

4. ERGEBNISSE

4.1. Kombinierte Iridium 192 Afterloading Therapie (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 Strahlentherapie behandelt. Die Patienteneigenschaften und Tumorklassifizierungen sind in Tabelle 1 des Kapitels Material und Methoden zusammengefasst. Die mediane Beobachtungszeit dieser Patientenpopulation lag bei 60 Monaten (zwischen 6 und 120 Monaten).

Insgesamt traten bei 50 Patienten (11 %) Grad 3-4 Komplikationen nach RTOG/EORTC Kriterien auf. 39 Patienten (9 %) entwickelten Harnröhrenstrikturen, 11 Patienten (3 %) berichteten über eine Harninkontinenz. 6 Patienten (1,4 %) entwickelten eine Harnröhren-Rektumfistel. Bei diesen Patienten war die Anlage einer Kolostomie erforderlich. In 5 von 6 Fällen war ebenfalls eine Harnableitung in Form eines Ileum conduits notwendig. Ein Patient entwickelte eine einseitige Harnstauungsniere, die zum Funktionsverlust dieser Niere führte.

Die Entwicklung dieser Komplikationen wird im Kapitel Diskussion ausführlich erläutert.

Innerhalb des ersten Behandlungsjahres kam es zu einem signifikanten Abfall der medianen PSA-Werte von 11,8 ng/ml auf 0,98 ng/ml. Nach zwei Jahren betrug der mediane PSA-Wert 0,70 ng/ml, nach 5 Jahren 0,30 ng/ml (Abbildung 6). Unsere Arbeitsgruppe ist die einzige, die auf diesem Gebiet PSA-Wert Verläufe publiziert hat [E4].

131 Patienten (29,6 %) erlitten eine Progression der Erkrankung, so dass eine antiandrogene Therapie eingeleitet wurde. Die Patienteneigenschaften der Therapieversager sind in der Tabelle 3 zusammengefasst. Die Progression wurde nach den ASTRO-Kriterien definiert. Danach sind drei signifikante konsekutive Anstiege des PSA-Wertes als biochemische Progression anzusehen. In diesen Fällen erfolgten eine Knochen-Szintigraphie und Biopsie

der Prostata. Patienten mit einer negativen Knochen-Szintigraphie und positiver Biopsie wurden als lokale Therapieversager eingestuft.

Die mediane Zeit jener 131 Patienten bis zur Progression betrug 18 Monate, der Ausgangs-PSA-Wert dieser Patienten war median 17,3 ng/ml. 66 Patienten hatten eine lokale Progression, 53 Patienten entwickelten Knochenmetastasen, und 12 Patienten wiesen sowohl eine lokale Progression als auch eine Metastasierung auf. 19 von 440 Patienten (4 %) starben an den Folgen des Prostatakarzinoms.

In Zusammenarbeit mit dem Medizinischen Biometrischen Institut der Charité (Dipl. stat. Tania Schink, Leiter: Prof. Dr. Klaus Dieter Wernecke) konnte eine multivariate Analyse (cox regression) durchgeführt werden. In diese Studien-Analyse gingen der initiale PSA-Wert, das Patientenalter (Abbildung 7), die Risikogruppeneinteilung (Abbildung 8) als wichtige prognostische prätherapeutische Faktoren ein. Die Patienten wurden in folgende Risikogruppen unterteilt: Die Niedrig-Risikogruppe (low risk) mit einem cT1c–cT2 und G1–G2 und Ausgangs-PSA-Wert unterhalb von 10 ng/ml (n = 94), die Mittlere-Risikogruppe (intermediate risk) mit dem cT1c–cT 2 und G1–G2 und dem Ausgangs-PSA-Wert zwischen 10 und 20 ng/ml (n = 53). Die Hoch-Risikogruppe (high risk) beinhaltet die Patienten mit einem cT3 oder G3 oder PSA oberhalb von 20 ng/ml (n = 295).

Es bestand ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben bei Patienten mit einem initialen PSA-Wert unter 10 ng/ml gegenüber einem initialen PSA-Wert größer als 10 ng/ml (Abbildung 9) . Das Erreichen eines PSA-Nadirs von 0,5 ng/ml wurde als wichtigster posttherapeutischer Faktor hinsichtlich einer Progression ermittelt.

Diese Ergebnisse wurden in 2005 als Originalarbeit bei der Zeitschrift European Urology veröffentlicht [E4].

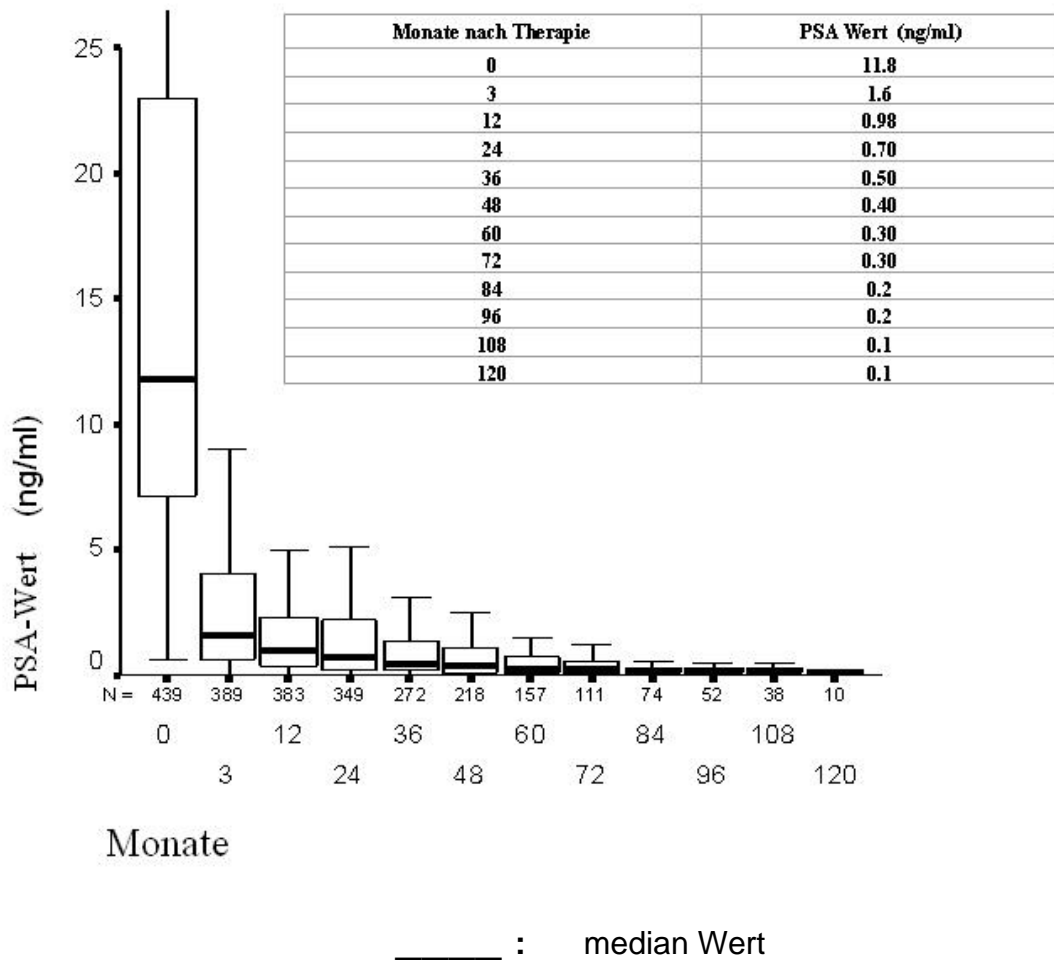


Abbildung 6: PSA-Wert-Verlauf als Box plot Darstellung der kombiniert mit Afterloading Iridium 192 und perkutaner Strahlentherapie behandelten Patienten

	Lokale Progression (N= 66 Patienten)	Metastasierung (N= 53 Patienten)	Beides (N= 12 Patienten)
Klinisches Stadium			
cT1	3	1	-
cT2	27	16	3
cT3	36	36	9
Tumordifferenzierung (WHO)			
G1	14	6	-
G2	29	32	9
G3	13	15	3
Zeit zur Progression (Monate in Median)	18	18	9
Medianer Ausgangs- PSA-Wert (ng/ml)	16,6	18,4	22

Tabelle 3: Verteilung der Therapieversager in Beziehung zu Tumorstadium und Differenzierung

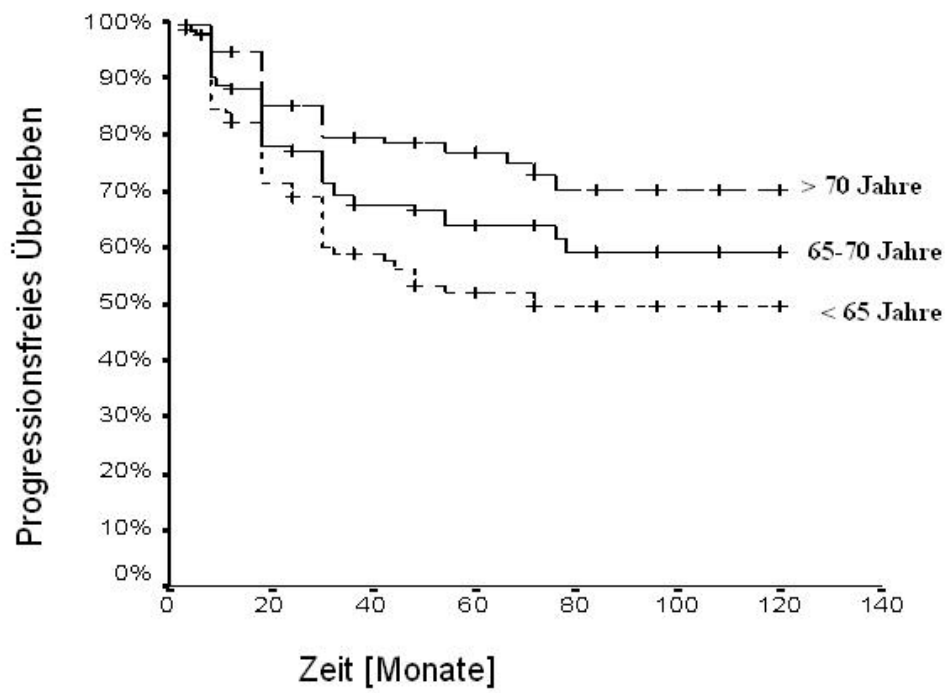
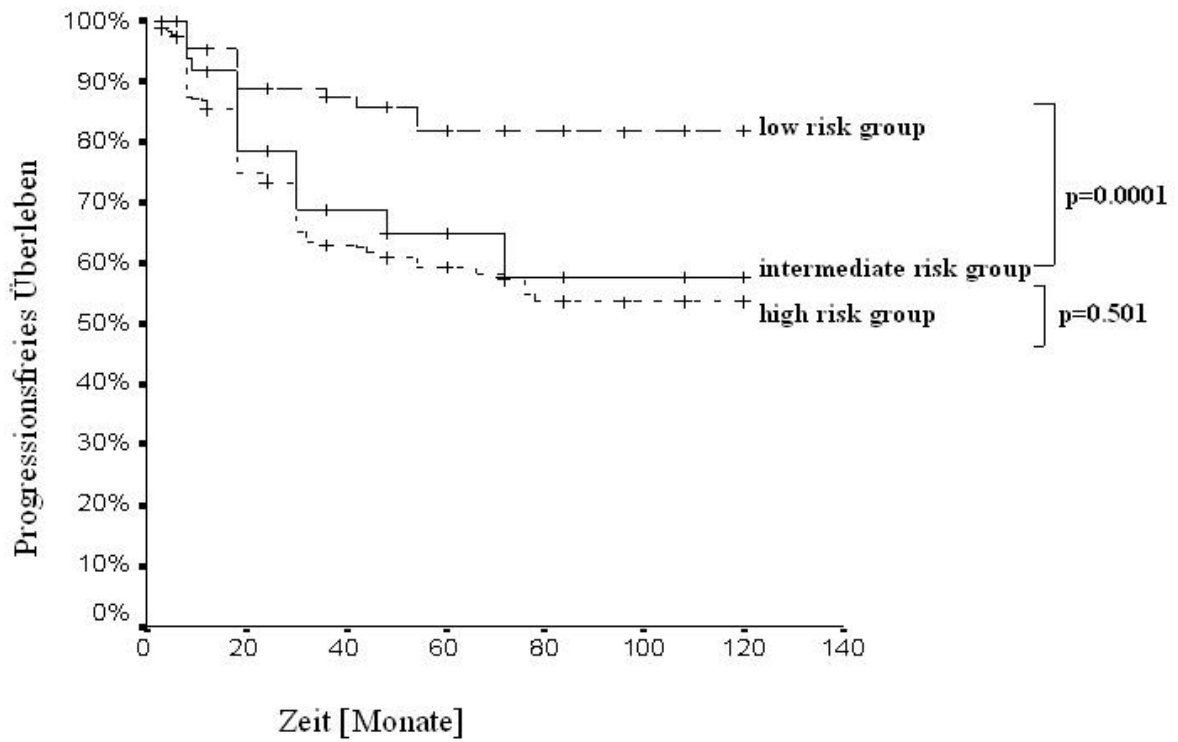


Abbildung 7. Progressionsfreies Überleben hinsichtlich des Patientenalters



Erklärung: low risk group = Niedrig-Risikogruppe
intermediate risk group= Mittlere-Risikogruppe
high risk grop= Hoch-Risikogruppe

Abbildung 8. Progressionsfreies Überleben hinsichtlich der Risikogruppen

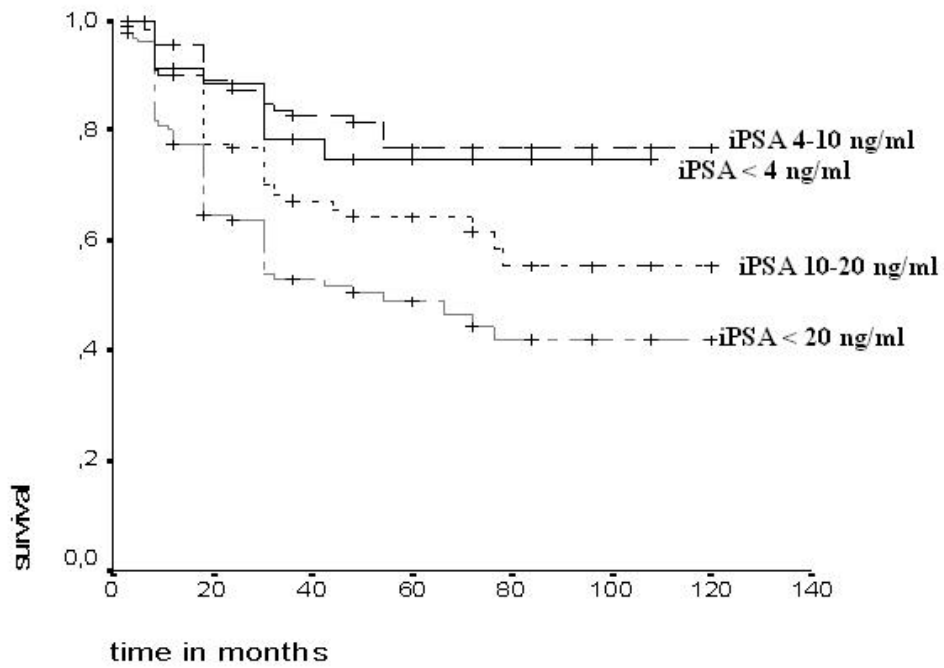


Abbildung 9. Progressionsfreies Überleben nach Berücksichtigung des initialen PSA-Wertes

4.2. Thermoradiotherapie

Mit der im Kapitel Methoden beschriebenen Technik wurden zwischen Juli 1997 und Dezember 2000 57 Patienten behandelt. Patienteneigenschaften sind im Kapitel Methoden in der Tabelle 2 dargestellt.

Es konnten intraprostatiche Temperaturen zwischen 42 und 46°C und Harnröhren-Temperaturen zwischen 38°C und 43°C gemessen werden. Die Messungen im Rektum ergaben Temperaturen zwischen 37°C und 39,5°C (Abbildungen 10-12) [E5].

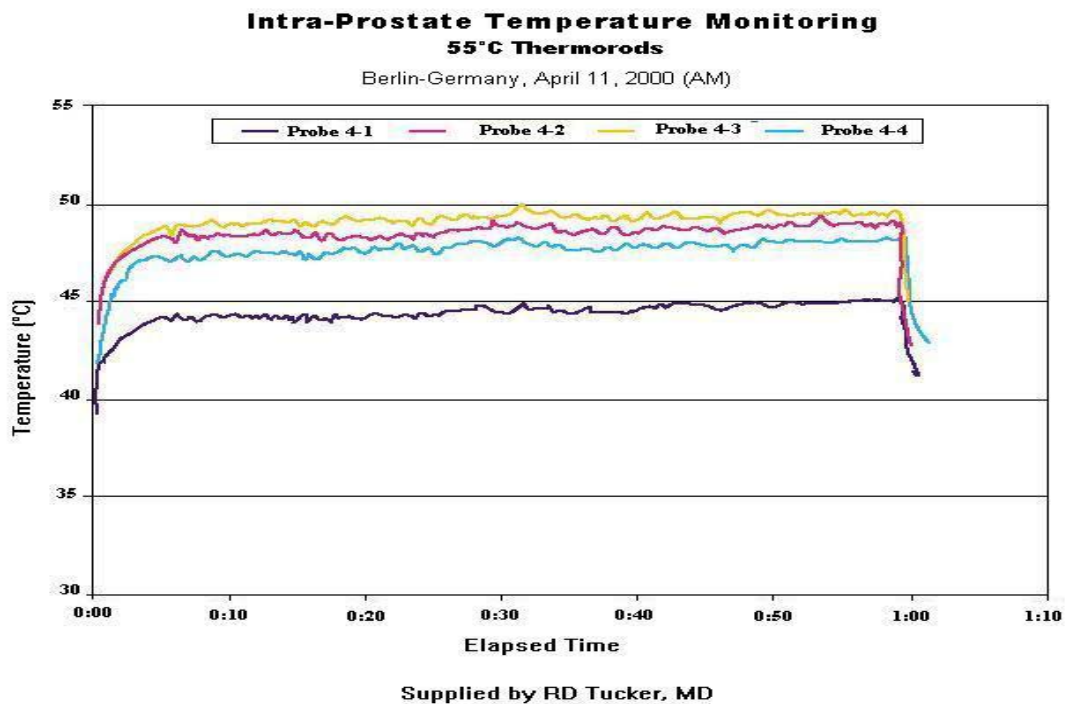


Abbildung 10: Intraprostatiche Temperaturmessungen mittels Thermocouples

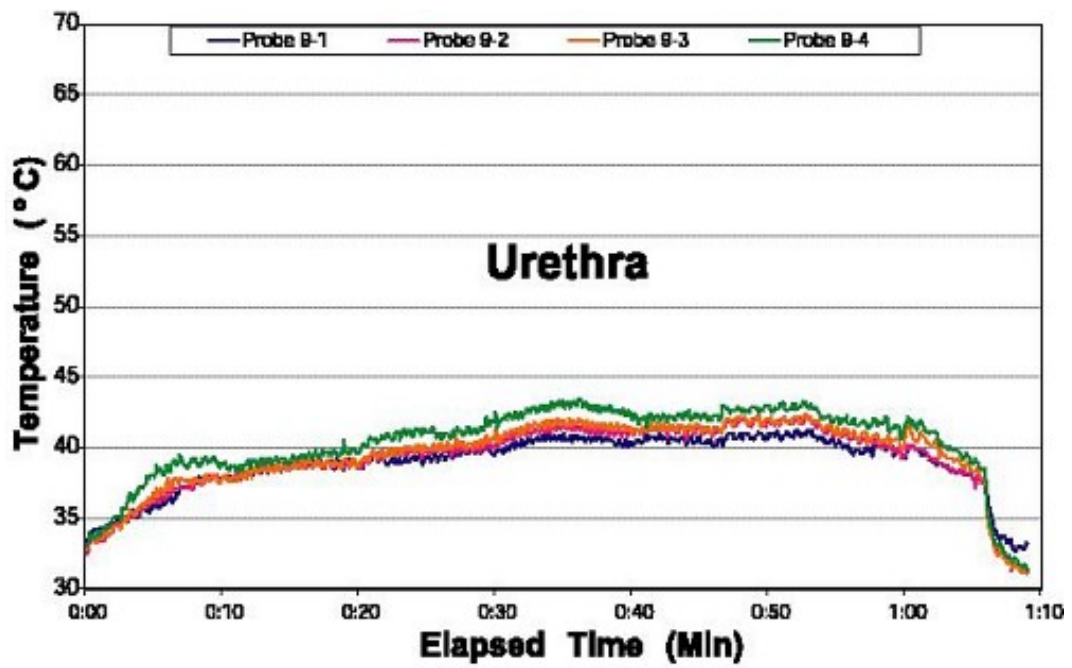


Abbildung 11: Temperaturmessungen in der Harnröhre mittels Thermocouples

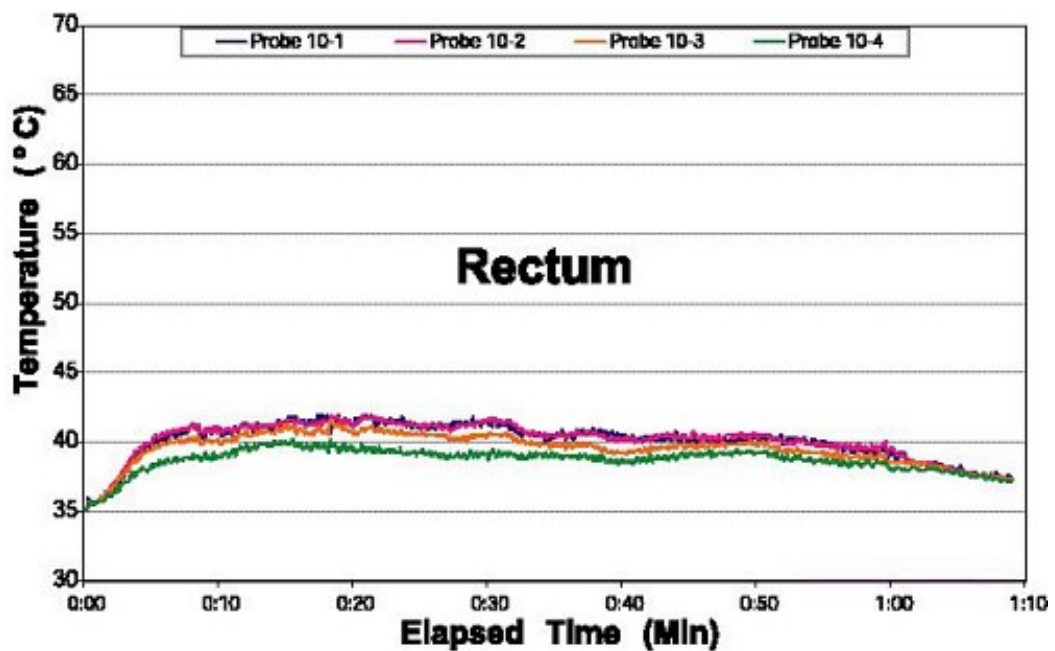


Abbildung 12: Temperaturmessungen im Rektum mittels Thermocouples

In der Gesamtheit der Thermoradiotherapie-Anwendungen kam es zu keinen schweren Nebenwirkungen. Insgesamt zwei Patienten erhielten eine unvollständige Hyperthermie. Ein Patient brach die Hyperthermie nach 3 Sitzungen aufgrund mangelnder Kooperation ab. Bei dem anderem Patienten kam es zu Schmerzen im Bereich der Harnröhre. Beide Patienten absolvierten die externe Strahlentherapie, wobei die Dosis angepasst wurde.

Ein Patient erlitt einen akuten Harnverhalt auf der Basis einer Prostataneekrose.. Es erfolgte zuerst eine suprapubische Harnableitung. Drei Monate nach Abschluß der Therapie konnte eine transurethrale Resektion der Prostata durchgeführt werden.

Insgesamt kam es zu einem signifikanten PSA-Abfall von initial 11.6 ng/ml auf 2.4 ng/ml 3 Monate nach Therapie. 12 Monate nach Therapie lag der PSA-Wert bei 1,1 ng/ml, bei 0.9 ng/ml 24 Monate nach Therapie und 0,6 ng/ml 36 Monate nach Therapie (Abbildung 13) [E6].

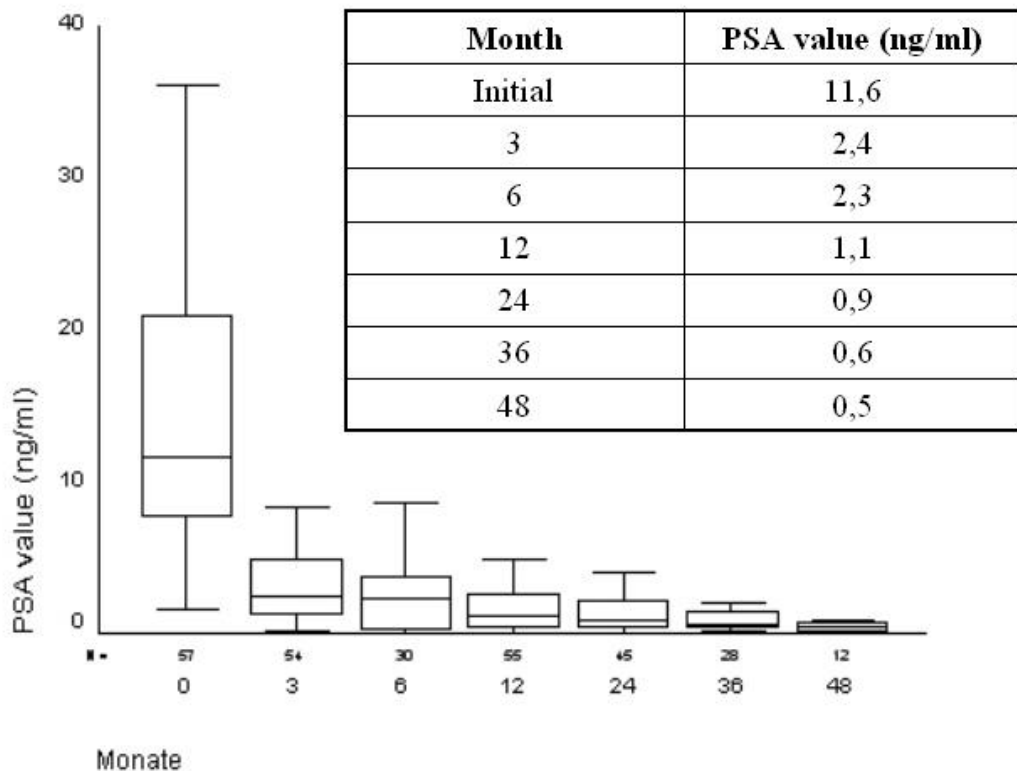


Abbildung 13: Box plot Darstellung des PSA-Wert Verlaufes bei Thermoradiotherapie

Neun Patienten (15,8 %) entwickelten eine Progression der Erkrankung. Die Aufteilung nach Tumorstadium und Therapieversagen ist in Tabelle 4 aufgeführt.

	Lokales Versagen	Systemisches Versagen	Lokales und syst. Versagen	Gesamtanzahl	Mediane Zeit bis zur Progression (Monate)	Ausgangs-PSA-Wert (ng/ml)
cT1	-	-	-	-	-	-
cT2	1	3	-	4	19	16
cT3	2	3	-	5	24	23
Alle	3	6	-	9	20	21

Tabelle 4.: Verteilung der Therapieversager nach klinischem Stadium

42 % der Patienten erreichten in einer medianen Zeit von 12 Monaten ein PSA-Nadir von 0,5 ng/ml. Das Erreichen des PSA Nadirs hatte bei der relativ kleinen Patientenzahl keinen Einfluß auf die Progression. Patienten mit einem initialen PSA-Wert größer als 10 ng/ml hatten eine schlechtere progressionsfreie Überlebenszeit (Abbildung 14).

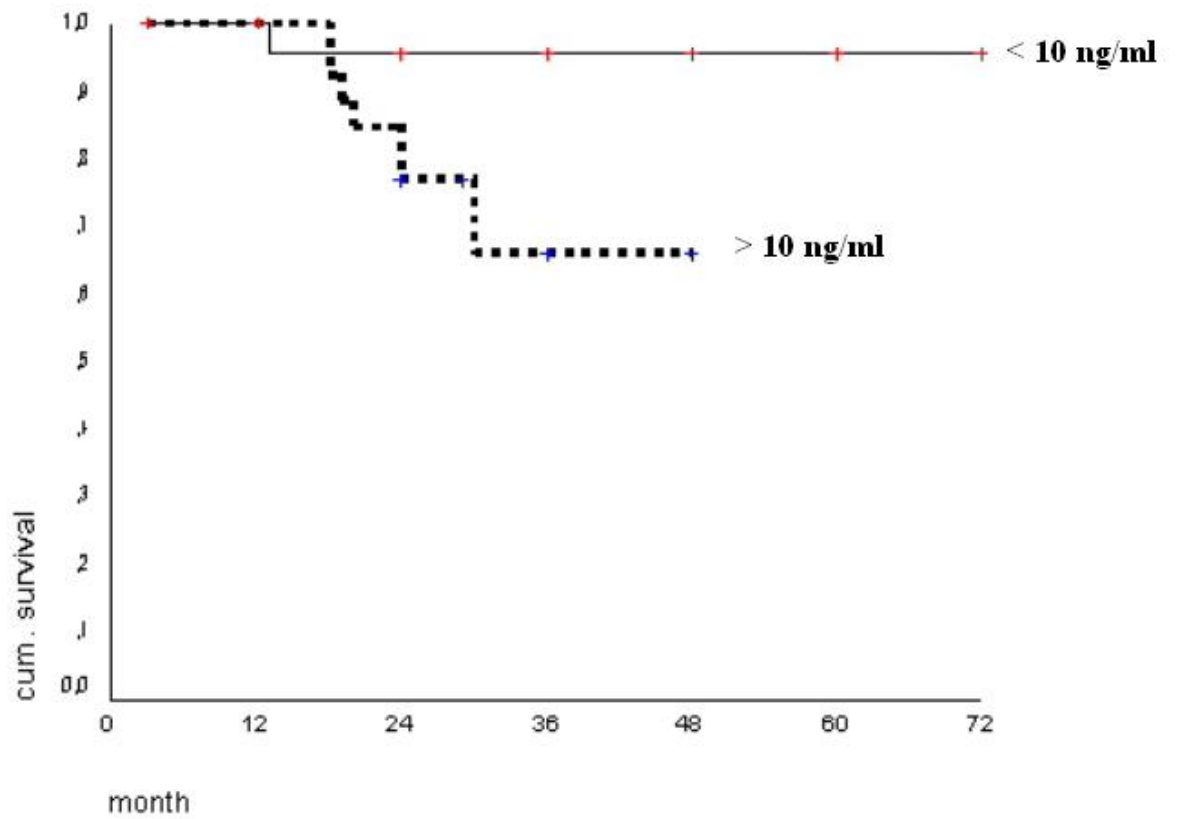


Abbildung 14: Progressionsfreies Überleben bei Berücksichtigung des initialen PSA-Wertes von 10 ng/ml als cut off

4.3. Eigene Arbeiten

Artikel E4: Deger S, Böhmer D, Schink T, Roigas J, Wille AH, Wiegel T, Hinkelbein W, Budach V, Wernecke KD, Loening SA. High dose rate brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. Eur Urol 2005; 47: 441-448

Artikel E5: Deger S, Boehmer D, Türk I, Roigas J, Budach V, Loening SA. Interstitial Hyperthermia using Self-Regulating Thermoseeds Combined with Conformal Radiation Therapy. Eur Urol 2002; 42: 147-153

Artikel E6: Deger S, Taymoorian, K, Boehmer D, Schink T, Roigas J, Wille A, Budach V, Wernecke KD, Loening SA. Thermoradiotherapy using interstitial self regulating thermoseeds- an intermediate analysis of a phase II trial. Eur Urol 2004; 45: 574-579