

Susanne Schuster
Dr. med. dent.

Postoperative intensitätsmodulierte Radiotherapie der pelvinen Lymphabflusswege -Langzeitergebnisse der multizentrischen Phase II-Studie PLATIN 3

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

Eine postoperative Bestrahlung der Prostataloge nach Prostatektomie ist eine evidenzbasierte und potentiell kurative Therapieoption für Patienten mit lokal begrenztem und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, sowohl in der adjuvanten Situation bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko als auch als Salvagetherapie bei einem biochemischen Rezidiv. Ob Patienten mit einem hohen Risiko für einen Lymphknotenbefall bzw. mit pN1-Status von einer zusätzlichen Bestrahlung der Lymphabflusswege profitieren und welche Nebenwirkungsraten bei einer solchen Bestrahlung mit der modernen Technik, der intensitätsmodulierten Radiotherapie mit täglicher Image Guidance, zu erwarten sind, ist bislang nicht durch prospektiv-randomisierte Studien geklärt worden.

Die PLATIN-Studie wurde daher im Jahr 2009 als multizentrische, prospektive, mehrarmige, nicht-randomisierte Phase-II-Studie initiiert. In Arm 3, welcher Gegenstand der vorliegenden Dissertation ist, wurden 40 Patienten nach Prostatektomie und primär erhöhtem Lymphknotenbefallsrisiko und unzureichender Lymphadenektomie oder pN1-Status an der Prostataloge und den pelvinen Lymphabflusswegen entweder adjuvant oder bei Auftreten eines biochemischen Rezidivs bestrahlt. Zusätzlich erhielten die Patienten eine zweimonatige neoadjuvante Hormontherapie, welche während der Bestrahlung und für insgesamt zwei Jahre fortgeführt werden sollte. Als primäres Studienziel war die Sicherheit und Durchführbarkeit, gemessen an Toxizitäten größer oder gleich Grad 3 nach CTC AE v. 4.03 und Abbruch aus jedwedem Grund definiert worden. Von besonderem Interesse waren die Toxizitäten Diarrhö, Enteritis, Proktitis, Ödem und Zystitis. Sekundäres Studienziel war das biochemisch progressionsfreie Überleben und die Lebensqualität der Studienteilnehmer. Erfasst wurden zudem schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und weitere Beschwerden, wie Inkontinenz und erektile Dysfunktion, klassifiziert nach CTC AE v. 4.03. Nach Ablauf der geplanten Nachbeobachtungsphase von 24 Monaten hatte sich eine geringe Rate an akuten und späten gastrointestinalen und urogenitalen Toxizitäten gezeigt. Die vorliegende Arbeit hatte nun zum Ziel, die Raten später Toxizitäten und Beschwerden sowie von biochemischen und klinischen Rezidiven mit einem verlängerten medianen Follow-Up von 62 Monaten zu reevaluieren. Die Datenerhebung erfolgte anhand von Telefoninterviews mit standardisierten Fragebögen und dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität, der den Patienten zugeschickt wurde. Alle Patienten hatten bei Studieneinschluss einer telefonischen Kontaktierung auch nach Ablauf der Studienphase schriftlich zugestimmt. Das Kollektiv von 40 Patienten bei PLATIN 3 hatte ausschließlich ein hohes Risikoprofil nach D'Amico. Das mediane Alter lag zum Zeitpunkt der aktuellen Datenerhebung bei 73 Jahren. Es hatte insgesamt drei Dropouts gegeben, davon ein Studienabbruch während der Behandlung. Sieben Patienten waren in der Zwischenzeit verstorben. Somit konnten noch 30 Patienten in der aktuellen Erhebung telefonisch befragt werden, wobei 27 Patienten auch den zugesendeten Fragebogen beantworteten. Nach einem medianen Follow-up von gut 5 Jahren sind die Ergebnisse in Bezug auf Toxizitäten noch immer als gut verträglich zu bewerten. Es waren keinerlei Toxizitäten, die von besonderem Interesse waren, in der Intensität Grad 3 oder 4 hinzugekommen. Bei einem Patienten lag zum Untersuchungszeitpunkt eine gastrointestinale Toxizität, Enteritis Grad 2 (3,3%) und bei zweien (6,7%) eine Grad 1 Toxizität, jeweils Diarrhö und Proktitis, vor. Es lagen keine Toxizitäten von besonderem Interesse Grad 3 vor. Die kumulative 5-Jahres Inzidenz gastrointestinaler Toxizitäten lag bei 16,9%, 15,6% und 6,2% (jeweils Grad 1, 2 und 3). Die kumulative Inzidenz später Zystitis lag nach fünf Jahren bei 19,5% Grad 1 und bei 16,1% Grad 2. Zum Untersuchungszeitpunkt lag bei einem Patienten (3,3%) eine Zystitis Grad 2 vor. Urogenitale Toxizitäten, die ergän-

zend erfasst und nach CTC AE klassifiziert wurden, hatten überwiegend zugenommen. Zudem waren seit dem Follow-up bei Monat 24 drei schwere unerwünschte Ereignisse des Harntrakts Grad 3, bei denen eine Verbindung zur Studienbehandlung als wahrscheinlich gilt, aufgetreten. Die erhöhte Rate urogenitaler Nebenwirkungen und schwerer Zwischenfälle passt zu den Ergebnissen anderer Studien, die einerseits zeigten, dass urogenitale Beschwerden auch erst nach einem längeren Follow-up auftreten können, sowie dass sich späte urogenitale Toxizitäten durch die Anwendung intensitätsmodulierter Radiotherapie weniger stark reduzieren lassen, als die gastrointestinaler.

Die 5-Jahres biochemische Progressionsfreiheit und das 5-Jahres biochemisch progressionsfreie Überleben - sekundäres Studienziel - lagen jeweils bei 65% und 52%. Die Lebensqualität der Patienten, erhoben anhand der EORTC QLQ-C30 Fragebögen lag bei einem Mittelwert von 64,7 Punkten. Der Wert ist vergleichbar, aber etwas niedriger, als der Referenzwert für Prostatakarzinompatienten aller Stadien (68,4) und PCa-Patienten > 70 Jahre (67,4), er ist im Vergleich zu dem Wert nach 24 Monaten Follow-up etwas gesunken. Die erfasste Inzidenz der Toxizitäten und das biochemisch progressionsfreie Überleben liegen im Bereich vergleichbarer Studien.

Alleinstellungsmerkmal der aktuellen Untersuchung innerhalb der Literatur ist der prospektive Charakter zur Evaluation einer postoperativen Radiotherapie mit Ausdehnung auf die pelvinen Lymphabflusswege, sowie das lange Follow-up. Ein Vorteil dieser Behandlung lässt sich bisher nicht belegen. Auch die Langzeitauswertung der PLATIN 3 Studie konnte aber die gute Verträglichkeit einer zusätzlichen Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege in IMRT Technik bestätigen. Aufgrund der Hinweise auf einen Vorteil für das biochemisch progressionsfreie Überleben aus prospektiven Studien zu definitiver, sowie retrospektiven Studien zu postoperativer Radiotherapie der Lymphabflusswege wird diese in IMRT Technik bereits teilweise in den klinischen Alltag integriert. Es werden größere prospektive, kontrollierte, klinische Studien mit ausreichend langen Follow-ups benötigt, um zu belegen, ob ein Vorteil durch die postoperativer Radiotherapie der Lymphabflusswege in Bezug auf Rezidivfreiheit oder Gesamtüberleben bei einer niedrigen Nebenwirkungsrate, besonders auch durch die Anwendung bildgesteuerter intensitätsmodulierter Radiotherapie zu erreichen ist.