kim SH, Kim JH. Preferential radiosensitization of human prostatic carcinoma cells by mild hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 133-138
23. Bicher HI, Wolfstein RS, Burmistrovich B, Keen T. Thermoradiotherapy for prostate cancer. *International Congress Hyperthermia, Roma, Italy (1996)* 241-243
24. Kaplan I, Kapp DS, Bagshaw MA. Secondary external-beam radiotherapy and hyperthermia for local recurrence after 125-iodine implantation in adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20: 551-554
25. Kim JH, Khil M, Dragovic J, Brown S. Low temperature hyperthermia for radiotherapy of locally advanced carcinoma of the prostate. *Int Congress Hyperthermia, Rom (1996)* 251-253