

Erik Winter
Dr. med.

Analyse der Effektivität und Toxizität der intensitätsmodulierten Radiotherapie der Prostata und pelvinen Lymphabflusswege bei Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom und erhöhtem Risiko eines Lymphknotenbefalls

Fach/Einrichtung: Radiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Klaus Herfarth

Die primärtherapeutische Radiotherapie des Prostatakarzinoms des mittleren oder hohen Risikoprofils und gleichzeitig erhöhtem Lymphknotenbefallrisiko nach Roach-Formel mit zusätzlicher pelviner Lymphabflusswegbestrahlung und neoadjuvanter Hormontherapie ist bis zum heutigen Tage ein kontrovers diskutiertes Thema. Im Fokus der durchgeführten Studien stand neben der möglichen Überlebenszeitverlängerung die auftretende Toxizität durch die erweiterte Bestrahlung. Roach et al. und Pommier et al. konnten zu diesem Thema in ihren groß angelegten Studien teilweise nachweisen, dass eine bessere Kontrolle der Tumorerkrankung besonders im kurzen Verlauf nach Therapie möglich ist. Erkauft wurde dieser Vorteil mit erhöhten Toxizitätsraten und -häufigkeiten unter und nach Therapie. Aktuell stehen neue Bestrahlungstechniken wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie zur Verfügung, so dass eine erneute Evaluation der pelvinen Lymphabflussbestrahlung mit gleichzeitiger Dosisescalation sinnvoll erscheint. Entsprechend dem aktuellen Studienprotokoll sah die Behandlung eine mindestens zweimonatige neoadjuvante Hormontherapie mit anschließender Weiterführung über 2-3 Jahre vor, wobei eine Bestrahlung der Prostata und des pelvinen Lymphabflusses mit jeweils 76,5 Gy bzw. 51,0 Gy in IMRT-Technik erfolgte. Die spezifischen Studienendpunkte umfassten die aufgetretene Akut- und Spättoxizität mit Schwerpunkt des Gastrointestinal- und Urogenitalsystems sowie das Gesamtüberleben und das biochemisch rezidivfreie Überleben innerhalb der ersten fünf Jahre nach Therapie. Zusätzlich sollte eine Subgruppenanalyse den Einfluss von Hormontherapiedauer, Patientenalter und Prognosefaktoren untersuchen. Sekundär wurde die Lebensqualität einmalig am Ende des Beobachtungszeitraums mit den Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-PR25 der EORTC erfasst.

Die erhobenen Daten konnten schließlich zeigen, dass die Gesamtüberlebensrate und biochemisch rezidivfreie Überlebensrate nach 5 Jahren mit 94,1% und 86,7% über denen von vergleichbaren Studien mit älterer Bestrahlungstechnik und kürzerer Dauer der antihormonellen Therapie wie etwa Lawton et al. oder GETUG-01 lagen. Ursächlich scheinen die Dosisescalation und die längere hormonelle Therapie zu sein. Der positive Effekt der Dosisescalation konnte jedoch im Vergleich mit weiteren Studien mit vergleichbarer Technik und Hormonbehandlung nicht nachgewiesen werden. Jedoch könnte insbesondere das eigenmächtige, oft frühzeitige Absetzen der medikamentösen Therapie den möglichen Benefit der aktuellen Dosisescalation negativ beeinflusst haben. Im Umkehrschluss wäre ebenso denkbar, dass die erhöhte Gesamtdosis die gleichzeitig kürzere Dauer der Hormontherapie kompensierte. Erfreulicherweise konnten gleichzeitig keine erhöhten Toxizitätsraten beobachtet werden. Vielmehr zeigte sich oftmals eine lediglich passagere gastrointestinale und urogenitale Toxizität direkt im Anschluss an die Bestrahlung, wohingegen eine deutliche Besserung fast aller Symptomkomplexe im Verlauf nachgewiesen werden konnte. Lediglich

die Anzahl der Lymphödeme stieg im Laufe der Beobachtung auf bis zu 14%, wobei die Ätiologie unklar blieb. Am häufigsten litten Patienten während und nach der Kombinationstherapie unter Libido- (max. 89%) und Potenzproblemen (max. 95%). Eine klare Trennung der Ursachen hinsichtlich Bestrahlung und antihormoneller Therapie oder aber anderer Komorbiditäten war bei fehlenden Kontrollgruppen und einer obligaten Kombination nicht endgültig möglich. Insbesondere die Störung der Sexualfunktion, aber auch die Harninkontinenzrate, die teilweise bei 25% lag, schränkten die Lebensqualität der Patienten ein. Trotzdem konnten die errechneten Punktwerte von 68,2 bzw. 67,4 der Patientengruppen im globalen Gesundheitsstatus des QLQ-C30-Fragebogens im Vergleich zur Baseline der EORTC eine gute Verträglichkeit der Therapie belegen. Einzig erhöht war die Einschätzung der Fatigue-Symptomatik, die als Teil der typischen Strahlennebenwirkungen mit Punktwerten von 29,8 bzw. 28,8 als häufigstes Symptom im Fragebogen angegeben wurde.

Die zum Abschluss durchgeführten Subgruppenanalysen hinsichtlich Dauer der Hormontherapie, des Patientenalters und der gängigen Prognosefaktoren gaben Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Dauer der Hormontherapie und der Regenerationszeit der Sexualfunktion, wobei das Patientenalter ein möglicher Kofaktor ist. Dagegen konnte kein Vorteil der längeren antihormonellen Therapie, des jüngeren Patientenalters oder der übrigen Prognosefaktoren bzgl. des biochemisch rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberlebens nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann nach der Betrachtung der Ergebnisse behauptet werden, dass die durchgeführte dosiseskalierte und intensitätsmodulierte Kombinationstherapie mit zusätzlicher pelviner Lymphabflussbestrahlung eine sichere primäre Therapieoption des Prostatakarzinoms ist. Der Vergleich mit Arbeiten eines ähnlichen Therapieansatzes aber älterer Bestrahlungstechniken oder geringerer Gesamtdosis konnte eine konstante, teils sogar bessere Verträglichkeit der angewandten Therapie zeigen. Die Therapie scheint zudem das Gesamtüberleben bei gleichzeitig tolerabler Toxizität zu verbessern, wobei der genaue Einfluss der Dauer der Hormontherapie und der Dosisescalation nicht geklärt werden konnte. Weiterführende Studien insbesondere eine erneute Datenauswertung im späteren Verlauf erscheint daher sinnvoll, da zum aktuellen Zeitpunkt viele Patientendaten zensiert in die Überlebensanalyse eingegangen sind und so die Aussagekraft der Auswertung einschränken. Zudem sollte die Studie vermehrt Wert auf die Einnahme der Hormontherapie legen, um einen möglichen Effekt der Dosisescalation bei gleicher medikamentöser Therapie belegen zu können.