

## 5. DISKUSSION

Anhand der vorliegenden Daten und Angaben aus der Literatur kann man feststellen, dass bei Patienten mit Risikomerkmale wie einem lokal fortgeschrittenen Tumor, schlechter Tumordifferenzierung oder initialem hohen PSA-Wert über 10 ng/ml eine einfache Therapiestrategie in Form einer Monotherapie unzureichend sein wird. Kombinationsverfahren mit Dosisescalation oder synergistischen Effekten scheinen mehr Aussicht auf Erfolg zu haben. Im Bereich der Dosisescalation sind mehrere Möglichkeiten vorhanden. Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) bietet dabei auf dem Gebiet der nicht invasiven äußeren Strahlentherapie neue Dimensionen an. Das bekannte Problem der Langzeit-Toxizität aller perkutanen Bestrahlungstechniken betrifft auch die IMRT. Daher ist noch nicht abzusehen, wie sich die IMRT in diesem Bereich definitiv darstellen wird.

In der Urologischen Klinik der Charité sind wir den Weg der hochdosierten Brachytherapie gegangen, um eine interstitiell hochdosiert unterstützte Dosisescalation zu erzielen.

Wir konnten bereits 1998 zeigen, dass bei Risikopatienten ein gutes Ansprechen auf die Therapie vorhanden war, aber die Akut-Toxizität noch reduziert werden musste [E7]. Es zeigte sich, dass die Toxizität in einem Beobachtungszeitraum von 40 Monaten durch die Reduktion der interstitiellen Einzeldosis und besserer Selektion der Patienten mit Ausschluß von Risikoprofilen (obstruktive Blasenentleerungsstörung, Prostatavolumen über 60 ccm, vorangegangene transurethrale Eingriffe) reduziert werden konnte [84].

Wir berichteten im Jahr 2002 über eine späte Grad 3-4 Komplikationsrate nach RTOG von 12,2 %. 7,4 % von 230 Patienten hatten Harnröhrenstrikturen, bei 3 % kam es zu einer Grad 2-3 Inkontinenz und bei 1,7 % trat eine rekto-urethrale Fistelbildung auf [E2]. Nach 1994 wurden die oben genannten Maßnahmen zur Risikoeinschätzung eingeführt. Die Grad 3-4 Komplikationsrate vor 1994 betrug noch 21 % (18/87 Patienten), danach nur 9 % (32/355 Patienten) [E4].

Als besondere Risikofaktoren erwiesen sich Rektumvorderwandbiopsien, die bei 5 von 6 Patienten in auswärtigen Einrichtungen durchgeführt worden waren. Der sechste Patient entwickelte primär eine urethro-skrotale Fistel aufgrund rezidivierender therapierefraktärer Harnröhrenstrikturen. Später kam es zu einer rekto-urethralen Fistelbildung.

Bei 49 % der Patienten mit Harnröhrenkomplikationen bzw. mit Harninkontinenz wurden transurethrale Resektionen der Prostata und/oder eine Harnröhrenschlitzung vor oder nach der Therapie vorgenommen.

Ein Literaturvergleich mit interstitiellen Therapieverfahren ist in der Tabelle 4 aufgelistet.

Autor	Jahr	Patientenzahl	Komplikation	Komplikationsrate
Schellhammer (1)	1986	119	Blasenhals kontraktur	8,4 %
			Inkontinenz	5 %
			Rektum Ulkus (mit Kolostomie)	2,5 %
			(ohne Kolostomie)	2,5 %
Weyrich (2)	1993	132	Blasenobstruktion	30 %
			Seed-Verlust	1,5 %
			Inkontinenz	1,5 %
			Impotenz	3,79 %
Kaye (3)	1995	43	Dysurie	32 %
			Urge- Inkontinenz	9 %
			Proktitis	3 %
			Rektumfistel	1,32 %
Radge&Blasko (4)	1997	Jod / Palladium allein		
		320	Harnröhrenstriktur Inkontinenz	+ 0,6 %
		iodine-palladium + EBRT	Harnröhrenstriktur Inkontinenz	+ 3 %
		231		
Zeitlin (5)	1998	Jod / Palladium + EBRT	Inkontinenz	3,8 %
		212	Rektumfistel	2,8 %
			Strahlenzystitis	5 %
Deger [E2]	2002	230	Harnröhrenstriktur	7 %
			Inkontinenz	3 %
			Rektumfistel mit Kolostomie	1,7 %

Abkürzungen: EBRT: perkutane Strahlentherapie

Tabelle 4: Literaturvergleich der verschiedenen interstitiellen Therapieverfahren

Als unsere Arbeitsgruppe 1992 an der Charite mit der HDR-Brachytherapie begann, lagen noch keine einheitlichen Dosiskriterien für diese Therapieform vor. Erst Borghede und Hedelin (6) wiesen 1997 auf die dosisbezogene Toxizität der HDR-Brachytherapie hin.

Betrachtet man andere HDR Brachytherapie-Arbeitsgruppen, betrug die Grad 3-4 Komplikationsrate bei Martinez et al. [7] 11,3 %. Galalae et al. (8) berichteten über Grad 3-4 Komplikationsrate von 8 % und 6,25 % Inkontinenz. Unsere Komplikationsraten waren sogar mit low dose rate (LDR) Brachtherapie-Arbeitsgruppen vergleichbar. Inkontinenz wird in der Literatur zwischen 1,5 and 3,8 % [3,5,7] angegeben. Talcott et al. (9) berichteten über Langzeitergebnisse (mediane Beobachtungszeit von 5,2 Jahren) der LDR Brachytherapie. Er fand, dass 40 % der Patienten über unwillkürlichen Urinverlust klagten. Bei Patienten, die eine zusätzliche äußere Strahlentherapie erhielten, stieg diese Zahl auf 55%. Wenn man Daten im Bereich der äußeren Strahlentherapie mit Dosen über 78 Gy. betrachtet, publizierten Boersma et al. (10) eine Inzidenz von späten Grad 2 und höhere Toxizität für den Gastrointestinal-Trakt in 2 Jahren von 14%. Die urologische Grad 3-4 Toxizität trat in einer Häufigkeit von 8% auf. Hanks et al. (11) berichtete über eine urologische Grad 3-4 Toxizität von 6%. Die RTOG Studien 75-06 und 77-06, die sich mit Langzeitergebnissen der externen Standard-Strahlentherapie mit Dosen unter 78 Gy befassten, zeigten eine urologische Grad 3-4 Toxizität in 7.7% der Patienten (12). Die Inzidenz der Darmkomplikationen über Grad 3 Toxizität lag bei 3.3%. 0.6% der Patienten erlitten einen Darmverschluss oder eine Darmperforation.

Unsere Arbeitsgruppe der HDR-Brachytherapie (Iridium 192 Afterloading und 3D konformale Strahlentherapie) konnte einen signifikanten PSA-Abfall von 11.8 ng/ml bis auf 0.1 ng/ml 10 Jahren ermitteln. Das 5-Jahres-Gesamt-Überleben betrug 87 % und das Krankheitsspezifische Überleben 94 % [E4]. Kovacs et al. berichteten bereits 1996 (13) über eine lokale Tumorkontrolle von 89 % bei T1-T2 Prostatakarzinomen und 85 % für T3

Tumoren innerhalb von 10 Jahren. In dieser Publikation wurden jedoch nicht die heute anerkannten Kriterien der lokalen Tumorkontrolle berücksichtigt, so dass diese Ergebnisse mit den anderen Gruppen nicht vergleichbar waren. Im Jahr 2002 hat diese Arbeitsgruppe aus Kiel Daten publiziert, die den internationalen Kriterien entsprechen (8). In einer medianen Beobachtungszeit von 8 Jahren betrug das krankheitsspezifische Überleben 83% und das progressionfreie Überleben betrug 73%. Die Definition der Progression wurde nach den ASTRO Kriterien festgelegt.

Wir konnten gleich anderen Arbeitsgruppen bestätigen, dass der Ausgangs-PSA-Wert als wichtiger Prognosefaktor angesehen werden muß (14-16).

Die weitere Entwicklung der Strahlenquellen eröffnete unterschiedliche Möglichkeiten der interstitiellen Therapie. Die low dose rate Strahlenquellen (< 2 Gy/Stunde) wie Jod 125 und/oder Palladium 103, erlauben eine ausreichende Tumorkontrolle für kleine Tumoren mit guter Differenzierung (2, 14, 17). Diese Strahlenquellen haben jedoch die Erwartungen bei Tumoren mit Kapseldurchbruch oder schlechter Tumordifferenzierung nicht erfüllt (2, 14, 17). Gold 198 und Iridium 192 eignen sich dagegen als Strahler mit höher Energie besser für diese Risikopatientengruppe (18, 19). Mit Gold 198 konnte bei T3-Tumoren ein 5-Jahres-Überleben von 76% ermittelt werden (18).

Analysiert man die aktuelle Literatur zur HDR-Brachytherapie, so fällt auf, dass nur in unserem Patientengut eine sehr hohe Anzahl von T3-Karzinomen vorkommen und zwar mit vergleichbar guten onkologischen Ergebnissen (E2, 7,8].

Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren wie Kapselpenetration, hohen Ausgangs-PSA-Werten oder schlecht differenzierten Karzinomen stellen eine Herausforderung für eine optimale und effektive Therapie dar. Im Bereich der Strahlentherapie werden diese Probleme durch Dosisescalation (20-23) oder neoadjuvante antiandrogene Therapie angegangen (24-26). Die Kritik gegenüber der neoadjuvanten hormonellen Therapie-strategie vor

Strahlentherapie konzentriert sich darauf, dass Vergleichsuntersuchungen bei Patienten mit denselben Risikofaktoren noch ausstehen, die eine alleinige antiandrogene Therapie erhalten.

Die Kombination von hochdosierter Strahlentherapie und antiandrogener Therapie konnte eine zusätzliche Verbesserung der Tumorkontrolle bisher nicht zeigen [27-29].

Daher haben wir nach weiteren Möglichkeiten der Dosisescalation mit Reduktion der Strahlennebenwirkungen bei Vermeidung einer zusätzlichen Hormontherapie gesucht.

Die Hyperthermie verstärkt bekanntermaßen die Wirkung der Strahlentherapie durch synergistische Effekte. Faktoren wie schlechte Blutperfusion, Azidose und reduzierter Zellmetabolismus, die den Effekt der Strahlentherapie negativ beeinflussen, werden durch die Hyperthermie behoben (30). Ryu et al. (31) and Mittelberg et al. (32) haben über Radiosensibilisierung und Synergismus zwischen Hyperthermie und Strahlentherapie berichtet. Peschke et al. fanden bei drei verschiedenen ( anaplastischen, mittelgradig differenzierten und gut differenzierten) Dunning Ratten-Prostatakarzinom-Zell-Linien (R3327), dass eine lokale intratumorale Hyperthermie das Wachstum der beiden differenzierten Zelllinien hemmt. Der anaplastische Tumor konnte dabei nicht beeinflusst werden. Kombinierte man die Hyperthermie mit einer Strahlentherapie, wurde die Schädigung auch der anaplastischen Zelllinie deutlich erhöht. Daraufhin wurden Dosis-, Sequenz- und Frequenz-Versuche vorgenommen. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Hyperthermie kurz vor einer niedrig dosierten Strahlentherapie die maximale Sensibilisierung bewirkte (33-35).

Li et al. berichteten anhand eines Modells mit PC-3 Prostatakarzinomzellen, dass Hyperthermie eine Apoptosis induzieren kann und daher in der Therapie des Prostatakarzinoms eine Rolle spielen könnte (36).

Bis jetzt sind verschiedene Applikationsformen für Hyperthermie publiziert worden. Die Thermoradiotherapie wird seit den 70er Jahren in klinischen Studien untersucht. Die Prostata

ist aufgrund der guten Durchblutung im kleinen Becken ein Organ, welches schwer erwärmt werden kann.

Anscher et al. (37) berichteten über 3-Jahres-krankheitsfreies-Überleben von 25% bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom im klinischen Stadium T3-T4, mittlerem PSA Wert von 69 ng/ml und Gleason scores von 7-9. Als Therapieform wurde eine externe Strahlentherapie von 44-46 Gy mit regionaler Hyperthermie von über 42°C kombiniert. Das wesentliche Problem bestand darin, eine stabile Temperatur innerhalb der Prostata zu erreichen. Die Lösung dieses Problems wurde in der interstitiellen Applikationsform der Hyperthermie gesehen.

Anfang der 90er Jahre wurde ein transrektale Ultraschallinstrument für die Prostata-Hyperthermie entwickelt (38, 40). Fosmire et al. führten mit diesem Gerät eine Phase I Studie durch, wobei die transrektale Hyperthermie mit einer äußeren Strahlentherapie kombiniert wurde (40). Es kam eine konventionelle Strahlentherapie für die Prostata und das periprostatische Gewebe zur Anwendung, mit einer 4-Felder-Technik und 1.8-2 Gy fraktionierter täglicher Dosis 5 mal/Woche bei einer Gesamt-Dosis von 67-70 Gy. Die Phase II Studie wurde von Hurwitz et al. durchgeführt (41, 42). Es existieren über diese Studien keine onkologischen Daten. Algan et al. (43) berichteten im Jahr 2000 über keine zusätzlichen Langzeit-Nebenwirkungen bei Anwendung dieser Technik an 26 Patienten mit einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom im Stadium T3 oder mit nur lymphogen metastasiertem Prostatakarzinom. Die initialen PSA-Werte lagen zwischen 6 und 104 ng/ml mit einem medianen Wert von 29 ng/ml. Die thermische Zielstellung in der ersten oder zweiten der beiden Therapiesitzungen bestand darin, eine Temperatur über 42,5°C zu erreichen und diese für eine halbe Stunde konstant zu halten. Das krankheitsfreie Überleben betrug 39 % innerhalb von 71 Monaten.

Eine andere Applikationsform interstitieller Hyperthermie nennt sich multielectrode current source (MECS). Mit regionalen Radiofrequenzsystemen konnte man nur niedrige intratumorale Temperaturen erreichen (44). MECS benutzt jedoch segmentale Radiofrequenz Elektroden. Jede individuelle Elektrode kontrolliert die lokal gemessene Temperatur (44-46). Prionas et al. berichteten 1994 über eine Phase I Studie mit dieser Technik. 36 Patienten wurden zwischen 1987 und 1992 mit der Radiofrequenz-Hyperthermie und Iridium 192 Brachytherapie kombiniert behandelt (47). Eine mit 50 Gy dosierte externe Strahlentherapie über 5 Wochen wurde mit einer Iridium 192 Brachytherapie komplettiert. Kurz vor und nach der Brachytherapie erfolgten 2 Sitzungen Hyperthermie über eine Zeit von 45 Minuten. Diese Therapie wurde gut toleriert.

Van Pulpen et al. (48) behandelten von Juli 99 bis Januar 2001 12 Patienten mit einem Prostatakarzinom im Stadium T3NxM0 im Rahmen einer Phase I Studie mit MECS induzierter interstitieller Hyperthermie. Eine konformale Drei-Felder-Strahlentherapie mit der Gesamtdosis von 70 Gy (fraktioniert 2 Gy täglich) wurde zusätzlich auf die Prostata und Samenblasen appliziert. Die gemessene Durchschnittstemperatur betrug intraprostatisch 44,3°C, die Temperaturen in Blase und Rektum blieben unter 40°C. Diese Thermoradiotherapie wurde gut toleriert, und es kam während der Therapie zu keinem akuten Ereignis.

Mehr als eine Grad II urogenitale, rektale oder sexuelle Toxizität nach RTOG wurde nicht beobachtet. Onkologische Daten dieser Studien stehen noch aus. (47, 48).

Eine andere Methode, um Hyperthermie interstitiell zu erzeugen, sind selbstregulierende Thermosteeds. Diese Seeds werden einem oszillierenden magnetischen Feld ausgesetzt. Der dadurch induzierte Stromfluß in den Seeds führt durch den elektrischen Widerstand zur Erwärmung. Diese Seeds sind so konstruiert, dass die temperaturabhängigen magnetischen Eigenschaften der verwendeten Metalllegierung zu einer selbstbegrenzenden Thermoregulation



führen. Der Ferromagnetismus basiert auf der quantenmechanischen Natur der inneren Elektronen eines Materials, mit der Ausbildung eines magnetischen Dipolmomentes.

Diese Materialeigenschaften existieren jedoch nur unterhalb einer bestimmten Temperatur. Die Temperatur, bei der ein Material sein magnetisches Dipolmoment verliert, wird als Curie - Temperatur bezeichnet. Oberhalb dieser Temperatur verhält sich das Material paramagnetisch. Wird ein ferromagnetisches Material einem von außen angelegten Feld ausgesetzt, führt dies zur Ausrichtung der atomaren Dipolmomente. Bringt man das von außen angelegte Feld zum Schwingen, dann entsteht Wärme. Das ferromagnetische Material erwärmt sich, bis es nach Erreichen der Curie - Temperatur seine magnetischen Eigenschaften verliert. Durch die Wahl einer geeigneten Legierung mit bekannter Curie - Temperatur ist es möglich, ein sich selbst regulierendes System zu entwickeln, das sich bis zu einer bestimmten Temperatur erwärmt. Nach Implantation von Metall - Seeds aus einer bestimmten Legierung läßt sich ein Gewebe durch die Anlage eines oszillierenden magnetischen Feldes auf eine bestimmte, definierte Temperatur erwärmen. Durch die Wahl von Material, Größe und Orientierung der verwendeten Implantate sowie Stärke und Frequenz des magnetischen Feldes vermag sich die Wärmeverteilung im Gewebe in nahezu beliebiger Weise der Topographie des Organs anzupassen. Somit kann man je nach Wahl des Materials eine Hyperthermie oder Thermoablation erreichen (49-51).

Mehrere Forscher haben sich mit diesen Voraussetzungen an Tiermodellen für die Prostata beschäftigt [54-56]. Unsere Arbeitsgruppe hat mehrere Legierungen untersucht, um eine optimale Biokompatibilität zu ermitteln. Kobalt-Palladium war die Legierung mit den besten Eigenschaften. (51, 55, 56). Andere Arbeitsgruppen haben Thermosteeds aus Palladium-Nickel und Eisenkern-Metallhülle benutzt (57, 58).

Unsere Phase I Studie zeigte eine gute Patiententoleranz. Wir konnten die biologische Sicherheit und das Erreichen der gewünschten Temperaturen ohne Nachweis von Komplikationen beschreiben (59).

In der Phase II Studie ist es in unserer Patientengruppe während und nach der Therapie zu keinem Seed-Verlust gekommen. Der Grund dafür ist, dass diese Seeds größer sind als rein radioaktive Seeds. Wir konnten intraprostatiche Temperaturen bis 48 °C messen, die auch während der Therapie konstant blieben. Die Temperaturen im Rektum und in der Harnröhre lagen unter 38°C [E3, E5]. Es kam zu keiner akuten Komplikation. Die Hyperthermie-Sitzungen wurden nur einmal bei einem Patienten wegen Schmerzen in der Harnröhre unterbrochen. Die Schmerzen waren durch ein Thermosteeds ausgelöst worden, das zu harnröhrennah platziert war. Dieser Patient erhielt nach zwei Sitzungen keine weitere Hyperthermie. Die Dosis der noch erforderlichen externen Strahlentherapie musste angepasst werden, um eine adäquate gesamte Strahlendosis zu erreichen. Ein weiterer Patient, lehnte nach 3 Therapien weitere Hyperthermie-Sitzungen ab. In Zusammenarbeit mit dem Medizinischen Biometrischen Institut der Charité (Dipl. stat. Tania Schink, Leiter: Prof. Dr. Klaus Dieter Wernecke) wurden Teilergebnisse der Thermoradiotherapie mit der kombinierten Strahlentherapie verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Thermoradiotherapie es zu einem steilen PSA-Wert Abfall innerhalb von drei Monaten führte, der mit dem PSA-Wert Abfall einer Hochdosis-Therapie wie das Afterloading-Verfahren vergleichbar war (Abbildung 15). Auch beim progressionsfreien Überleben, ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen (Abbildung 16). Diese Ergebnisse wurden auf dem 20. Europäischen Urologen Kongress in 2005 vorgestellt [E8].

Der Nachteil beim Vergleich beider Methoden bestand vor allem darin, dass die Daten retrospektiv erhoben wurden und die Patientengruppen unterschiedlich groß waren. Deshalb haben wir eine match-pair Analyse durchgeführt, wobei Patienten gepaart analysiert wurden,

die im gleichen Zeitraum das gleiche Alter und gleiche onkologischen Kriterien aufwiesen. Zu diesem Zeitpunkt ließen sich ebenfalls keine Unterschiede im PSA-Wert Verlauf oder progressionsfreien Überleben nachweisen.

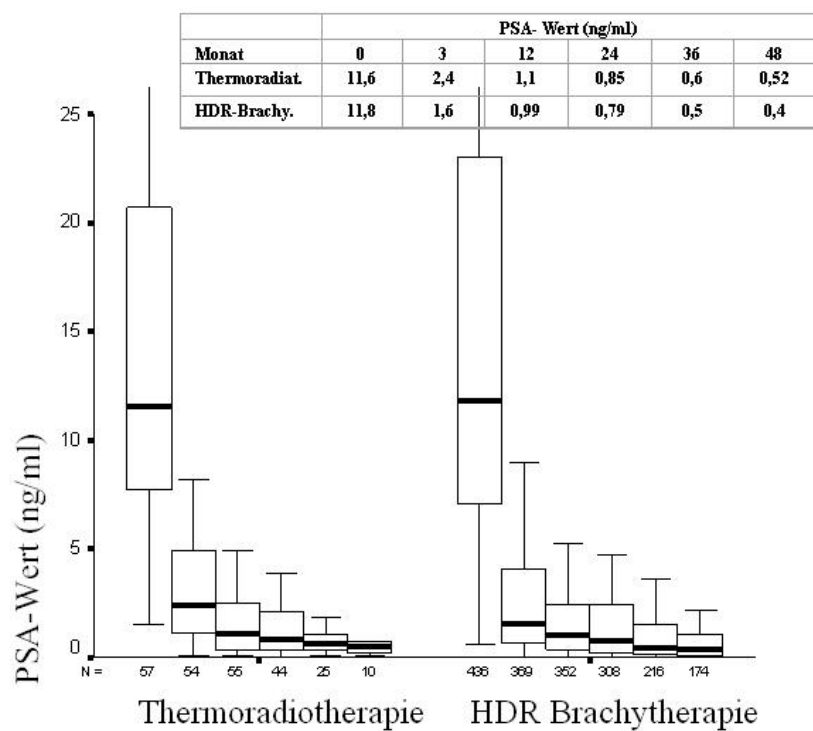


Abbildung 15: PSA-Wert Vergleich zwischen Thermoradiotherapie und HDR-Brachytherapie

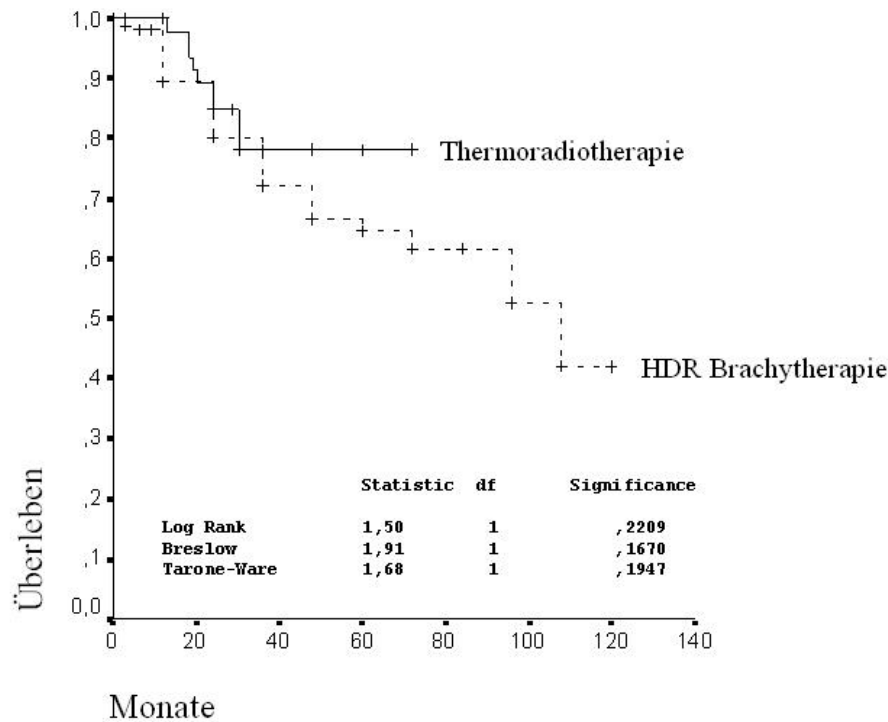


Abbildung 16: Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen HDR-Brachytherapie und Thermoradiotherapie an der Charité

Bei Patienten mit Thermoradiotherapie sind im Gegensatz zur HDR-Brachytherapie keine schwerwiegende Nebenwirkungen nach RTOG aufgetreten.

Die zunehmende Erfahrung mit der HDR Brachytherapie erlaubte patientengebundene Risikoprofile für mögliche Komplikationen zu erstellen. Dadurch wurde die akzeptierte maximale Dosisbelastung für Harnröhre und Rektum definiert. Patienten mit vorausgegangenem transurethralen Eingriffen oder solche, bei denen im Verlauf ein transurethraler Eingriff zu erwarten war, wurden von hochdosierten Strahlentherapie-Schemata ausgeschlossen. Diese Erfahrungen gingen in die Ein- und Ausschlußkriterien für andere geplante Therapieformen ein, insbesondere für die Thermoradiotherapie.

Es sind Langzeitbeobachtungen erforderlich, um die Langzeittoxizität und das PSA-Wert – Verhalten einzuschätzen und das progressionsfreie Überleben zu ermitteln. Zur Fragestellung

dieses Vorhabens wurde in der Klinik für Urologie eine Phase III Studie initiiert, bei der in einer zweiarmigen, prospektiv - randomisierten Studie untersucht werden sollte, ob die interstitielle Thermotherapie in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie gegenüber der kombinierten (interstitiellen und perkutanen) Strahlentherapie bezüglich der lokalen Tumorkontrolle eine bessere Behandlungsmaßnahme hinsichtlich der Komplikationen und des onkologischen Resultate darstellt.

Die ermutigenden Ergebnisse der Thermoradiotherapie haben die Entwicklung anderer interstitieller thermaler Verfahren zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms nahe gelegt. Eine neue innovative Thermotherapie-Methode stellt die Magnetflüssigkeits-Hyperthermie mit Nanopartikel-Technologie dar. Die Magnetflüssigkeits-Hyperthermie wurde von der MagForce Applications GmbH auf der Basis diverser Forschungsprojekte unter der Leitung von Dr. A. Jordan an der Klinik für Strahlenheilkunde am Campus Virchow-Klinikum der Charité (Direktor: Prof. Dr. Dr. R. Felix), dem Centrum für Biomedizinische Nanotechnologie (CBN, Managing Director: Dr. A. Jordan) und dem Institut für Neue Materialien GmbH (INM, Direktor: Prof. Dr. H. Schmidt) entwickelt. Dabei handelt es sich um magnetische Nanopartikel, die in wässriger Flüssigkeit suspendiert und direkt in das zu erhaltende Organ mit speziellen Techniken infiltriert werden. Nach Anlegen eines magnetischen Wechselfeldes nehmen diese kleinsten Eisenoxidteilchen die Energie auf und geben sie in Form von Wärme an das umgebende Gewebe ab. Die Energieaufnahme und anschließende Erhitzung ist dabei wegen der hohen Anzahl der Nanopartikel pro Volumen und der sich daraus ergebenden enormen Oberfläche ungleich höher als es mit bisher bekannten Methoden möglich war [K3].

Die ersten tierexperimentellen Daten für das Prostatakarzinom wurden durch unsere Arbeitsgruppe erhoben [K4].

## 5.1. Eigenarbeiten

**Artikel E2:** Deger S, Boehmer D, Turk 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 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 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

**Artikel E7: Promotionsarbeit** Deger S. Promotionsarbeit an der Medizinischen Fakultät der Humboldt Universität zu Berlin „Stellenwert der interstitiellen Bestrahlung bei der kurativen Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms“ 1998 (**nicht in Habilitationsschrift enthalten**)

**Artikel E8:** A retrospective analysis of two dose escalation regimen : thermoradiotherapy using thermoseeds- vs. HDR-Brachytherapy. The Charité experience. Eur Urol 2005; 4: Abstract 159 (**nicht in Habilitationsschrift enthalten**)

**K3:** Jordan A, Scholz R, Maier-Hauff K, Johannsen M, Wust P, Nadobny J, Schirra H, Schmidt H, **Deger S**, Loening S, Lanksch W, Felix R. Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia. J Magn Magn Mater 2001; 225: 118-126

**K4:** Johannsen M, Jordan A, Scholz R, Koch M, Lein M, **Deger S**, Roigas J, Jung K, Loening SA. Evaluation of magnetic fluid hyperthermia in a standard rat model of prostate cancer. J Endourol. 2004; 18: 495-500

## 5.2. Fremdliteratur

1. Schellhammer, PF, Jordan GH, El – Mahdi, AM. Pelvic complications after interstitial and external beam radiation of urologic and gynecologic malignancy. *World J Surg* 1986; 10: 259
2. Weyrich TP, Kandzari S, Jain PR. Iodine 125 seed implants for prostatic carcinoma. *Urology* 1993; 41: 122-126
3. Kaye, K. W., Olson, D. J., Payne, J. T.: Detailed preliminary analysis of iodine 125 implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach. *J Urol* 1995, 153: 1020
4. Radge H, Blasko CB, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester J, Hoak DC, Cavanagh W Landin K. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: results at 7- and 8-year follow-up. *Sem Surg Oncol* 1997; 13: 438-443
5. Zeitlin, J., Sherman, J., Raboy, A., Lederman, G. and Albert, P.: High dose combination radiotherapy for localized prostate cancer. *J Urol* 1998; 160: 91
6. Borghede G, Hedelin H. Radiotherapy of localised prostate cancer. Analysis of late treatment complications. A prospective study. *Radiother Oncol* 1997; 43: 139-146
7. Martinez A, Gonzalez J, Spencer W, Gustafson G, Kestin L, Kearney D, Vicini F. Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors. *J Urol* 2003; 169: 974-980
8. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P, Kimmig B. Long term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high dose rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52: 81-90

9. Talcott JA, Clark JA, PC Stark, SP Mitchell. Long term treatment related complications of brachytherapy for early prostate cancer: a survey of patients previously treated. *J Urol* 2001; 166: 494-499
10. Boersma LJ, von den Brink N, Bruce AM, et al. Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high dose (70–78 Gy) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:83–92
11. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: Five-year outcomes, treatment optimization and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:501–510
12. Lowton CA, Won M, Pilepich MU, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: Analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:935–939
13. Kovacs G, Wirth B, Bertermann H. Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy at node negative prostate cancer patients- an intermediate analysis after 10 years experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 198
14. Radge H, Blasko CB, Grimm PD. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: results at 7- and 8-year follow-up. *Sem Surg Oncol* 1997; 13: 438-443
15. Hanks GE., Hanlon AL, Schultheiss TE et al: Conformal external beam treatment of prostate cancer. *Urology* 1997; 50: 87-92
16. Perez CA, Hanks GE, Leibel SA. Localized cancer of the prostate. Review of management with external beam radiation therapy. *Cancer* 1993; 72: 3156-3173
17. Kuban DA, El-Mahdi AM, Schellhammer P: I-125 interstitial implantation for prostate cancer, what have we learned 10 years after ? *Cancer* 1989; 63: 2415-2420



18. Loening SA: Gold seed implantation in prostate brachytherapy. *Sem Surg Oncol* 1997; 13: 419-424
19. Butler BE, Scardino PT, Teh BS. The Baylor college of medicine experience with gold seed implantation. *Sem Surg Oncol* 1997; 13: 406-418
20. Lyons JA, Kupelian PA, Mohan DS, Reddy CA, Klein EA. Importance of high radiation doses (72 Gy or greater) in the treatment of Stage T1-T3 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2000; 55: 85-90
21. Kupelian PA, Mohan DS, Lyons JA, Klein EA, Reddy CA. Higher than standard radiation doses (72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2000; 46: 567–574
22. Martinez AA, Kestin LL, Stromberg JS, Gonzales JA, Wallece MRN, Gustafson GS, Edmudson GK, Spencer W, Vicini F. Interim report of image-guided conformal HDR brachytherapy for patients with prostate cancer- the William Beaumont Phase II dose-escalating trial. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys.* 2000; 47: 343–352  
Martinez AA, Stromberg JS, Edmundson GK, Gustafson GS, Brabbins DS, Chen PY, Vicini FA. Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2869-2880  
D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, Dugal R, Hurwitz M, Kaplan I, Beard CJ, Renshaw AA, Kantoff PW. Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000; 284:1280-1283
25. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group. Protocol 85-31. *J Clin Oncol.* 1997;15:1013-1021

26. Bolla M, Colette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirinoff RO. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer. *Lancet* 2002; 360: 103-108
27. Kupelian PA, Mohan DS, and Lyons JA, et al: Higher than standard radiation doses (72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*2000; 46: 567–574
28. Martinez A, Galalae R, Gonzalez J, Mitchell C, Gustafson G, Kovacs G. No apparent benefit at 5 years from a course of neoadjuvant/concurrent androgen deprivation for patients with prostate cancer treated with a high total radiation dose. *J Urol.* 2003;170:2296-301.
29. Galalae RM, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, Eulau S, Gustafson G, Gribble M, Kovacs G. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 ;58:1048-55.
30. Seegenschmiedt MH. Interstitiale Thermoradiotherapie. *Onkologie* 1996; 1: 87 – 94
31. 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
32. 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
33. Peschke P, Hahn EW, Wenz F, Lohr F, Braunschweig F, Wolber G, Zuna I, Wannemacher M. Differential sensitivity of three sublines of the rat Dunning

- prostate tumor system R3327 to radiation and/or local tumor hyperthermia. *Radiat Res* 1998;150:190-194
34. Peschke P, Klein V, Wolber G, Friedrich E, Hahn EW. Morphometric analysis of bromodeoxyuridine distribution and cell density in the rat Dunning prostate tumor R3327-AT1 following treatment with radiation and/or hyperthermia. *Histol Histopathol* 1999;14:461-469
35. Peschke P, Hahn EW, Wolber G, Hildenbrand D, Zuna I. Interstitial radiation and hyperthermia in the Dunning R3327 prostate tumour model: therapeutic efficacy depends on radiation dose-rate, sequence and frequency of heating. *Int J Radiat Biol* 1996;70:609-616
36. Li WX, Franklin WA. Radiation- and heat-induced apoptosis in PC-3 prostate cancer cells. *Radiat Res* 1998;150:190-194.
37. Anscher MS, Samulski TV, Dodge R, Prosnitz LR, Dewhirst MW. Combined external beam irradiation and external regional hyperthermia for locally advanced adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1059-1065
38. Diederich CJ, Hynynen K. The development of intracavitary ultrasonic applicators for hyperthermia: a design and experimental study. *Med Phys* 1990;17:626-634
39. Hynynen K. Ultrasound heating technology. *Thermo-Radiotherapy and Thermo-Chemotherapy*, Vol 1. Editors: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC (Berlin: Springer-Verlag) 1995, p. 253.
40. Fosmire H, Hynynen K, Drach GW, Stea B, Swift P, Cassady JR. Feasibility and toxicity of transrectal ultrasound hyperthermia in the treatment of locally advanced adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26(2):253-259
41. Hurwitz MD, Kaplan ID, Svensson GK, Hynynen K, Hansen MS. Feasibility and patient tolerance of a novel transrectal ultrasound hyperthermia system for treatment of prostate cancer. *Int J Hyperthermia* 2001;17:31-37
42. Hurwitz MD, Kaplan ID, Hansen JL, Prokopios-Davos S, Topulos GP, Wishnow K, Manola J, Bornstein BA, Hynynen K Association of rectal toxicity with thermal dose

- parameters in treatment of locally advanced prostate cancer with radiation and hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:913-918
43. Algan Ö, Fosmire H, Hynynen K, Dalkin B, Cui H, Drach G, Stea B, Cassady JR. External beam radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate carcinoma. Results of long term follow up. *Cancer* 2000;89: 399-403
  44. Raaymakers BW, Van Vulpen M, Lagendijk JJ, De Leeuw AA, Crezee J, Battermann JJ. Determination and validation of the actual 3D temperature distribution during interstitial hyperthermia of prostate carcinoma. *Phys Med Biol* 2001;46:3115–3131.
  45. Lagendijk JJW, Visser AG, Kaatee RSPJ, *et al.* Interstitial hyperthermia and treatment planning: The 27 MHz multi-electrode current source method. *Activity Special Rep* 1995;6: 83–90.
  46. van der Koijk JF, Crezee J, Kotte ANTJ *et al.* The influence of vasculature on temperature distributions in MECS interstitial hyperthermia: Importance of longitudinal control. *Int J Hypertherm* 1997;13:365–385.
  47. Prionas SD, Kapp DS, Goffinet DR, Ben-Yosef R, Fessenden P, Bagshaw MA. Thermometry of interstitial hyperthermia given as an adjuvant to brachytherapy for the treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:151-62
  48. van Vulpen M, Raaymakers BW, Lagendijk JJ, Crezee J, de Leeuw AA, van Moorselaar JR, Ligtvoet CM, Battermann JJ. Three-dimensional controlled interstitial hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced prostate carcinoma--a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:116-26
  49. 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 -Berlin1995; 221 – 240.
  50. Case JA, Tucker RD, Park JB. Defining the heating characteristics of ferromagnetic implants using calorimetry. *J Biomed Mater Res* 2000; 53: 791-798
  51. Le UT, Tucker RD, Park JB. The effects of localized cold work on the heating characteristics of thermal therapy implants. *J Biomed Mater Res* 2002;63:24-30
  52. Tompkins DT, Vanderby R, Klein SA, Beckman WA, Steeves RA, Frye DM, Paliwal BR. Temperature-dependent versus constant-rate blood perfusion modelling in

- ferromagnetic thermoseed hyperthermia: results with a model of the human prostate. *Int J Hyperthermia* 1994;10: 517-536
53. Tompkins DT, Vanderby R, Klein SA, Beckman WA, Steeves RA, Paliwal BR. The use of generalized cell-survival data in a physiologically based objective function for hyperthermia treatment planning: a sensitivity study with a simple tissue model implanted with an array of ferromagnetic thermoseeds. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 929-943
54. 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
55. 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
56. 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.
57. Meijer JG, van Wieringen N, Koedooder C, Nieuwenhuys GJ, van Dijk JD. The development of PdNi thermoseeds for interstitial hyperthermia. *Med Phys* 1995; 22:101-104
58. Cetas TC, Gross EJ, Contractor Y. A ferrite core/metallic sheath thermoseed for interstitial thermal therapies. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998;45: 68-77
59. 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