

Aus der

Universitätsklinik für Radioonkologie mit Poliklinik

**PET/CT-basierte Bestrahlung des oligometastasierten
Prostatakarzinoms nach radikaler Prostatektomie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Becker, Jessica**

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A.-C. Müller

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Rausch

Tag der Disputation: 22.02.2024

Widmung

Für meine Eltern in tiefer Dankbarkeit.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Einleitung	1
1.1 Das Prostatakarzinom	1
1.1.1 Stadieneinteilung	1
1.1.2 Oligometastasierung des Prostatakarzinoms	2
1.1.3 PSA-Wert und Rezidivdefinition/-diagnostik	4
1.2 Therapieoptionen bei Prostatakarzinom-Rezidiv	4
1.3 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	6
2 Material und Methoden	7
2.1 Studiendesign	7
2.2 PET/CT und Studientherapie	9
2.3 Retrospektive Datenerhebung	10
2.4 Datenauswertung und statistische Analyse	11
2.4.1 Variablen	11
2.4.2 Klinische Endpunkte	12
2.4.3 Toxizitäten	13
2.4.4 Statistische Analyse	13
3 Ergebnisse	14
3.1 Patientencharakteristik	14
3.1.1 Gesamtkollektiv	14
3.1.2 Charakteristik vor dem PET/CT	16
3.1.3 Ergebnisse der ersten PET/CT-basierten Bestrahlung (T3)	18
3.1.4 PSA-Werte	22
3.2 PET/CT-basierte Bestrahlungskonzepte	24
3.3 PSA-Kontrolle nach PET/CT-basierter Bestrahlung	26
3.3.1 Nach EORTC-Kriterien	26
3.3.2 Nach Phoenix-Kriterien	27
3.4 PSA-Verlauf	28

3.5	Klinische Endpunkte _____	30
3.5.1	Gesamtüberleben (OS) _____	31
3.5.2	Prostatakrebspezifisches Überleben (PCSS) _____	31
3.5.3	Metastasenfreies Überleben (DMFS) _____	32
3.5.4	Einfluss von Knochenmetastasen auf die klinischen Endpunkte _____	33
3.6	Bestrahlungsdosis und metastasenfreies Überleben _____	36
3.7	Vergleich von Cholin- und PSMA-PET/CT _____	37
3.8	Einflussfaktoren _____	38
3.9	Analyse der Toxizitäten _____	43
3.9.1	Akuttoxizitäten _____	43
3.9.2	Spättoxizitäten _____	44
3.10	Bestrahlungsdosis und Toxizitäten _____	45
4	Diskussion _____	48
4.1	Patientenkollektiv und Vergleich der Patienten mit und ohne Rezidiv nach MDT (T3) _____	48
4.2	Vergleich verschiedener Therapiestrategien anhand des Überlebens _____	49
4.2.1	RT _____	49
4.2.2	RT + ADT _____	52
4.3	Vergleich weiterer klinischer Endpunkte mit anderen lokalen Behandlungskonzepten _____	55
4.3.1	Metastasenfreies Überleben _____	55
4.3.2	Biochemisches Rezidiv _____	56
4.4	MDT-Studien und Oligometastasierung _____	60
4.5	Toxizitäten _____	64
4.5.1	Akuttoxizitäten _____	64
4.5.2	Spättoxizitäten _____	65
4.6	Vergleich mit einer multizentrischen Analyse deutschsprachiger Zentren (AG Stereotaxie der DEGRO) _____	67
4.7	Stellenwert des PET/CT _____	68
4.8	Einflussfaktoren auf das Überleben _____	69
4.8.1	Einfluss von Knochenmetastasen auf das klinische Überleben _____	70
4.8.2	Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben _____	70
4.9	Limitationen _____	72

5	Zusammenfassung	74
6	Literaturverzeichnis	76
7	Erklärung zum Eigenanteil	85
8	Veröffentlichungen	86
9	Anhang	87
9.1	TNM-Klassifikation	87
9.2	Gradeinteilung der Toxizitäten	88
9.3	Vergleich von Cholin- und PSMA-PET/CT	89
10	Danksagung	93

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Organigramm der Einschlusskriterien (ADT=Androgendeprivationstherapie, RT=Radiotherapie).....	8
Abbildung 2: Organigramm der analysierten Zeitpunkte	8
Abbildung 3: Vergleich des PSA-Wert zur Zeit des PET/CT bei Patienten ohne vs. mit Rezidiv nach MDT (T3) (PSA=Prostata-spezifisches Antigen).....	23
Abbildung 4: Vergleich des PSA-Wert vor der PET/CT-basierten Bestrahlung bei Patienten ohne vs. mit Rezidiv nach MDT (T3) (PSA=Prostata-spezifisches Antigen).....	23
Abbildung 5: Vergleich des PSA-Nadir nach PET/CT-basierter Bestrahlung bei Patienten ohne vs. mit Rezidiv nach MDT (T3) (PSA=Prostata-spezifisches Antigen).....	24
Abbildung 6: Biochemische Kontrolle nach EORTC-Kriterien	27
Abbildung 7: Biochemische Kontrolle nach Phoenix-Kriterien	28
Abbildung 8: Logarithmischer PSA-Verlauf (in ng/ml) zu den Zeitpunkten der initialen Diagnose (T0), postoperativ (PSA-Nadir nach RPE, T0), zur Zeit des PET/CT (T1) und nach der PET/CT-basierten Bestrahlung (PSA-Nadir, T2) (PSA=Prostata-spezifisches Antigen, RPE=Radikale Prostatektomie).....	29
Abbildung 9: Wasserfalldiagramm der prozentualen PSA-Veränderung nach der Bestrahlung pro Patient (PSA=Prostata-spezifisches Antigen)	30
Abbildung 10: Gesamtüberleben	31
Abbildung 11: Prostatakrebs-spezifisches Überleben	32
Abbildung 12: Metastasenfreies Überleben.....	33
Abbildung 13: Gesamtüberleben abhängig von Knochenmetastasen, $p=0,568$	34
Abbildung 14: Prostatakrebs-spezifisches Überleben abhängig von Knochenmetastasen, $p=0,684$	34
Abbildung 15: Metastasenfreies Überleben abhängig von Knochenmetastasen, $p=0,141$	35
Abbildung 16: Biochemische Kontrolle nach EORTC-Kriterien abhängig von Knochenmetastasen, $p=0,002$	35
Abbildung 17: Biochemische Kontrolle nach Phoenix-Kriterien abhängig von Knochenmetastasen, $p=0,902$	36

Abbildung 18: Boxplot der BED der Prostataloge	46
Abbildung 19: Boxplot der BED der Lymphabflusswege	46
Abbildung 20: Boxplot der BED der Lymphknoten	47
Abbildung 21: Überlebenskurven RT im Vergleich für progressionsfreies Überleben. Decaestecker 2014 [12], Jereczek-Fossa 2017 [51], ORIOLE 2020 [52], OLI-P [53], Schmidt-Hegemann 2020 [37].....	51
Abbildung 22: Überlebenskurven RT + ADT im Vergleich für progressionsfreies Überleben (ADT=Androgendeprivationstherapie, RT=Radiotherapie). Jereczek-Fossa 2012 [28], Ahmed 2013 [11], Franzese 2018 [9], Triggiani 2017 [54], Jereczek-Fossa 2017 [51].	54
Abbildung 23: Gesamtüberleben nach PET/CT-Art.....	91
Abbildung 24: Metastasenfreies Überleben nach PET/CT-Art.....	91
Abbildung 25: Biochemische Kontrolle nach EORTC nach PET/CT-Art.....	92
Abbildung 26: Biochemische Kontrolle nach Phoenix nach PET/CT-Art	92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Tumorstadien des Prostatakarzinoms	1
Tabelle 2: UICC-Stadien des Prostatakarzinoms (UICC=Union for International Cancer Control)	1
Tabelle 3: ISUP Grading (ISUP=International Society of Urological Pathology) [3, 4]	2
Tabelle 4: Risikoeinteilung nach d'Amico [5]	2
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien	7
Tabelle 6: Patientencharakteristik zur Primärtherapie (Prozentwerte in Klammern) (PSA=Prostata-spezifisches Antigen, RPE=radikale Prostatektomie, LNE=Lymphadenektomie, RT=Radiotherapie).....	16
Tabelle 7: Charakteristik zum Zeitpunkt des PET/CT (Prozentwerte in Klammern) (ADT=Androgendeprivationstherapie)	18
Tabelle 8: Charakteristik Patienten mit Rezidiv nach MDT vs. kein Rezidiv nach MDT bis zum Zeitpunkt T3 (in Klammern Prozentwerte) (DT=Doubling Time, EQD2=Equivalent Dose in 2 fractions, LNE=Lymphadenektomie,	

PSA=Prostata-spezifisches Antigen, RPE=radikale Prostatektomie, RT=Radiotherapie, LAW=Lymphabflusswege).....	20
Tabelle 9: Weitere Therapien nach erneutem Progress nach MDT (ADT= Androgendeprivationstherapie, RT=Radiotherapie)	22
Tabelle 10: Radiotherapieschemata der Knochenmetastasen (Gy=Gray)	25
Tabelle 11: Radiotherapieschemata im Bereich der Lokalrezidive (Gy=Gray) .	25
Tabelle 12: Radiotherapieschemata im Bereich der PET-positiven Lymphknotenmetastasen (Gy=Gray).....	25
Tabelle 13: Radiotherapieschemata der elektiven Lymphabflusswege (Gy=Gray)	26
Tabelle 14: Radiotherapieschemata im Bereich der Prostataloge (Gy=Gray) ..	26
Tabelle 15: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Prozent.....	30
Tabelle 16: Bestrahlungsdosis und metastasenfrees Überleben (BED=Biological equivalent dose, EQD2=equivalent dose in 2 Gy fractions, LAW=Lymphabflusswege, LK=Lymphknoten).....	37
Tabelle 17: Cox Regression Bestrahlungsdosis und metastasenfrees Überleben (BED=Biological equivalent dose, EQD2=equivalent dose in 2 Gy fractions, HZ=Hazards Ratio, KI=Konfidenzintervall, LAW=Lymphabflusswege, LK=Lymphknoten)	37
Tabelle 18: Univariate Cox Regression für Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben (BM=bone metastases/Knochenmetastasen, DT=doubling time, GTV=gross tumour volume, HZ=Hazards Ratio KI=Konfidenzintervall, LK=Lymphknoten, (i)PSA=(initiales) Prostata-spezifisches Antigen, RPE=radikale Prostatektomie, RT=Radiotherapie)	40
Tabelle 19: Univariate Cox Regression für Einflussfaktoren auf das metastasenfrees Überleben (BM=bone metastases/Knochenmetastasen, DT=doubling time, GTV=gross tumour volume, HZ=Hazards Ratio, KI=Konfidenzintervall, LK=Lymphknoten, (i)PSA=(initiales) Prostata-spezifisches Antigen, RPE=radikale Prostatektomie, RT=Radiotherapie)	41
Tabelle 20: Univariate Cox Regression für Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben (BM=bone metastases/Knochenmetastasen, DT=doubling time, GTV=gross tumour volume, HZ=Hazards Ratio, KI=Konfidenzintervall,	

LK=Lymphknoten, (i)PSA=(initiales) Prostataspezifisches Antigen, RPE=radikale Prostatektomie, RT=Radiotherapie)	42
Tabelle 21: Multivariate Cox Regression für Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben (BM=bone metastases/Knochenmetasasen, DT=doubling time, GTV=gross tumour volume, HZ=Hazards Ratio, KI=Konfidenzintervall, LK=Lymphknoten, (i)PSA=(initiales) Prostataspezifisches Antigen, RPE=radikale Prostatektomie, RT=Radiotherapie)	43
Tabelle 22: Häufigkeit von Akuttoxizitäten nach CTCAE-Kriterien	44
Tabelle 23: Häufigkeit von Spättoxizitäten nach CTCAE-Kriterien	44
Tabelle 24: Statistik Bestrahlungsdosis und Toxizitäten (BED=Biological equivalent dose, EQD2=equivalent dose in 2 Gy fractions, LAW=Lymphabflussweg, P25/76=Perzentil 25/75, LK=Lymphknoten)	45
Tabelle 25: Charakteristika der Vergleichsstudien zur RT (RPE=Radikale Prostatektomie, RT= Radiotherapie, ADT=Androgendeprivationstherapie)	50
Tabelle 26: Charakteristika der Vergleichsstudien zur RT + ADT (RPE=Radikale Prostatektomie, RT= Radiotherapie, ADT=Androgendeprivationstherapie)	53
Tabelle 27: Vergleich metastasenfrees Überleben (RPE=Radikale Prostatektomie, RT= Radiotherapie, ADT=Androgendeprivationstherapie, HIFU=Hoch Intensiver Fokussierter Ultraschall)	56
Tabelle 28: Vergleich biochemisch-rezidivfreies Überleben (RT=Radiotherapie)	58
Tabelle 29 Charakteristika der Vergleichsstudien zum biochemisch-rezidvfreien Überleben (RPE=Radikale Prostatektomie, RT= Radiotherapie, ADT=Androgendeprivationstherapie, HIFU=Hoch Intensiver Fokussierter Ultraschall)	59
Tabelle 30: Häufigkeiten von urogenitalen und gastrointestinalen Akuttoxizitäten ≥ Grad 2	65
Tabelle 31: Häufigkeiten von urogenitalen + gastrointestinalen Spättoxizitäten	66
Tabelle 32: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC	87
Tabelle 33: Gradeinteilung der Toxizitäten nach Art der Nebenwirkungen (CTC=Common Terminology Criteria).....	88
Tabelle 34: Überlebensraten nach PET/CT-Art (Def.=Definition).....	90

Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgendeprivationstherapie
ARTA	androgen receptor-targeted agent
BED	biological equivalent dose
BPFS	biochemical progression-free survival
BRFS	biochemical recurrence-free survival
BM	Knochenmetastasen
CBCT	conebeam CT
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria Adverse Events
CTV	clinical target volume
Def.	Definition
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DMFS	distant metastasis free survival
DVH	Dosis-Volumen-Histogramme
DT	Doubling-Time
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQD2	equivalent dose in 2 Gy fractions
FFP	freedom from progression
GTV	gross tumour volume
Gy	Gray
HIFU	Hoch Intensiver Fokussierter Ultraschall
IGRT	Image guided radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
iPSA	initialer PSA-Wert
ISUP	International Society of Urological Pathology
LAW	Lymphabflusswege
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphadenektomie
max.	maximal
MDT	metastases-directed therapy

min.	minimal
n	Absolute Patientenzahl
NED	no evidence of disease
OAR	Organs at risk
OS	overall survival
PCSS	prostate cancer specific survival
PFS	progress-free survival
PSA	Prostata Spezifisches Antigen
PSMA	Prostataspezifisches Membranantigen
PTV	planned target volume
RPE	Radikale Prostatektomie
RT	Radiotherapie
SBRT	stereotactic body radiation therapy
SLND	Salvage-Lymphadenektomie
SRT	perkutane Salvagestrahlentherapie
TWIST	time without systemic therapy
UICC	Union for International Cancer Control
VMAT	volumetric modulated arc therapy
vs.	versus

1 Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung des Mannes und steht nach dem Lungenkarzinom an zweiter Stelle der tumorbedingten Todesursachenstatistik [1].

1.1.1 Stadieneinteilung

Die klinische Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt anhand der Tumorausbreitung nach der TNM-Klassifikation der UICC (Union for International Cancer Control) [2] (Tabelle 1).

Klinisches Tumorstadium	TNM-Stadium
Lokal begrenzt	T1-2 N0 M0
Lokal fortgeschritten	T3-4 N0 M0
Nodal/distant metastasiert	T _{any} N1 und/oder M1

Tabelle 1: Klinische Tumorstadien des Prostatakarzinoms

Unabhängig von der Primärtumorgröße (T_{any}) liegt ein nodal metastasiertes Prostatakarzinom vor, wenn regionäre Lymphknoten befallen sind (N1); ein metastasiertes Prostatakarzinom besteht bei extraregionären Lymphknoten (cM1a), ossären (cM1b) oder viszeralen (cM1c) Metastasen.

Als weitere Einteilung ergeben sich aus den Kombinationen von T-, N- und M-Status auch die UICC-Stadien (Tabelle 2).

UICC-Stadium	TNM-Klassifikation
Stadium I	bis T2a
Stadium II	T2b oder T2c
Stadium III	T3
Stadium IV	T4 oder N1 oder M1

Tabelle 2: UICC-Stadien des Prostatakarzinoms (UICC=Union for International Cancer Control)

Die histologische Gradeinteilung nach Gleason wird verwendet, um das Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms zu differenzieren und dient als starker prognostischer Faktor.

Anhand des Gleason-Score erfolgt das Grading entsprechend der Konsensuskonferenz der International Society of Urological Pathology (ISUP) von 2005 und der nachfolgenden Überarbeitung von 2014 in fünf Grade (Tabelle 3) [3, 4].

Gleason score	ISUP Grad
≤6	1
7a (3+4)	2
7b (4+3)	3
8	4
9-10	5

Tabelle 3: ISUP Grading (ISUP=International Society of Urological Pathology) [3, 4]

Nach d'Amico wird eine klinische Risikogruppeneinteilung der lokal begrenzten Tumoren durchgeführt (Tabelle 4). Das Rezidivrisiko wird anhand des Gleason-Score, des PSA-Wertes (Prostata Spezifisches Antigen) und des T-Stadiums abgeschätzt und in drei Risikogruppen eingeteilt: low, intermediate und high [5].

Rezidivrisiko	Low	Intermediate	High
Gleason-Score	bis 6 und	7 oder	8 bis 10 oder
PSA-Wert	bis 10 und	>10 bis 20 oder	>20 oder
T-Stadium	cT1-2a	cT2b	ab cT2c

Tabelle 4: Risikoeinteilung nach d'Amico [5]

1.1.2 Oligometastasierung des Prostatakarzinoms

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem oligometastasierten Prostatakarzinom. Hellmann und Weichselbaum definierten 1995 Oligometastasen als limitierte Anzahl an Metastasen in einem einzigen oder in

wenigen Organen [6]. Palacios-Eito et al. definiert den oligometastasierten Patient als Individuum, dessen gesamte Tumorlokalisationen für eine Behandlung mit einer metastasengerichteten Therapie in radikaler Behandlungsabsicht zugänglich sind [7].

Doch bis heute herrscht kein Konsens über die Definition der Oligometastasierung. Während häufig eine Begrenzung auf bis zu fünf Metastasen verwendet wird [8-11], setzen andere den Grenzwert bereits bei einer Anzahl von 3 Metastasen fest [12-14]. Auch die S3-Leitlinie aus dem Jahr 2021 hat erstmals die Definition der Oligometastasierung eingeführt: Sie definiert das oligometastasierte Prostatakarzinom als Tumor mit höchstens 4 in konventioneller Bildgebung nachweisbaren Knochenmetastasen ohne Vorkommen von viszeralen Metastasen [15]. Eine Definition von Oligometastasierung nach PET/CT wird in der S3-Leitlinie nicht getroffen.

Doch auch welche Metastasen unter dem Begriff Oligometastasierung im Stadium IV subsummiert werden, ist noch umstritten: So ist nicht geklärt, ob das nodalpositive Prostatakarzinom (N1), paraaortale Fernmetastasen (M1a) oder auch Knochenmetastasen miteingeschlossen werden.

Abzugrenzen von Oligometastasierung sind die bei der Systemtherapie verwendeten Prognosegruppen. Sowohl die CHAARTED- als auch die STAMPEDE-Studie [16, 17] definieren niedrige bzw. hohe Tumorlast. Eine hohe Tumorlast wird dabei definiert durch mindestens vier Knochenmetastasen, davon mindestens eine außerhalb der Wirbelkörper oder des Beckens, und/oder die Anwesenheit von viszeralen Metastasen. Auch die LATITUDE-Studie orientiert sich an dieser Definition, mit der Ausnahme, dass bereits 3 Knochenmetastasen als hohe Tumorlast festgelegt wurden [18]. Lymphknotenmetastasen (N1) oder lymphogene Fernmetastasen (M1a) wurden in den genannten Studien nicht in den Kriterien der Metastasenlast miteinbezogen, weswegen nur in speziellen Fällen dieser Einteilungen eine Oligometastasierung vorliegen kann.

Das Stadium IV des Prostatakarzinoms beinhaltet demnach mit der solitären ($n=1$), der Oligometastasierung ($n \leq 4$ bis 5) und der niedrigen Metastasenlast

verschiedene prognostische Gruppen, wobei eine Überschneidung der Definitionen nicht ausgeschlossen ist.

In Anbetracht des fehlenden Konsens bezüglich der Definition der Oligometastasierung, wurden in der vorliegenden Arbeit zum Zeitpunkt der Auswertung der Arbeit alle nodalpositiven Patienten, Patienten mit Stadium M1a sowie Patienten mit bis zu 5 Knochenmetastasen als oligometastasiert eingeschlossen. Voraussetzung war aber, der Definition von Palacois-Eitos entsprechend, dass alle Metastasen in kurativer Intention bestrahlt werden konnten.

1.1.3 PSA-Wert und Rezidivdefinition/-diagnostik

Der PSA-Wert ist der wichtigste Verlaufsbiomarker für das Prostatakarzinom. Das PSA ist eine Serinprotease und dient bei Vorliegen eines histologisch gesicherten Prostatakarzinoms als Tumormarker [15, 19].

Nach radikaler Prostatektomie (RPE) ist ein biochemisches Rezidiv durch ein in mindestens zwei Messungen bestätigter ansteigender PSA-Wert von $> 0,2$ ng/ml gekennzeichnet [15]. Aber auch zwei steigende Werte $< 0,2$ ng/ml können als ein biochemisches Rezidiv gewertet werden [20] oder jeder über 0 gemessener PSA-Wert [21].

Die Phoenix-Definition dagegen definiert ein Rezidiv nach Strahlentherapie als Nadir + 2 ng/ml [22].

Die S3-Leitlinie von 2018 sieht eine PET/CT-Bildgebung als Möglichkeit der Rezidivdiagnostik nach primär kurativer Therapie zur Beurteilung der Tumorausdehnung vor. Ab einem PSA-Wert >10 ng/ml wird auch eine Ganzkörperszintigrafie empfohlen.

1.2 Therapieoptionen bei Prostatakarzinom-Rezidiv

Die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinom-Rezidivs in der S3-Leitlinie aus dem Jahr 2018, die zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit galt, beziehen sich nur auf das PSA-Rezidiv [23]. Für makroskopische

Rezidive wurden bisher, abgesehen von Knochenmetastasen, keine Empfehlungen ausgesprochen.

Bei Patienten mit einem PSA-Rezidiv (Definition siehe oben) und günstigen prognostischen Kriterien (PSA-Verdopplungszeit nach radikaler Prostatektomie > 10 Monate, Auftreten des PSA-Rezidivs mehr als zwei Jahre nach RPE und primärer Gleason-Score <8) ist das abwartende Verhalten (watch-and-wait) eine Option [23].

Als kurative Option wird in der Kategorie pN0/Nx wird außerdem die perkutane Salvagestrahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gray) der Prostataloge als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich empfohlen [15, 23]. Bei initial nodalnegativem Prostatakarzinom ist eine Bestrahlung der Lymphabflusswege nicht indiziert.

Weitere Therapieoptionen bestehen nur in Form einer systemischen Therapie, die allerdings lediglich palliativen Charakter hat. So soll eine Androgendeprivationstherapie bei einer PSA-DT (Doubling Time) < 3 Monate, symptomatischem lokalem Progress oder nachgewiesener Fernmetastasierung durchgeführt werden.

Zusätzlich dazu wird Patienten mit metastasiertem (M1), hormon-sensitiven Prostatakarzinom in der Leitlinie von 2018 zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel oder eine ergänzende antihormonelle Therapie mit Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) empfohlen [23].

Weitere empfohlene Therapieoptionen sind Enzalutamid, Apalutamid, Radium-223 bei ossärer Metastasierung sowie Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison). Ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA gilt als Zweitlinientherapie nach Ausschöpfen aller anderen Maßnahmen.

Bei Patienten mit ossären Metastasen wird eine lokale perkutane Bestrahlung durchgeführt, vor allem um lokale persistierende Knochenschmerzen zu lindern. Auch die systemische Anwendung von Radionukliden dient der Schmerzlinderung.

Im Gegensatz zur systemischen palliativen Therapie steht die metastasengerichtete Therapie, auch MDT (metastasis directed therapy) genannt, als eine zielgerichtete Behandlung aller Tumorerkrankungen durch operative Resektion oder Bestrahlung. Dabei wird davon ausgegangen, dass diese Form der Behandlung besonders im oligometastasierten Zustand effektiv ist und gleichzeitig die Toxizitäten der systemischen Therapie umgeht [24].

Sie ist bisher noch kein Therapiestandard, wird aber zurzeit in zahlreichen Studien untersucht [11, 12, 25-31]. Auch in der vorliegenden Studie wurde dieses Therapiekonzept einer kurativ intendierten Bestrahlung aller PET-positiven Manifestationen bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms im Stadium IV angewandt.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

- Auswertung der biochemischen Kontrolle und des Überlebens von PET/CT-gesteuerter Bestrahlung von oligometastasiertem Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie.
- Untersuchung der strahlenbedingten Früh- und Spättoxizitäten.
- Auswertung der Rezidivfälle nach erfolgter Strahlentherapie. Gegenüberstellung der Gruppe ohne erneutes Rezidiv und der Gruppe mit erneutem Rezidiv. Ist eine Ableitung von Prognosefaktoren möglich?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden Patienten eingeschlossen, die in der radioonkologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen eine Strahlentherapie erhalten haben (Ethikvotum vom 11.12.2017, Projektnummer 807/2017BO2). Es handelt sich hierbei um Patienten, bei denen nach radikaler Prostatektomie mittels Staging durch PET/CT ein Rezidiv mit Oligometastasierung (Stadium IV, Status N1 und/oder M1) festgestellt wurde. Alle Patienten erhielten in kurativer Intention eine Strahlentherapie in IMRT-Technik (Intensitätsmodulierte Radiotherapie) oder eine stereotaktische Bestrahlung der im PET/CT diagnostizierten Metastasen. Tabelle 5 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien und Abbildung 1 ein Organigramm der Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit. Abbildung 2 zeigt ein Organigramm der verschiedenen Zeitpunkte, zu denen in der vorliegenden Arbeit Analysen durchgeführt wurden.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Patienten mit radikaler Prostatektomie bei histologisch gesichertem Prostatakarzinom	<ul style="list-style-type: none">• Fehlendes Einverständnis des Patienten
<ul style="list-style-type: none">• biochemisches Rezidiv (zwei aufeinanderfolgende PSA-Anstiege mit Anstieg >0,2 ng/ml oder drei aufeinanderfolgende Anstiege) nach radikaler Prostatektomie (frühere Salvage-Bestrahlung erlaubt)	<ul style="list-style-type: none">• PSMA-PET-negatives biochemisches Rezidiv
<ul style="list-style-type: none">• limitierte PET/CT-positive Oligometastasierung	<ul style="list-style-type: none">• Im Vorfeld unbehandelter Primärtumor
<ul style="list-style-type: none">• Einverständnis des Patienten	

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien

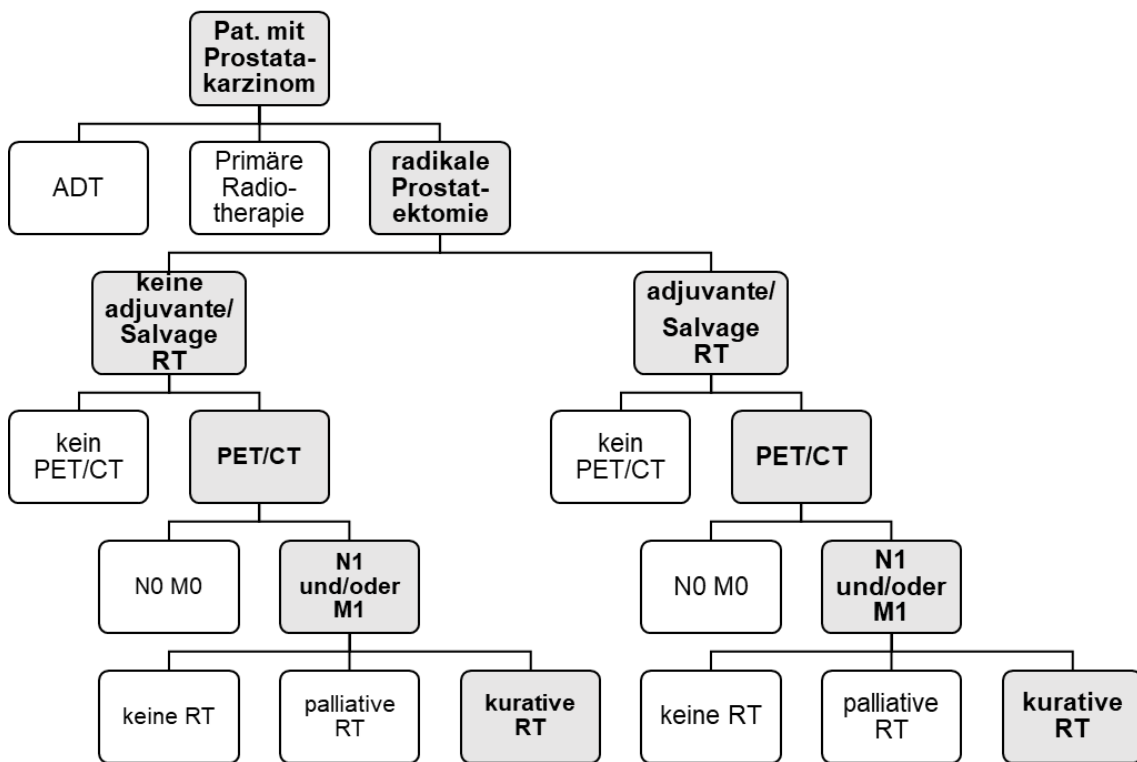


Abbildung 1: Organigramm der Einschlusskriterien (ADT=Androgendeprivationstherapie, RT=Radiotherapie)

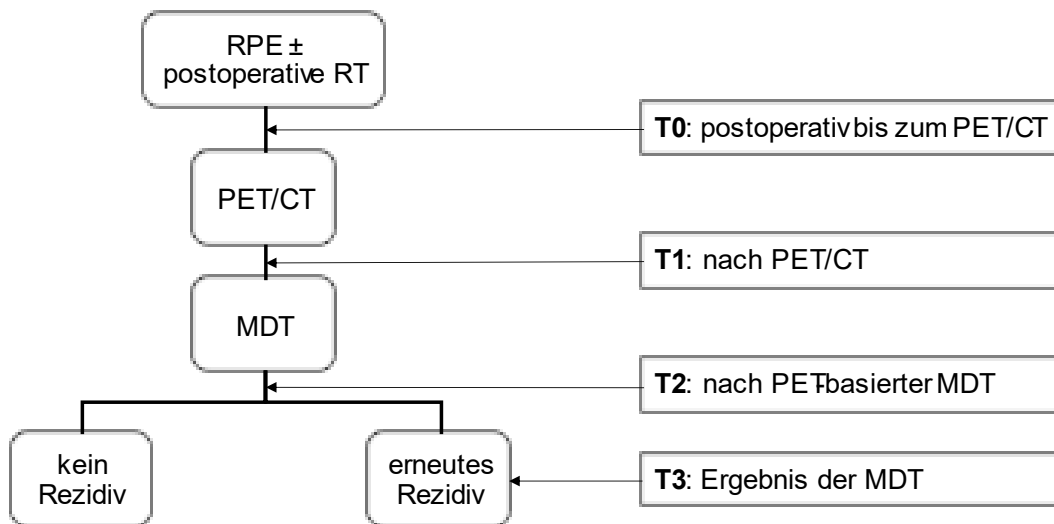


Abbildung 2: Organigramm der analysierten Zeitpunkte

2.2 PET/CT und Studientherapie

Bei allen Patienten wurden entweder ^{68}Ga -PSMA-PET/CT oder ^{11}C Cholin-PET/CT Bilder angefertigt.

Auf den PET/CT-Läsionen basierend wurde eine Salvage-Bestrahlung mit kurativer Intention geplant. Dabei wurde kurativ als minimale BED (Biological Equivalent Dose) ($\alpha/\beta = 1,5$ Gray) von 110,9 (50,4 Gray in 28 Fraktionen) definiert.

Die Bestrahlung wurde anhand von drei Planungs-CTs in Rückenlage mit einer Schichtdicke von 2-3 mm geplant. Alle Metastasen wurden als GTV (gross tumour volume) und CTV (clinical target volume) konturiert. Ebenso wurden alle relevanten Risikoorgane (organs at risk (OAR)) in der Nähe des CTV konturiert. Die Bestrahlungsdosen der Zielvolumen und die OAR wurden durch Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) beurteilt.

Die Sicherheitsabstände von GTV/CTV zu PTV (planned target volume) waren abhängig von der Behandlungsstrategie. Für die konventionell fraktionierte IMRT wurde ein 7 mm Abstand, für die hypofraktionierte IMRT ein 2-6 mm Sicherheitsabstand verwendet.

Die IMRT-Behandlungspläne wurden mit der Software Hyperion® (Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland), welches eine Monte Carlo Dosisberechnung verwendet, erstellt. Die IMRT-Behandlung wurde mit einem 6/15 MV-Linearbeschleuniger (Elekta Synergy S, Elekta Oncology Systems®, Crawley, UK), der mit einem 5 mm multileaf-Kollimator ausgestattet ist, als volumenmodulierte (volumetric modulated arc therapy, VMAT) und bildgeführte Strahlentherapie (image-guided radiotherapy, IGRT) mit täglichem conebeam CT (CBCT) durchgeführt.

Die PET-positiven Läsionen wurden nach den in der Klinik für Radioonkologie üblichen Bestrahlungskonzepten bestrahlt: Lymphknotenmetastasen und Lokalrezidive wurden üblicherweise normfraktionierte bis 50-70 Gy (Gray) bzw. 66 - 72 Gy Gesamtdosis (ED 1,8 - 2,2 Gy) behandelt. Knochenmetastasen wurden

entweder normfraktioniert mit 50 bis 66 Gy oder hypofraktioniert (3x7 Gy, 3x10 Gy, 10x4 Gy, 10x4,85 Gy) bestrahlt.

Die verwendeten Bestrahlungskonzepte wurden ausgewertet und die unterschiedlich fraktionierten Bestrahlungsdosen in die „biologisch effektive Wirkung“ (BED) umgerechnet.

2.3 Retrospektive Datenerhebung

Zur Erfassung des Patientenkollektivs wurden mehrere interne Quellen genutzt: die Tumordatenbank des Universitätsklinikums Tübingen, die Datenbank des Prostatakrebszentrum sowie die PSMA-Datenbank der radiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen.

Die Datenerhebung bezüglich der relevanten Variablen erfolgte anhand der Patientenakten, Arztbriefe, Fragebögen im Rahmen der Krebsnachsorge, Krebsregistereinträge sowie Daten aus den Programmen zur Bestrahlungsplanung. Fehlende Daten zur Nachsorge (Follow-up) wurden durch telefonische Kontaktaufnahme mit den jeweiligen behandelnden Hausärzten und/oder Urologen erhoben.

Zu jedem Patienten wurden Daten zur Person, Tumorstadien und -staging, PET/CT-Bildgebung, Therapie, Nebenwirkungen (Früh- und Spättoxizitäten) und Nachsorge inklusive PSA-Verlauf und Folgetherapie erhoben.

Die erfassten Daten wurden anschließend mit Microsoft Excel tabellarisch dokumentiert.

Eine Subgruppe wurde monozentrisch (n = 19/65 Pat.) [32, 33] und multizentrisch ausgewertet (n = 18/65 Pat.) [34-38] ausgewertet.

2.4 Datenauswertung und statistische Analyse

2.4.1 Variablen

2.4.1.1 Berechnung des GTV

Die Volumina des GTV wurden den jeweiligen Bestrahlungsplänen entnommen. Da sie allerdings nicht immer für alle Metastasen einzeln aufgeführt waren, wurden die fehlenden Werte mithilfe der zugrundeliegenden PET- und CT-Bilder vervollständigt. Dazu wurden die Läsionen mit dem Centricity Universal Viewer sowohl in der Koronarebene als auch in der Axialebene manuell vermessen (a = Länge, b= Breite, c= Tiefe) und das GTV so anhand der Ellipsoidformel ($\frac{4}{3} \pi * abc$) näherungsweise bestimmt.

2.4.1.2 Berechnung der PSA Doubling Time

Die Verdopplungszeit des PSA-Wertes (PSA Doubling Time) wurde für den Zeitpunkt des PET/CTs und für den Zeitpunkt des Rezidivs bestimmt. Zur Berechnung der PSA-Doubling Time wurde der MSKCC-Kalkulator verwendet [39].

2.4.1.3 Bestrahlungsdosis

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Auswertung der applizierten Dosis die „biologische effektive Wirkung“ (BED) in Gray (Gy) für unterschiedlich fraktionierte Bestrahlungsdosen anhand der folgenden Formel berechnet und verwendet:

$$BED = n * d * \left(1 + \frac{d}{\beta} \right)$$

mit E= Effekt, n= Anzahl der Fraktionen, d= Dosis pro Fraktion, α, β = Gewebekonstante (hier 1,5 für Prostatakarzinom).

Um verschiedene Fraktionierungsschemata hinsichtlich ihrer biologischen Wirkung vergleichen zu können, erfolgte außerdem eine Umrechnung auf eine „Äquivalenzdosis von 2 Gy“ (EQD2) bezogen auf eine Einzeldosis von 2Gy. Dazu wurde folgende Formel verwendet:

$$EQD2 = D \times \left(\frac{d + \alpha/\beta}{2\text{Gy} + \alpha/\beta} \right)$$

mit D = Gesamtdosis, d = Einzeldosis, α, β =Gewebekonstante (hier 1,5 [40]).

2.4.1.4 Definition weiterer Variablen

Als Time to Nadir wurde der Zeitraum zwischen dem letzten Tag der Bestrahlung und dem tiefstem PSA-Wert nach der Therapie definiert.

Als TWIST (Time without systemic therapy) wurde der Zeitraum nach Bestrahlung definiert, in dem keine systemische Therapie, d.h. weder eine Chemo- noch eine Androgendeprivationstherapie, stattgefunden hat.

Als Time to secondary treatment wurde der Zeitraum zwischen dem letzten Tag der Bestrahlung bis zum Beginn einer erneuten Sekundärtherapie definiert. Zu den Sekundärtherapien gehören eine erneute Strahlentherapie, OP, Systemtherapie, Radium-223 (Xofigo®) oder eine [177Lu]-PSMA-617 Radioligandentherapie.

2.4.2 Klinische Endpunkte

Primärer Endpunkt der Therapie war das rezidivfreie Überleben (biochemical progression-free survival, BPFS). Das biochemische Rezidiv wurde dabei zum einen nach der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) - Definition (PSA-Anstieg +0,2 ng/ml) [41] sowie nach der Phoenix-Definition (PSA-Nadir + 2 ng/ml) [22] erfasst.

Sekundäre Endpunkte waren:

- das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS): Zeitraum vom Bestrahlungsbeginn bis zum Tod unabhängig von der Ursache bzw. bis zum letzten bekannten Kontakt
- das prostatakrebspezifische Überleben (PCSS): Zeit vom Bestrahlungsbeginn bis zum prostatakarzinombedingten Tod
- das metastasenfremie Überleben (DMFS): Zeit vom Bestrahlungsbeginn bis zum Auftreten einer bildmorphologisch gesicherten Metastasierung durch das Prostatakarzinom
- das progressionsfreie Überleben (PFS): Zeit vom Bestrahlungsbeginn bis zum Auftreten eines Krankheitsprogresses des Prostatakarzinoms (jede Art von Rezidiv).

2.4.3 Toxizitäten

Es wurden Nebenwirkungen des Urogenital- und Gastrointestinaltraktes, die sowohl während als auch nach der Bestrahlung auftraten, erfasst. Als Frühtoxizität wurde hierbei das Auftreten von Nebenwirkungen innerhalb von 90 Tagen nach Beginn der Radiotherapie definiert. Als Spättoxizität wurde dementsprechend das Auftreten von Nebenwirkungen ab dem 91. Tag definiert.

Zur Bewertung der akuten und späten Toxizität wurde die CTCAE-Klassifikation (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.0 verwendet [42, 43]. Es erfolgte eine Einteilung in 5 Schweregrade. Es wurden jeweils Toxizitäten ab Grad 2 erfasst. Im Anhang Tabelle 33 sind die verschiedenen Nebenwirkungen mit der Ausprägung nach Schweregrad aufgeführt.

2.4.4 Statistische Analyse

Für die deskriptive Statistik (Häufigkeitstabellen mit Median, Mittelwert, Range mit Minimum und Maximum, Korrelation) und die statistische Auswertung (univariate Überlebenskurven mit Log-Rank, multivariate Analyse mit Cox-Regression, Mann-Whitney-U-Test, ungepaarter T-Test) wurde IBM SPSS Statistics 25.0 für Windows verwendet.

Das Konfidenzintervall wurde mit 95% und das Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ festgelegt. Ebenso wurde die Hazard Ratio (HR) bestimmt. Sie gibt an, um wieviel das Ereignisrisiko einer Gruppe 2 höher ist im Vergleich zur Gruppe 1 (Referenzgruppe). Bei einer $HR > 1$ ist das Ereignisrisiko in Gruppe 2 größer als in Gruppe 1, bei einer $HR < 1$ ist das Ereignisrisiko in Gruppe 2 kleiner als in Gruppe 1. Für die klinischen Endpunkte wurde die Methode nach Kaplan-Meier angewendet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

Die Patientencharakteristik wurde sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die beiden Untergruppen Patienten mit Rezidiv versus Patienten ohne Rezidiv nach MDT erstellt.

3.1.1 Gesamtkollektiv

65 Patienten, die im Zeitraum von November 2003 bis Januar 2018 bestrahlt wurden, erfüllten die Einschlusskriterien im Sinne einer PET/CT gesteuerten Bestrahlung aller Metastasen mit kurativer Intention nach radikaler Prostatektomie. 5 Patienten erhielten eine zweite kurativ-intendierte Bestrahlung, 1 Patient sogar eine dritte. Insgesamt wurden damit 71 Behandlungen bei den 65 Patienten durchgeführt. 13 Patienten erhielten nach RPE nach 6,6 Monaten (Median; Range 3,7-76,7) eine initiale Bestrahlung der Prostataloge (bei 2 Patienten mit Bestrahlung der Lymphabflusswege).

Tabelle 6 zeigt eine Charakteristik des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Primärtherapie. Medianes Alter bei Erstdiagnose des Prostatakarzinom betrug 63,0 Jahre (Mittelwert 63,28, Range 45-77). 96,9% der Patienten (n=63) erfüllten ein High-Risk-Kriterium nach D'Amico ($\geq pT2c$ n=62, Gleason ≥ 8 n=34, PSA > 20 ng/ml n=15). Medianer iPSA (initialer PSA-Wert) war 11,3 (Mittelwert 17,5, Range 3,93-74,07).

Zum Zeitpunkt T0 erhielten 13 Patienten eine ADT (Androgendeprivationstherapie). Bei 9 dieser Patienten kam es unter der laufenden ADT zum biochemischen Rezidiv (kastrationsrefraktär). Bei 4 Patienten wurde die ADT zwar im Rahmen der Primärtherapie für eine begrenzte Zeit appliziert, die Beendigung der ADT erfolgte aber deutlich vor dem Zeitpunkt des biochemischen Rezidivs (hormonsensitiv).

Primärtherapie**Alter bei Erstdiagnose**

<55	8 (12,3)
55-60	14 (21,5)
61-65	17 (26,2)
66-70	14 (21,5)
71-75	10 (15,4)
76-80	2 (3,1)
>80	0

T-Stadium

pT1	0
pT2a	1 (1,5)
pT2b	2 (3,1)
pT2c	20 (30,8)
pT3a	20 (30,8)
pT3b	20 (30,8)
pT4	2 (3,1)

N-Stadium

N0	41 (63)
N1	24 (37)

M-Stadium

M0	64 (98,5)
M1	1 (1,5)

Gleason

≤6	3 (4,6)
7a	9 (13,8)
7b	17 (26,2)
≥8	34 (52,3)
unbekannt	2 (3,1)

initialer PSA

≤4	1 (1,5)
>4-10	25 (38,5)
>10-20	22 (33,8)
>20-50	12 (18,5)
>50-100	3 (4,6)
unbekannt	2 (3,1)

Risikogruppe

Intermediate	2 (3,1)
high	63 (96,9)

R-Status

R0	34 (52,3)
R1	25 (38,5)
R2	1 (1,5)
unbekannt	5 (7,7)

initiale ADT

ja	13 (20)
nein	52 (80)

Initiale Therapie

RPE mit LNE	52 (80)
RPE mit LNE + adjuvante RT	13 (20)

Tabelle 6: Patientencharakteristik zur Primärtherapie (Prozentwerte in Klammern) (PSA=Prostata-spezifisches Antigen, RPE=radikale Prostatektomie, LNE=Lymphadenektomie, RT=Radiotherapie)

3.1.2 Charakteristik vor dem PET/CT

Bei allen Patienten wurde infolge eines biochemischen Rezidivs (T0), definiert als zweimaliger PSA-Anstieg auf min. 0,2 ng/ml, ein PET/CT durchgeführt. Tabelle 7 zeigt die Charakteristik der Patienten zum Zeitpunkt des PET/CT (T0) sowie vor dem PET/CT vor 2./3. Bestrahlung (T2/3) auf.

Der mediane PSA zur Zeit des PET/CT (T0) betrug 1,28 ng/ml (Mittelwert 2,65, Range 0,2-23,08), die Zeit zwischen RPE und PET/CT (T0) 17,62 Monate (Median; Range 1,81-194,43). Zum Zeitpunkt T0/1 erhielten 31 Patienten ein ¹¹C-Cholin-PET/CT (mittlere Dosis 686 ± 299 MBq), 34 Patienten ein ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT (mittlere Dosis 199 ± 16 MBq). Bei den Patienten, bei denen eine 2. oder sogar 3. Behandlung (T2/3) notwendig war, wurde in allen Fällen (n=6) ein ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT verwendet.

Bei den 65 Behandlungen zum Zeitpunkt T0/1 wurden mindestens 120 Metastasen bestrahlt (96 Lymphknotenmetastasen, 24 Knochenmetastasen), bei 2 Patienten ist die genaue Anzahl der iliakalen Lymphknotenmetastasen nicht bekannt. Bei 10 Patienten wurde zusätzlich ein gleichzeitig detektiertes Lokalrezidiv bestrahlt.

Bei den Patienten, bei denen eine 2. Behandlung zum Zeitpunkt T2/3 durchgeführt wurde, wurden insgesamt 3 Lymphknotenmetastasen sowie 6 Knochenmetastasen bestrahlt. Bei 1 Patienten war eine 3. Behandlung notwendig, hier wurden 2 Knochenmetastasen bestrahlt.

Die Lymphknotenmetastasen waren hauptsächlich in der iliakal- und Perirektalregion lokalisiert, die Knochenmetastasen im Becken (11 Metastasen) oder der Wirbelsäule (13 Metastasen). Andere Lokalisationen waren Scapula, Sternum und Rippen.

Bei 50 Patienten wurde zusätzlich zur Bestrahlung des Rezidivs eine ADT durchgeführt.

	1. Behandlung (n=65)	2. Behandlung (n=5)	3. Behandlung (n=1)
PSA zum Zeitpunkt des PET-CT			
≤1	25	4	0
>1-2	17	1	1
>2-3	8	0	0
>3-4	4	0	0
>4-10	8	0	0
>10-20	2	0	0
>20-50	1	0	0
Art des PET/CT			
Cholin	31	0	0
PSMA	34	5	1
Lokalisation des Rezidivs			
Prostataloge	10	0	0
Lymphknoten	52	1	0
Knochenmetastasen	17	4	1
Lokalisation der Metastasen			
Nur N1	39 (60)	0	0
N0 und M1a	1 (1,5)	1	0
N0 und M1b	11 (16,9)	4	1
N1 und M1a	1 (1,5)	0	0
N1 und M1b	3 (4,6)	0	0
Lokalrezidiv + N1	9 (13,8)	0	0
Lokalrezidiv + M1b	1 (1,5)	0	0
Anzahl der Metastasen			
<i>nodal</i>			
0	12	4	1
1	28	0	0
2	11	0	0
3	6	1	0
4	4	0	0
5	1	0	0
>5	1	0	0
unbekannt	2	0	0

Knochenmetastasen

0	50	1	0
1	9	3	0
2	5	0	1
3	0	1	0
4	0	0	0
5	1	0	0

Tabelle 7: Charakteristik zum Zeitpunkt des PET/CT (Prozentwerte in Klammern) (ADT=Androgendeprivationstherapie)

3.1.3 Ergebnisse der ersten PET/CT-basierten Bestrahlung (T3)

Im Folgenden wurden die Charakteristika der zwei entsprechend dem Ansprechen auf die PET-basierte MDT gebildeten Gruppen des Gesamtkollektivs (n=65) vergleichend gegenübergestellt: Patienten mit einem zweiten Rezidiv im Anschluss an die MDT (n=28) und Patienten ohne erneutes Rezidiv nach MDT (n=37) (Tabelle 8).

Die Time to Nadir ($p=0,221$), das GTV aller Metastasen ($p=0,333$), der initiale PSA-Wert ($p=0,347$) und das Intervall zwischen RPE und PET/CT ($p=0,582$) waren bei der Untergruppe mit Rezidiv höher als bei der Gruppe ohne Rezidiv. Allerdings zeigte keine dieser analysierten Variablen eine Signifikanz im ungepaarten t-test. Die PSA-Verdopplungszeit ($p=0,968$) war etwas niedriger als bei der Subgruppe ohne Progress.

Von den Rezidivpatienten waren 50% (n=14) initial nodalpositiv, von den Patienten ohne Rezidiv dagegen nur 27% (n=10) ($p=0,059$). Auch lagen bei den Patienten mit Rezidiv nur bei 42,9% (n=12) eine R0-Resektion bei RPE vor, bei den Patienten ohne Rezidiv dagegen bei 59,5% (n=22) ($p=0,399$). Jedoch zeigten auch diese analysierten Variablen keine Signifikanz im Mann-Whitney-U-Test.

	Kein Rezidiv nach MDT	Rezidiv nach MDT
Alter bei Erstdiagnose		
<55	5 (13,5)	3 (10,7)
55-60	9 (24,3)	5 (17,8)
61-65	7 (18,9)	10 (35,7)
66-70	6 (16,2)	8 (28,6)
71-75	8 (21,6)	2 (7,1)
76-80	2 (5,4)	0
>80	0	0
Mittelwert	63,65	62,79
Median	63,00	63,00
T-Stadium		
pT1	0	0
pT2a	1 (2,7)	0
pT2b	1 (2,7)	1 (3,6)
pT2c	11 (29,7)	9 (32,1)
pT3a	12 (32,4)	8 (28,6)
pT3b	11 (29,7)	9 (32,1)
pT4	1 (2,7)	1 (3,6)
N-Stadium		
N0	27 (73)	14 (50)
N1	10 (27)	14 (50)
M-Stadium		
M0	37 (100)	27 (96,4)
M1	0	1 (3,6)
Gleason		
6	2 (5,4)	1 (3,6)
7a	3 (8,1)	6 (21,4)
7b	10 (27)	7 (25)
≥ 8	21	13
unbekannt	1 (2,7)	1 (3,6)
initialer PSA		
≤4	1 (2,7)	0
>4-10	19 (51,4)	6 (21,4)
>10-20	8 (21,6)	14 (50)
>20-50	7 (18,9)	5 (17,8)
>50-100	2 (5,4)	1 (3,6)
unbekannt	0	2 (7,1)
Mittelwert	15,96	19,69
Median	9,82	15,05

R-Status		
R0	22 (59,5)	12 (42,9)
R1	14 (37,8)	11 (39,3)
R2	0	1 (3,6)
unbekannt	1 (2,7)	4 (14,3)
Initiale Therapie		
RPE mit LNE	37	28
zusätzlich postoperative RT	5 (13,5)	8 (28,6)
Time to Nadir nach RT		
Mittelwert	7,31	10,0
Median	4,60	5,81
Gesamt-GTV		
Mittelwert	9,98	21,81
Median	2,25	6,55
PSA-DT bei PET/CT		
Mittelwert	5,05	5,00
Median	4,00	2,90
Intervall zwischen RPE und PET/CT		
Mittelwert	28,30	33,57
Median	11,41	19,09
EQD2 Loge		
Mittelwert	64,34	66,71
Median	66,00	67,47
EQD2 LAW		
Mittelwert	48,02	48,34
Median	47,52	47,52
EQD2 Lymphknoten-metastasen		
Mittelwert	62,36	64,89
Median	61,73	66,00

Tabelle 8: Charakteristik Patienten mit Rezidiv nach MDT vs. kein Rezidiv nach MDT bis zum Zeitpunkt T3 (in Klammern Prozentwerte) (DT=Doubling Time, EQD2=Equivalent Dose in 2 fractions, LNE=Lymphadenektomie, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, RPE=radikale Prostatektomie, RT=Radiotherapie, LAW=Lymphabflusswege)

37 Patienten blieben nach der MDT (T3) bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit rezidivfrei.

Von den 28 Patienten mit Rezidiv nach MDT (T3) entwickelten 39,3% der Patienten (n=11) Knochenmetastasen und 35,7% (n=10) Lymphknotenmetastasen. Bei einem Patienten waren viszerale Metastasen in der Lunge zu finden. Bei einem weiteren Patienten waren sowohl Lymphknoten-, Knochen- als auch viszerale (pulmonale) Metastasen zu finden. Bei 5 Patienten wurde keine erneute Bildgebung durchgeführt und somit kein morphologisches Korrelat gefunden.

Die Knochenmetastasen waren vorwiegend in Brust- und Lendenwirbelsäule (bei 91,6 %) sowie den Rippen (bei 41,6%) lokalisiert, seltener in Femur, Os ilium und Scapula. Die Lymphknotenmetastasen waren hauptsächlich interaortokaval, paraaortal, infrarenal und mediastinal zu finden.

Zum Zeitpunkt des Rezidivs erhielten 35,7 % (n=10) der Patienten eine Androgendeprivationstherapie und gelten damit als kastrationsresistent. 57,1 % (n=16) erhielten dagegen keine ADT. Bei zwei Männern ist der Status der ADT-Therapie zum Zeitpunkt des Rezidivs nicht bekannt.

Die PSA-DT zum Zeitpunkt des Rezidivs beträgt 4,7 Monate (Mittelwert) mit einem Median von 3,2 Monaten. Bei 2 Patienten konnte die Verdopplungszeit aufgrund fehlender PSA-Werte nicht berechnet werden.

Die Zeit bis zum Beginn einer weiteren Therapie beträgt durchschnittlich 29,1 Monate mit einem Median von 16,5 Monaten. Bei 2 Patienten wurde keine weitere Therapie begonnen und bei 6 Patienten ist unklar, ob eine abermalige Therapie durchgeführt wurde. In Tabelle 9 sind die Arten der weiteren Therapie aufgeführt.

Nach der ersten MDT erhielten 5 Patienten eine weitere MDT: 2 Patienten blieben danach rezidivfrei, 3 Patienten erlitten ein erneutes Rezidiv. Von diesen Patienten wurde bei 2 Patienten mit einer ADT begonnen, ein weiterer erhielt eine 3. MDT (der weitere Verlauf ist hier nicht bekannt).

Bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit sind 10,7% (n=3) der 28 Patienten an ihrem Prostatakarzinom verstorben, alle anderen Patienten waren zu diesem Zeitpunkt noch am Leben.

Art der Therapie nach MDT mit Rezidiv	Nach 1. MDT	Nach 2. MDT
Keine	2	0
RT	3	1
OP	1	0
Chemotherapie	1	0
Radionukleidtherapie	1	0
ADT	9	2
ADT + Radium-223	1	0
ADT+ Chemotherapie	1	0
ADT + RT	2	0
ADT + RT + Chemotherapie	1	0
Unbekannt	6	0

Tabelle 9: Weitere Therapien nach erneutem Progress nach MDT (ADT= Androgendeprivationstherapie, RT=Radiotherapie)

3.1.4 PSA-Werte

Die PSA-Werte zur Zeit des PET/CT (Abbildung 3) und vor der Bestrahlung (Abbildung 4) sowie der PSA-Nadir nach PET/CT-basierter Bestrahlung (Abbildung 5) der Patienten mit und ohne Rezidiv nach MDT (T3) wurden mithilfe eines einfachen Boxplots gegenübergestellt.

Der PSA-Wert zur Zeit des PET/CT betrug im Median bei den Patienten ohne erneutes Rezidiv 1,07 ng/ml, bei den Patienten mit Rezidiv nach MDT 2,18 ng/ml.

Der Median-PSA vor Bestrahlung betrug bei den Patienten ohne Rezidiv 0,77 ng/ml, bei den Patienten mit Rezidiv nach MDT 1,59 ng/ml.

Der PSA-Nadir nach Bestrahlung lag im Median bei den Patienten ohne Rezidiv 0,03 ng/ml, bei den Patienten mit Rezidiv 0,15 ng/ml.

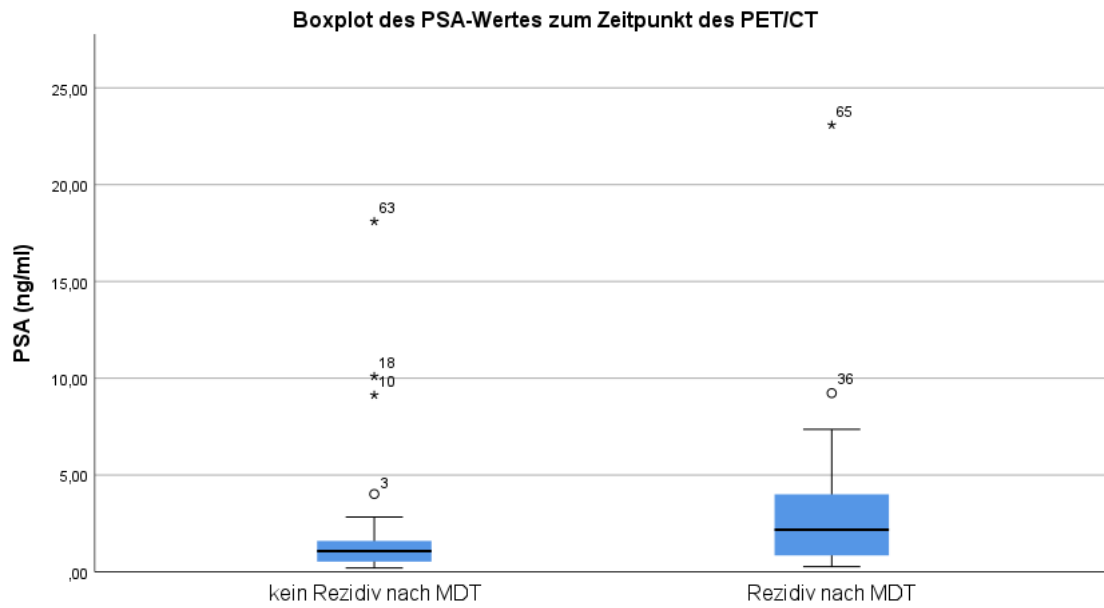


Abbildung 3: Vergleich des PSA-Wert zur Zeit des PET/CT bei Patienten ohne vs. mit Rezidiv nach MDT (T3) (PSA=Prostata-spezifisches Antigen)

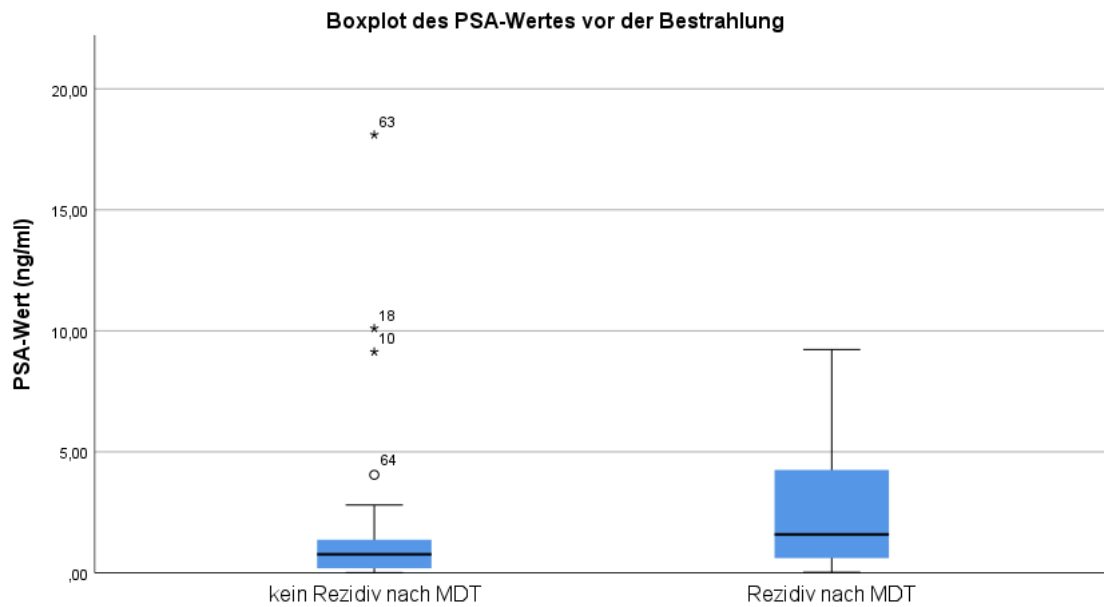


Abbildung 4: Vergleich des PSA-Wert vor der PET/CT-basierten Bestrahlung bei Patienten ohne vs. mit Rezidiv nach MDT (T3) (PSA=Prostata-spezifisches Antigen)

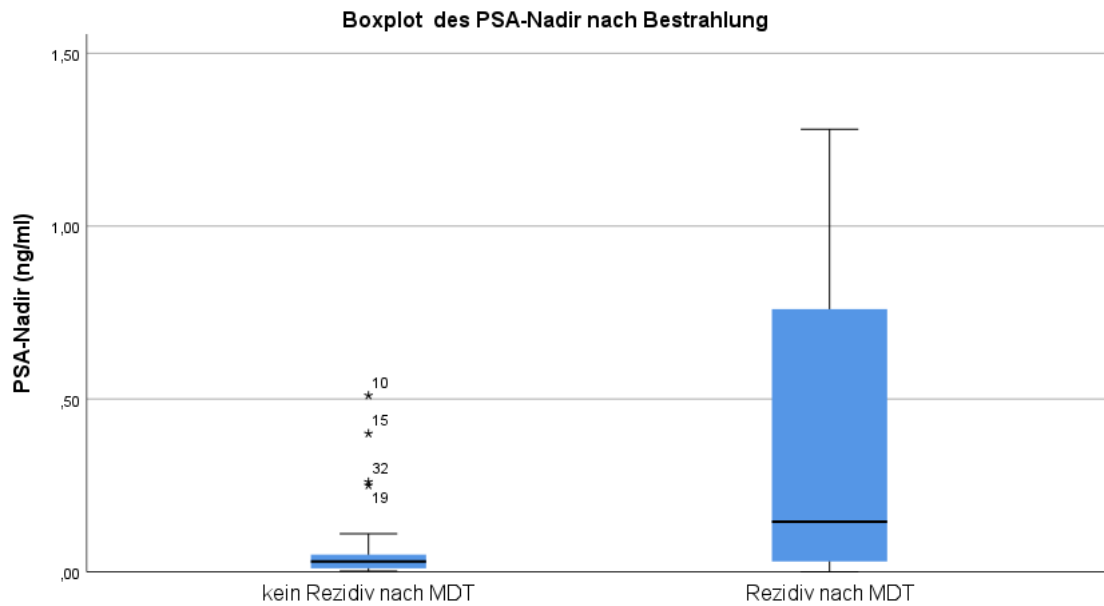


Abbildung 5: Vergleich des PSA-Nadir nach PET/CT-basierter Bestrahlung bei Patienten ohne vs. mit Rezidiv nach MDT (T3) (PSA=Prostata-spezifisches Antigen)

3.2 PET/CT-basierte Bestrahlungskonzepte

Tabelle 10-Tabelle 14 stellen die angewendeten Bestrahlungskonzepte dar. Die PET-positiven Läsionen wurden dabei wie folgt bestrahlt:

- Prostataloge mit 50,4 bis 72 Gy
- Lokalrezidiv mit 66 bis 72 Gy
- Lymphabflusswege mit 45 bis 51 Gy
- Lymphknoten wurden mit 50 bis 70 Gy
- Knochenmetastasen mit 21 bis 66 Gy.

Gesamtdosis (in Gy)	Fraktionen	Einzeldosis (in Gy)	n
21	3	7	4
30	3	10	5
40	10	4	9
48,5	10	4,85	3
49,94	22	2,27	1
50	25	2	6
51	34	1,5	1
56	28	2	2
66	33	2	1

Tabelle 10: Radiotherapieschemata der Knochenmetastasen (Gy=Gray)

Gesamtdosis (in Gy)	Fraktionen	Einzeldosis (in Gy)	n
66	33	2	5
68	34	2	1
70	35	2	1
71,4	34	2,1	1
72	36	2	2

Tabelle 11: Radiotherapieschemata im Bereich der Lokalrezidive (Gy=Gray)

Gesamtdosis (in Gy)	Fraktionen	Einzeldosis (in Gy)	n
50	25	2	2
57,2	26	2,2	2
58	29	2	1
60	30	2	4
60,2	28	2,15	1
61,2	34	1,8	16
62	31	2	1
64	33	28 x 2 Gy & 4 x 2 Gy 28 x 2 Gy & 5 x 1,6 Gy	3
66	33	2	13
70	35	2	11

Tabelle 12: Radiotherapieschemata im Bereich der PET-positiven Lymphknotenmetastasen (Gy=Gray)

Gesamtdosis (in Gy)	Fraktionen	Einzel-dosis (in Gy)	n
45	25	1,8	3
46,8	26	1,8	2
50,4	28	1,8	35
51	34	1,5	16

Tabelle 13: Radiotherapieschemata der elektiven Lymphabflusswege (Gy=Gray)

Gesamtdosis (in Gy)	Fraktionen	Einzel-dosis (in Gy)	n
50,4	28	1,8	1
60	30	2	1
60,4	33	28 x 1,8 Gy & 5 x 2 Gy	1
66	33	2	19
68	34	2	15
70	36	1,95	1
72	35	28 x2 Gy & 7x 2,29 Gy	1

Tabelle 14: Radiotherapieschemata im Bereich der Prostataloge (Gy=Gray)

3.3 PSA-Kontrolle nach PET/CT-basierter Bestrahlung

3.3.1 Nach EORTC-Kriterien

Nach EORTC-Kriterien erlitten 28 Patienten ein biochemisches Rezidiv nach der PET/CT-basierten Bestrahlung (T3), somit blieben 56,9% (n=37) der Patienten rezidivfrei. Der Mittelwert für das biochemisch-rezidivfreie Überleben beträgt 84,2 Monate, der Median 53,5 Monate. Die 5-Jahres-PSA-Kontrolle liegt bei 46,3%, die 10-Jahres-PSA-Kontrolle bei 41,7% (Abbildung 6).

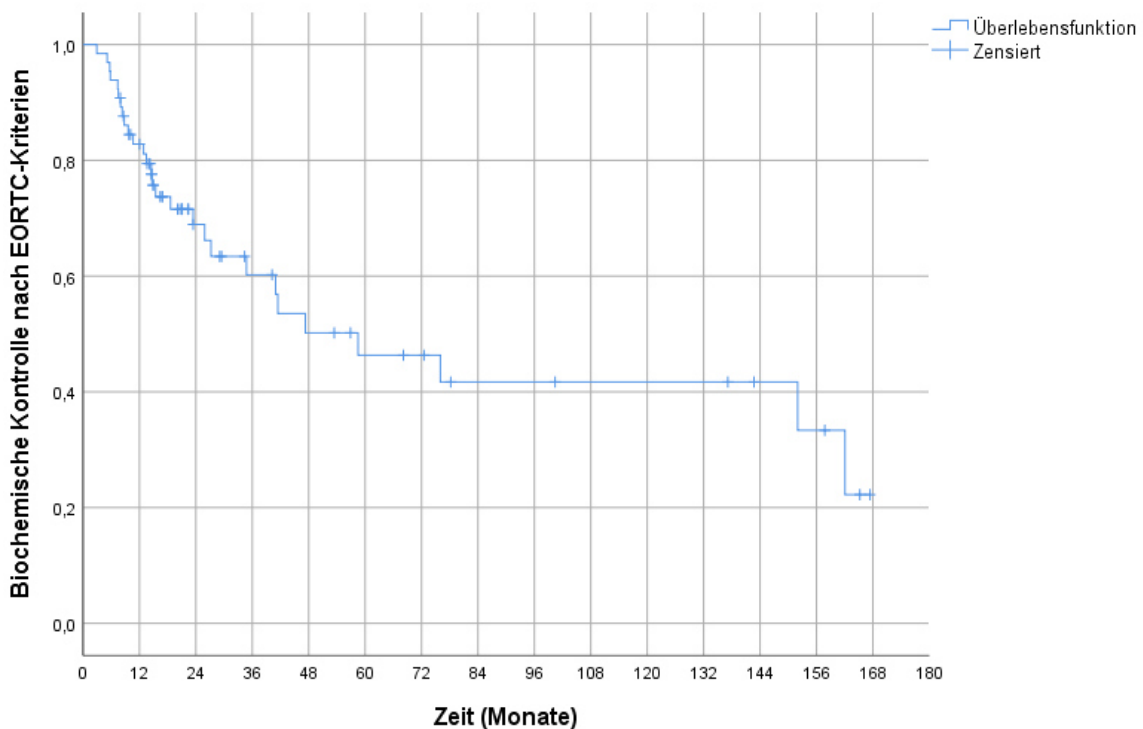


Abbildung 6: Biochemische Kontrolle nach EORTC-Kriterien

3.3.2 Nach Phoenix-Kriterien

Nach Phoenix-Kriterien (PSA-Nadir + 2 ng/ml) erlitten 15 Patienten ein biochemisches Rezidiv, somit blieben 76,9% (n=50) der Patienten rezidivfrei. Der Mittelwert für das biochemisch-rezidivfreie Überleben beträgt 112,6 Monate, der Median 163,1 Monate. Das 5-Jahres-Überleben liegt bei 67,4%, das 10-Jahres-Überleben bei 55,2% (Abbildung 7).

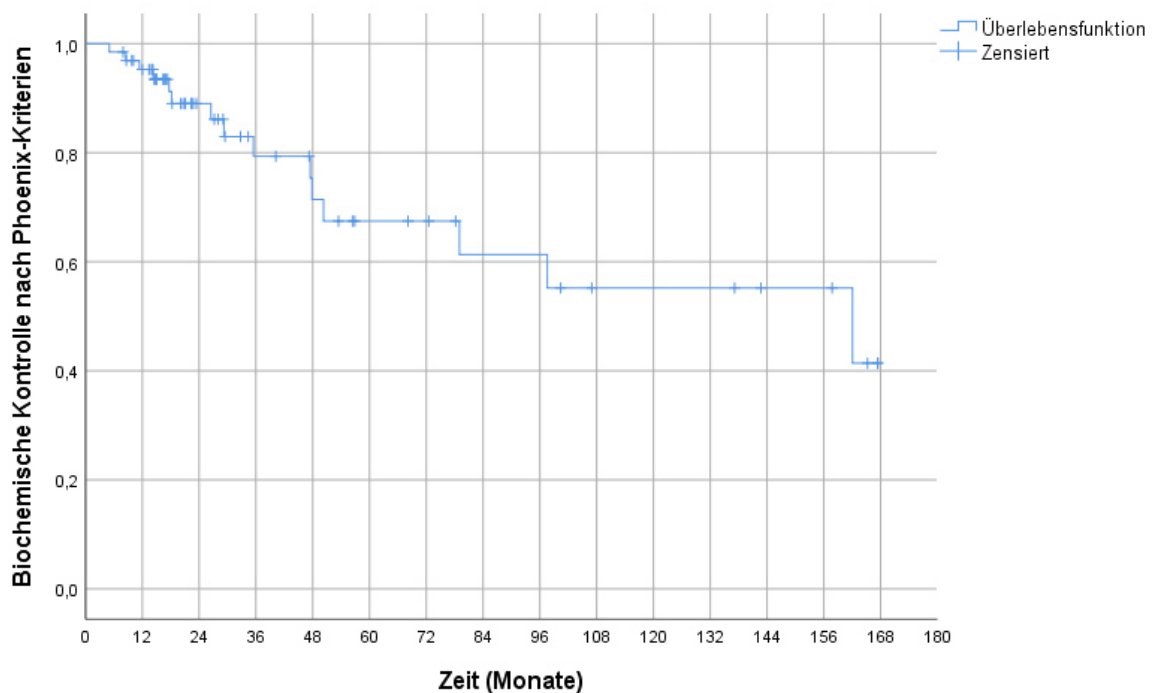


Abbildung 7: Biochemische Kontrolle nach Phoenix-Kriterien

3.4 PSA-Verlauf

Der Verlauf des PSA-Wertes in ng/ml wurde zum initialen Zeitpunkt, postoperativ (PSA-Nadir nach RPE) sowie vor und nach der PET/CT-gerichteter Behandlung (PSA-Nadir) in Abbildung 8 dargestellt.

Der PSA-Nadir jedes einzelnen Patienten nach der Strahlentherapie wurde in Abbildung 9 als Wasserfalldiagramm dargestellt. Hierbei konnte bei 81,5% (n=53) der Patienten ein signifikanter PSA-Abfall (>50%) nach der ersten PET/CT-gesteuerten Behandlung festgestellt werden im Vergleich zum PSA-Niveau vor der Bestrahlung. Bei 3 Patienten kam es zu einem Abfall <50 %, bei 4 blieb der PSA-Wert gleich (0,01; 0,07; 0,03 und 0,02 ng/ml) und bei weiteren 5 Patienten kam es zu einem Anstieg des PSA-Wertes.

Bei 69,2% (n=45) der Patienten wurde zusätzlich zu der Bestrahlung eine Androgendeprivationstherapie durchgeführt.

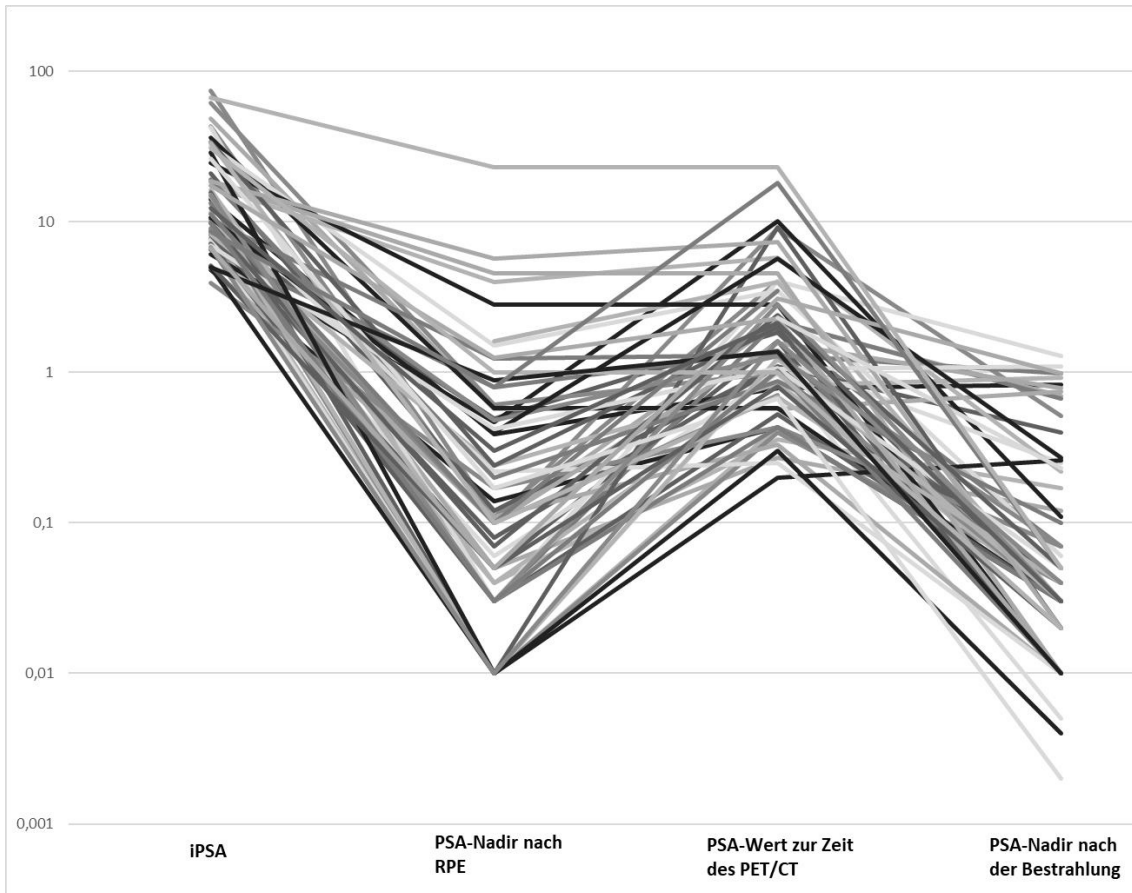


Abbildung 8: Logarithmischer PSA-Verlauf (in ng/ml) zu den Zeitpunkten der initialen Diagnose (T0), postoperativ (PSA-Nadir nach RPE, T0), zur Zeit des PET/CT (T1) und nach der PET/CT-basierten Bestrahlung (PSA-Nadir, T2) (PSA=Prostata-spezifisches Antigen, RPE=Radikale Prostatektomie)

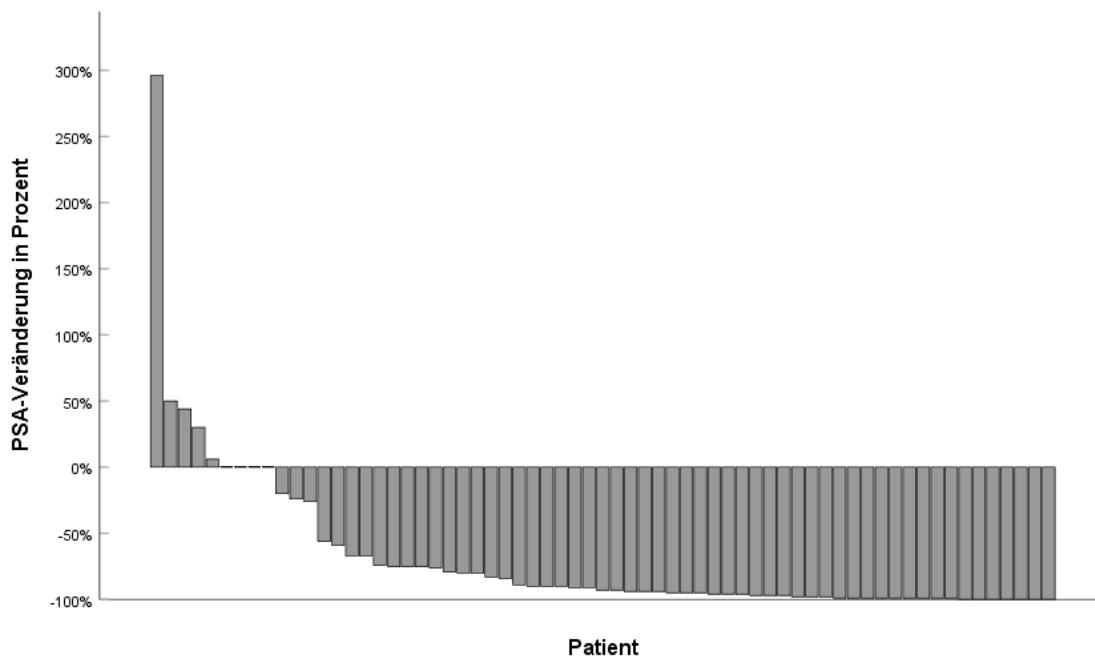


Abbildung 9: Wasserfalldiagramm der prozentualen PSA-Veränderung nach der Bestrahlung pro Patient (PSA=Prostata-spezifisches Antigen)

3.5 Klinische Endpunkte

Alle Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv von 65 Patienten nach einer mittleren Nachsorgedauer von 52,3 Monaten (Median 27,6 Monate, Range 6,4-165,9 Monate).

Tabelle 15 zeigt eine Übersicht des 1-, 2-, 3-, 5-, 7- und 10-Jahres-Überlebens für alle Endpunkte.

	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	5 Jahre	7 Jahre	10 Jahre
Gesamtüberleben	100	97,2	93,9	89,4	89,4	81,3
Prostatakrebs- spezifisches Überleben	100	100	96,6	92	92	83,6
Metastasenfreies Überleben	90,5	78,5	72,9	59,3	59,3	41,5

Tabelle 15: Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Prozent

3.5.1 Gesamtüberleben (OS)

Insgesamt sind bis zum Studienende 6 Patienten verstorben. Dies entspricht einem Anteil von 9,2% am Gesamtkollektiv. Der Mittelwert für das Gesamtüberleben beträgt 145,8 Monate (das mediane Überleben wurde nicht erreicht). Das 5-Jahres-Überleben liegt bei 89,4%, das 10-Jahres-Überleben bei 81,3% (Abbildung 10).

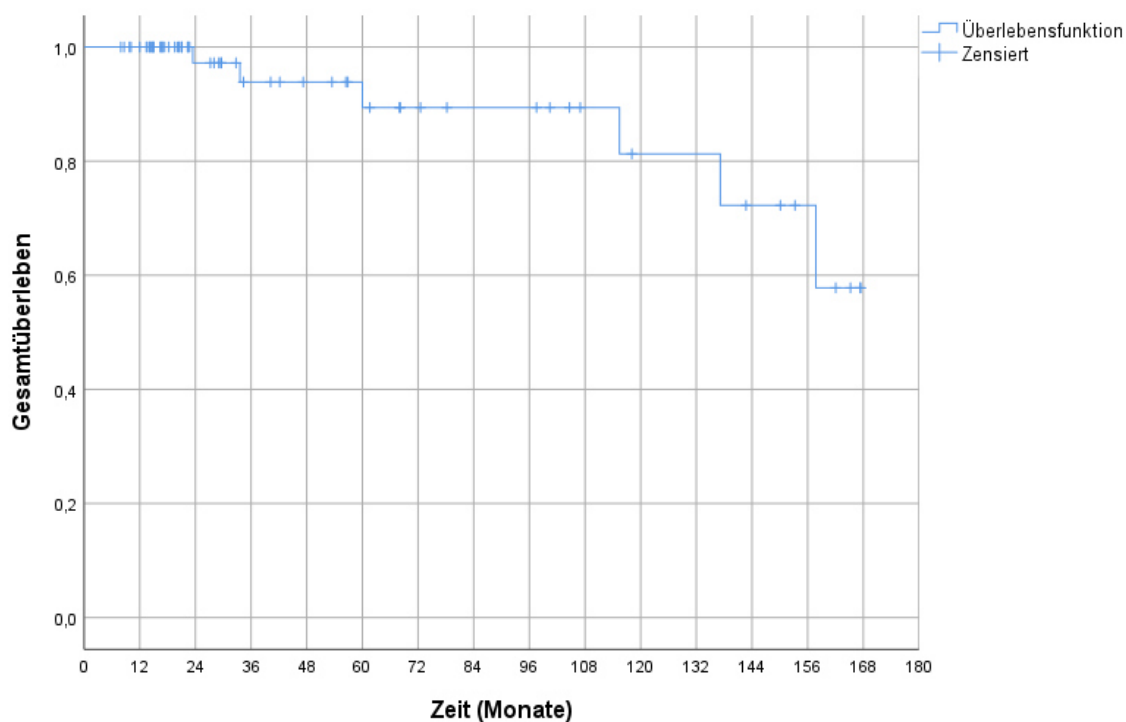


Abbildung 10: Gesamtüberleben

3.5.2 Prostatakrebspezifisches Überleben (PCSS)

Insgesamt sind bis zum Studienende 3 Patienten an ihrem Prostatakarzinom verstorben. Der Mittelwert für das prostatakrebspezifische Überleben beträgt 153,5 Monate (das mediane Überleben wurde nicht erreicht). Das 5-Jahres-Überleben liegt bei 92%, das 10-Jahres-Überleben bei 83,6% (Abbildung 11).

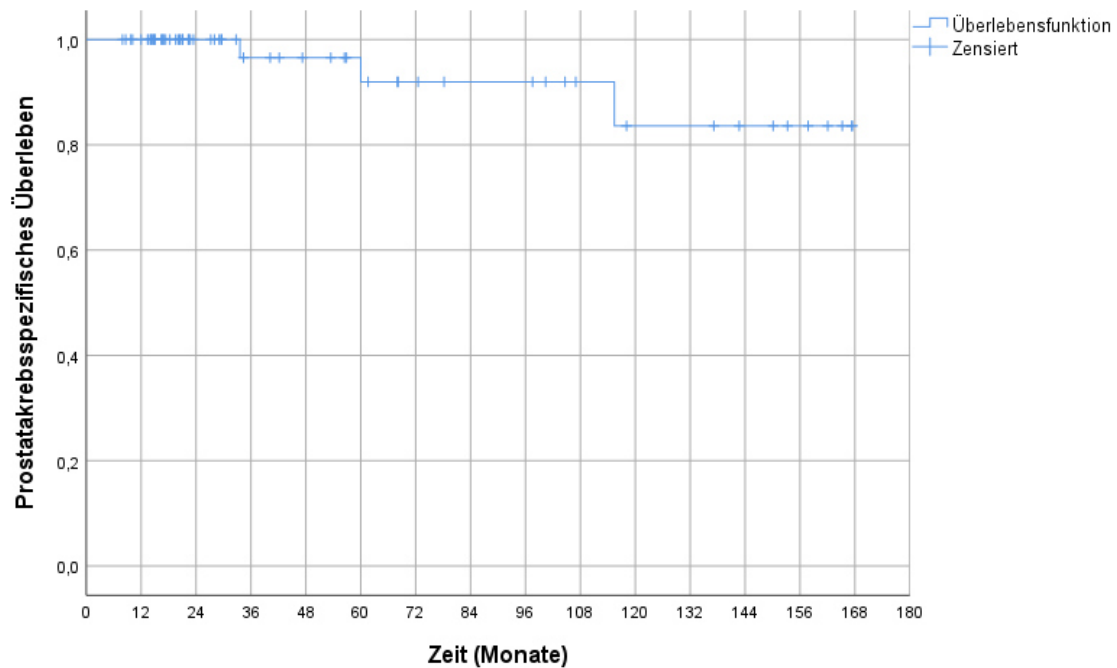


Abbildung 11: Prostatakrebspezifisches Überleben

3.5.3 Metastasenfreies Überleben (DMFS)

Insgesamt sind bis zum Studienende bei 35,4% (n=23) Patienten neue Metastasen aufgetreten, somit blieben 64,6% (n=42) der Patienten metastasenfrei. Der Mittelwert für das metastasenfreie Überleben beträgt 98,0 Monate (median 107,0 Monate). Das 5-Jahres-Überleben liegt bei 59,3%, das 10-Jahres-Überleben bei 41,5% (Abbildung 12).

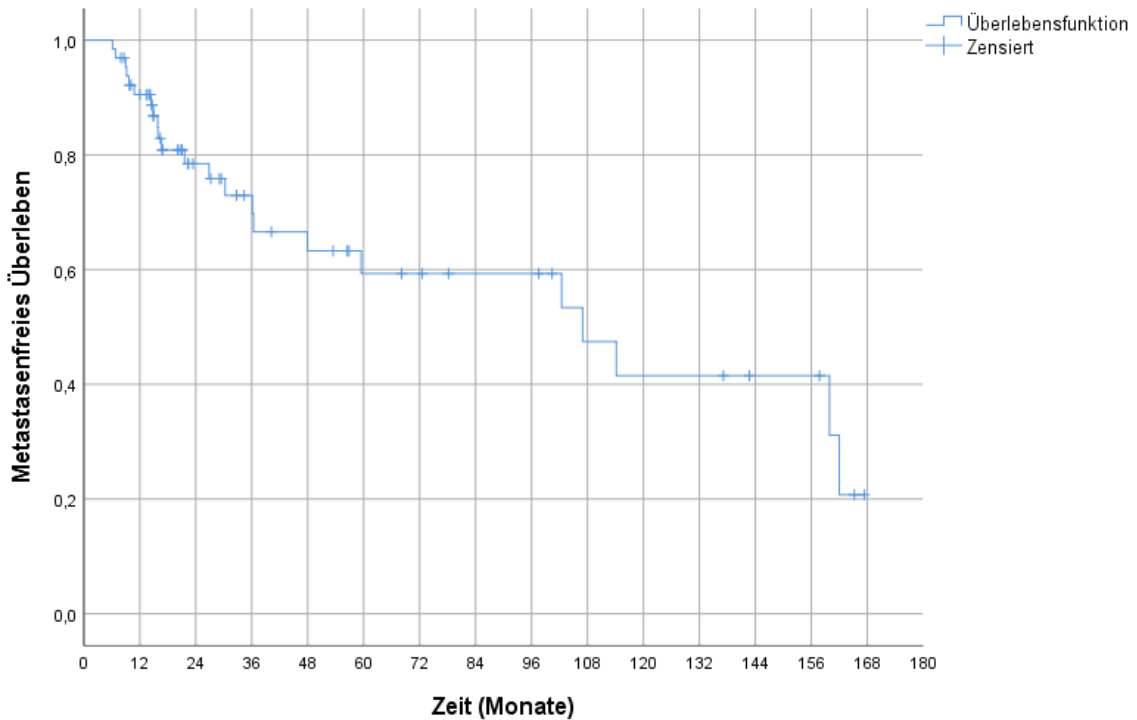


Abbildung 12: Metastasenfreies Überleben

3.5.4 Einfluss von Knochenmetastasen auf die klinischen Endpunkte

Im Folgenden wurde der Einfluss des Vorhandenseins von Knochenmetastasen auf die klinischen Endpunkte mittels Kaplan-Meyer-Methode und log-rank-Tests untersucht.

Die Log-Rank-Tests zeigten für das Gesamtüberleben (Abbildung 13, $p=0,568$), das prostatakrebspezifische Überleben (Abbildung 14, $p=0,684$), das metastasenfreie Überleben (Abbildung 15, $p=0,141$) und biochemisches Rezidiv nach Phoenix-Kriterien (Abbildung 17, $p=0,902$) keine signifikanten Unterschiede.

Für biochemisches Rezidiv nach EORTC-Kriterien ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,002$) beim Fehlen von Knochenmetastasen (Abbildung 16).

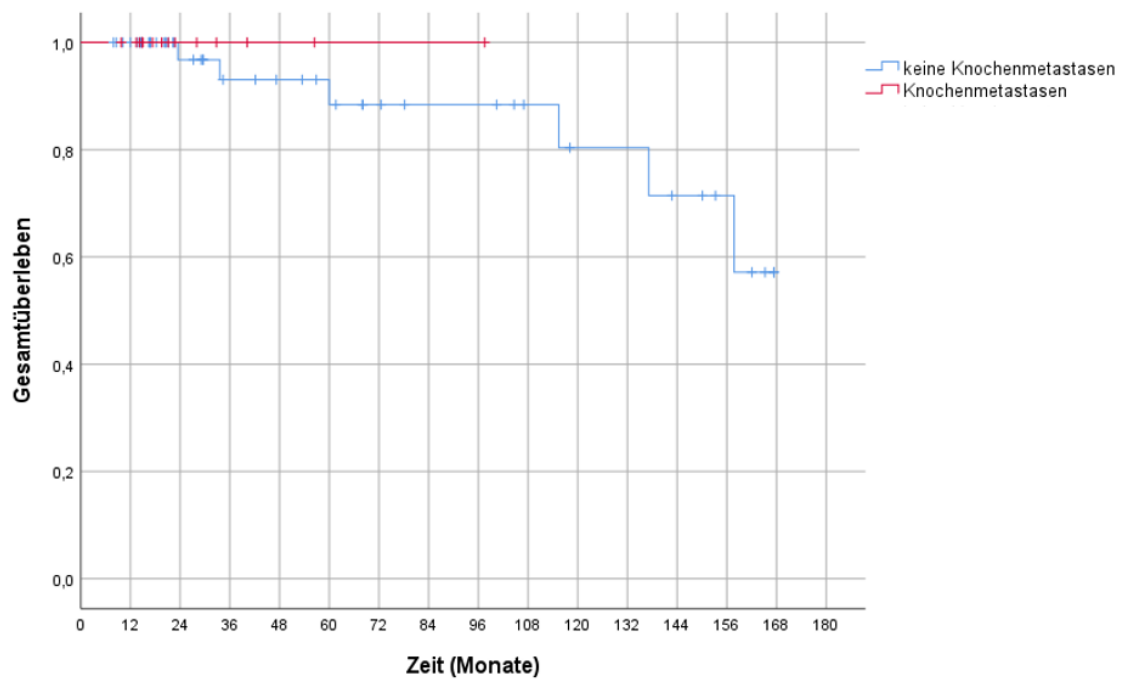


Abbildung 13: Gesamtüberleben abhängig von Knochenmetastasen, $p=0,568$

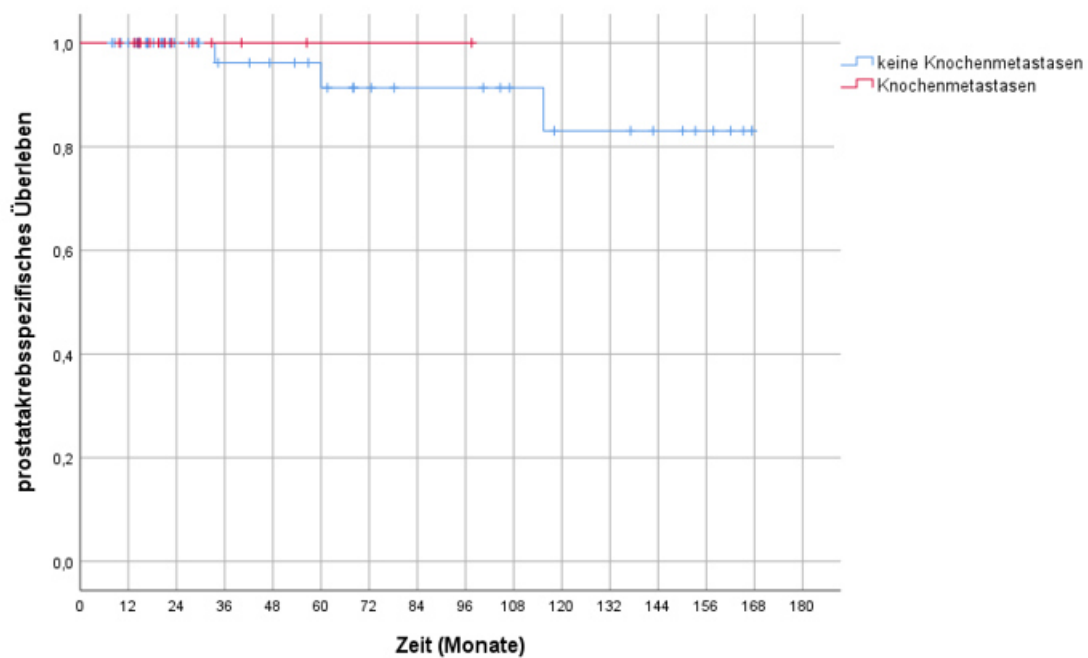


Abbildung 14: Prostatakrebspezifisches Überleben abhängig von Knochenmetastasen, $p=0,684$

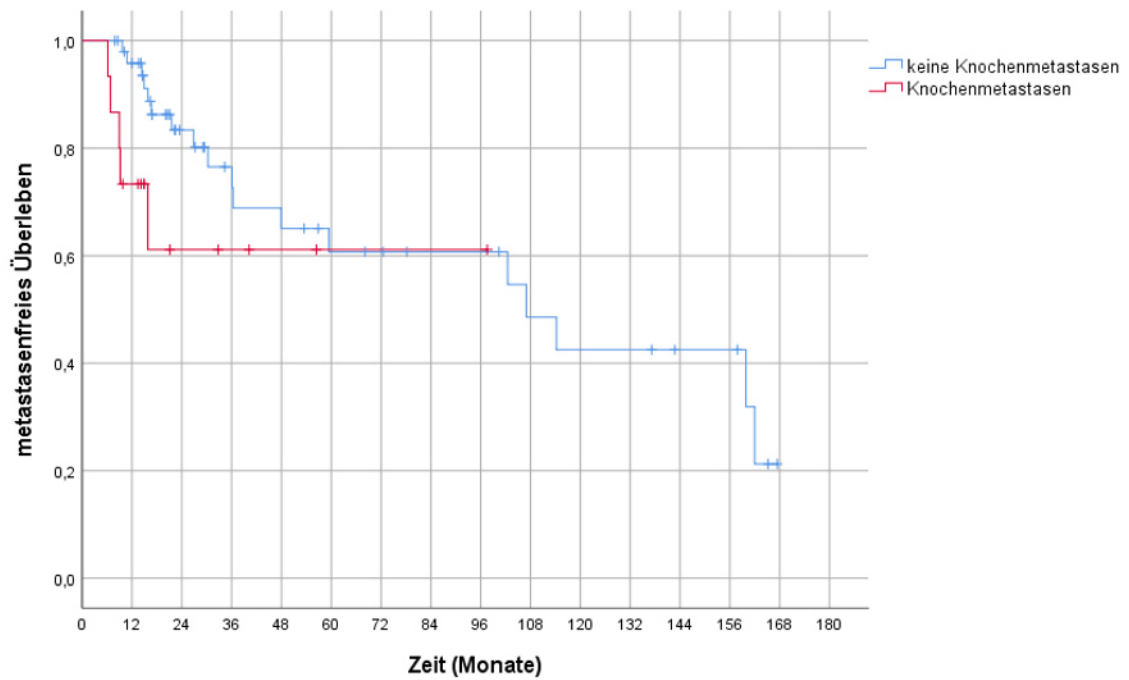


Abbildung 15: Metastasenfreies Überleben abhängig von Knochenmetastasen, $p=0,141$

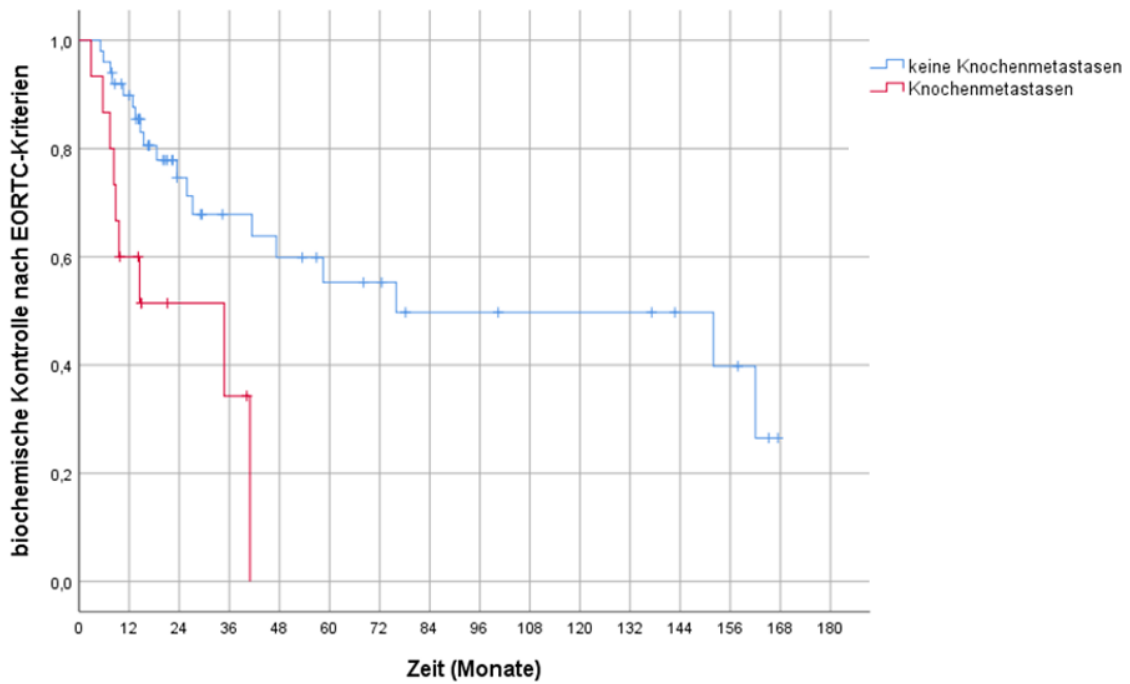


Abbildung 16: Biochemische Kontrolle nach EORTC-Kriterien abhängig von Knochenmetastasen, $p=0,002$

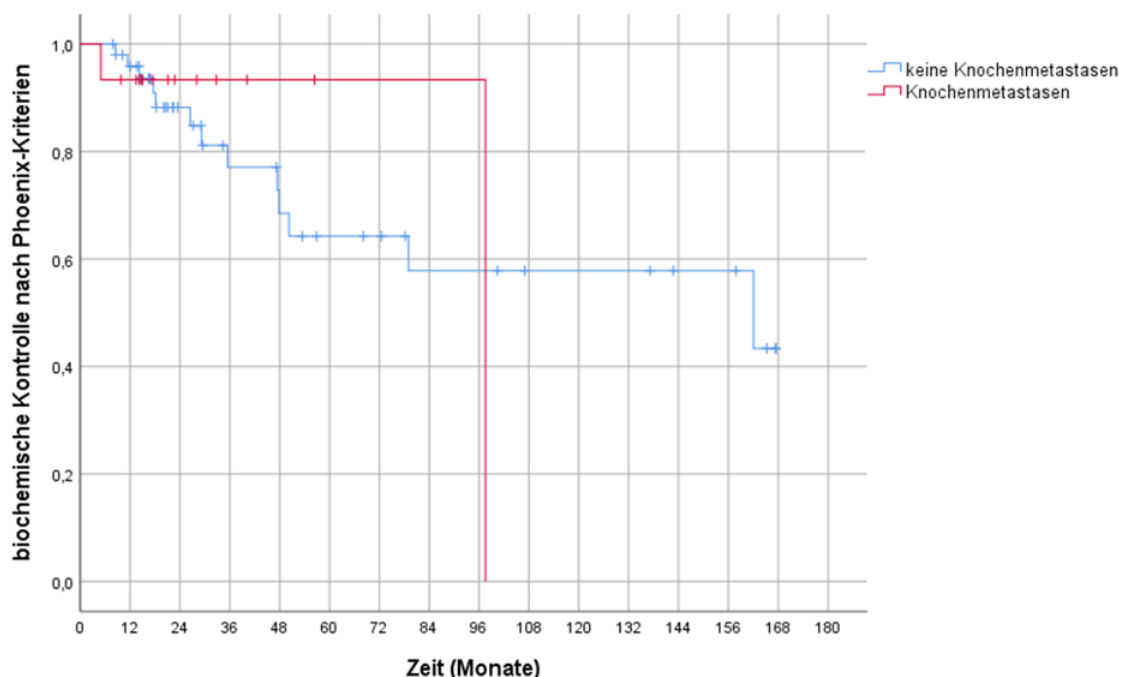


Abbildung 17: Biochemische Kontrolle nach Phoenix-Kriterien abhängig von Knochenmetastasen, $p=0,902$

3.6 Bestrahlungsdosis und metastasenfreies Überleben

Im Folgenden wurde untersucht, ob zwischen der Bestrahlungsdosis (BED und EQD2) der Lymphabflusswege, der Prostataloge sowie der Lymphknoten und dem metastasenfreien Überleben ein Zusammenhang besteht.

In Tabelle 16 sind jeweils Median, 25. Perzentile und 75. Perzentile von BED und EQD2 der jeweiligen Bestrahlungsgebiete für die Patienten ohne Metastasen sowie mit Metastasen aufgeführt.

Der Zusammenhang zwischen Bestrahlungsdosis und metastasenfreiem Überleben wurde mit einer univariaten Cox Regression analysiert (Tabelle 17). Dabei waren eine höhere BED und EQD2 der bestrahlten Loge mit einem signifikant schlechterem metastasenfreiem Überleben ($p=0,040$ bzw. $0,039$) assoziiert.

	Status metastasenfrees Überleben					
	Keine Metastasen (n=42)			Metastasen (n=23)		
	Perzentil 25	Perzentil 75	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	Median
EQD2 LAW	47,52	49,56	47,52	47,52	47,52	47,52
BED LAW	110,90	115,60	110,90	110,90	110,90	110,90
EQD2 Loge	64,97	68,00	66,00	66,00	68,54	67,47
BED Loge	151,60	158,70	154,00	154,00	159,90	157,40
EQD2 LK	58,70	66,00	60,71	60,00	70,00	66,00
BED LK	137,00	154,00	141,70	140,00	163,30	154,00

Tabelle 16: Bestrahlungsdosis und metastasenfrees Überleben (BED=Biological equivalent dose, EQD2=equivalent dose in 2 Gy fractions, LAW=Lymphabflusswege, LK=Lymphknoten)

Variable	HR	KI 95%	P-Wert
EQD2 LAW in Gy	1,012	0,749 – 1,368	0,939
BED LAW in Gy	1,006	0,884 – 1,145	0,926
EQD2 Loge in Gy	1,344	1,015 – 1,781	0,039
BED Loge in Gy	1,135	1,006 – 1,281	0,040
EQD2 LK in Gy	0,923	0,827 – 1,030	0,152
BED LK in Gy	0,971	0,926 – 1,018	0,220

Tabelle 17: Cox Regression Bestrahlungsdosis und metastasenfrees Überleben (BED=Biological equivalent dose, EQD2=equivalent dose in 2 Gy fractions, HZ=Hazards Ratio, KI=Konfidenzintervall, LAW=Lymphabflusswege, LK=Lymphknoten)

3.7 Vergleich von Cholin- und PSMA-PET/CT

Von den 65 Patienten erhielten 47,7% (n=31) ein ¹¹CCholin-PET/CT und 52,3% (n=34) Patienten ein ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT. Da sich bei der Auswertung zeigte, dass in der Gruppe der Patienten mit Cholin-PET/CT deutlich weniger Knochenmetastasen vorhanden waren (insgesamt 3 Knochenmetastasen in der

Cholin-Gruppe vs. 21 Knochenmetastasen in der PSMA-Gruppe), wurde auf einen Vergleich der beiden Gruppen verzichtet, da die Metastasierungsrisiken unterschiedlich verteilt waren. Im Anhang Kapitel 9.3 sind die durchgeführten Vergleiche mittels Kaplan-Meier-Methode und log-rank-Test hinterlegt.

3.8 Einflussfaktoren

Es wurde eine univariate und multivariate Cox Regression angewandt, um die Signifikanz von möglichen Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben (PFS) (Tabelle 18), metastasenfrees Überleben (Tabelle 19) und Gesamtüberleben (Tabelle 20) zu untersuchen. Es wurden die Faktoren Alter bei Erstdiagnose (\leq Median oder $>$ Median), T-Stadium ($\leq 2c$ oder $> 2c$), M-Stadium (M0 oder M1), Resektionsstatus (R0 oder R1/2), Gleason Score (≤ 7 oder > 7), Anzahl der Lymphknotenmetastasen (stetig), Anzahl der Knochenmetastasen (stetig), Zeit zwischen RPE und Rezidiv (< 1 Jahr oder > 1 Jahr), EQD2 der Lymphknotenmetastasen ($<$ Median oder $>$ Median), EQD2 der Knochenmetastasen ($<$ Median oder $>$ Median) sowie GTV der Metastasen (stetig) untersucht. Des Weiteren wurden iPSA (stetig), der PSA-Nadir nach RT (PSA $\leq 0,1$ oder $> 0,1$ sowie PSA $\leq 0,2$ oder $> 0,2$), Time to Nadir (stetig), PSA-Level bei Rezidiv (stetig), letzter PSA vor RT ($<$ Median oder $>$ Median) und PSA-Doubling Time ($<$ Median oder $>$ Median, Median=3,35 Monate). Tabelle 18-20 zeigt die Ergebnisse der univariaten Cox Regression.

Als signifikante ($p < 0,05$) Einflussfaktoren zeigten sich beim progressionsfreien Überleben der PSA-Nadir nach RT, die Anzahl der Knochenmetastasen und das M-Stadium. Beim metastasenfrees Überleben waren der PSA-Nadir nach RT und das M-Stadium signifikant. Beim Gesamtüberleben zeigte sich kein Faktor als signifikant.

Bei Patienten, die einen PSA-Nadir nach PET/CT-basierter Bestrahlung von $\leq 0,1$ oder $\leq 0,2$ erreichten, war sowohl das progressionsfreie Überleben (p jeweils $< 0,001$ und HR=13,81 bzw. 10,43) als auch das metastasenfrees Überleben (p jeweils $< 0,001$ und HR=10,22 bzw. 7,21) signifikant besser. Auch als stetige Variable betrachtet, hatten Patienten mit einem höheren Nadir ein

deutlich schlechteres progressionsfreies ($p < 0,001$, $HR = 131,29$) und metastasenfreies Überleben ($p < 0,001$, $HR = 20,17$). Patienten, bei denen Knochenmetastasen vorlagen, zeigten ebenfalls ein signifikant schlechteres metastasenfreies ($p = 0,034$, $HR = 2,96$) und progressionsfreies Überleben ($p = 0,001$, $HR = 4,51$) als Patienten ohne Knochenmetastasen. Beim progressionsfreien Überleben war eine höhere Anzahl an Knochenmetastasen mit einem 1,5-fach schlechteren Überleben assoziiert ($p = 0,013$, $HR = 1,57$).

Die Einflussfaktoren, die in der univariaten Cox Regression für das progressionsfreie Überleben signifikant waren oder einen schwachen Trend bis zu einem $p < 0,25$ aufwiesen, wurden einer multivariaten Analyse unterzogen (Tabelle 21). Von den dabei untersuchten Einflussfaktoren zeigten in der multivariaten Analyse jedoch nur der PSA-Nadir und die DT eine Signifikanz.

Univariates Modell zum progressionsfreien Überleben				
	HR	KI 95%	P-Wert	Variable
EQD2 LK	0,964	0,871-1,067	0,479	Stetig
PSA-Nadir nach RT				
≤0,1	1 (ref)			PSA-Nadir ≤0,1 vs.
>0,1	13,811	5,022-37,980	<0,001	>0,1
PSA-Nadir nach RT				
≤0,2	1 (ref)			PSA-Nadir ≤0,2 vs.
>0,2	10,430	4,137-26,291	<0,001	>0,2
T-Stadium				
≤2c	1 (ref)			T ≤ 2c vs. T > 2c
>2c	1,107	0,507-2,415	0,799	
Time to Nadir	0,987	0,953-1,023	0,488	Stetig
iPSA	1,018	0,994-1,043	0,147	Stetig
PSA bei Rezidiv	1,052	0,961-1,151	0,272	Stetig
Steigende Anzahl LK	1,005	0,684-1,477	0,981	Stetig
Steigende Anzahl BM	1,574	1,099-2,253	0,013	Stetig
Letzter PSA vor RT	1,052	0,950-1,166	0,330	Stetig
EQD2 BM	1,028	0,992-1,065	0,124	Stetig
Alter				
≤63	1(ref)			Alter ≤63 vs. Alter
>63	0,839	0,396-1,779	0,647	>63
PSA vor RT				
<Median	1 (ref)			PSA <Median vs.
>Median	1,494	0,700-3,189	0,299	>Median

Resektionsstatus				R0 vs. R1/2
R0	1 (ref)			
R1/2	1,545	0,691-3,452	0,289	
DT				DT <Median vs. >Median
<Median	1 (ref)			
>Median	0,495	0,200-1,222	0,127	
Zeit RPE bis Rezidiv				Zeit <1Jahr vs. >1Jahr
<1Jahr	1(ref)			
>1Jahr	1,904	0,874-4,146	0,105	
Gleason				Gleason ≤7 vs. >7
≤7	1 (ref)			
>7	0,778	0,365-1,660	0,517	
EQD2 LK				EQD2 <Median vs. >Median
<Median	1 (ref)			
>Median	0,566	0,196-1,640	0,295	
EQD2 BM				EQD2 <Median vs. >Median
<Median	1 (ref)			
>Median	149,050	0,243-91546,675	0,127	
GTV	1,001	0,993-1,008	0,889	stetig
M-Stadium	4,507	1,900-10,691	0,001	M0 vs. M1

Tabelle 18: Univariate Cox Regression für Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben (BM=bone metastases/Knochenmetastasen, DT=doubling time, GTV=gross tumour volume, HZ=Hazards Ratio KI=Konfidenzintervall, LK=Lymphknoten, (i)PSA=(initiales) Prostataspezifisches Antigen, RPE=radikale Prostatektomie, RT=Radiotherapie)

Univariates Modell zum metastasenfreien Überleben				
	HR	KI 95%	P-Wert	Variable
EQD2 LK	0,390	0,117-1,297	0,125	Stetig
PSA-Nadir nach RT				PSA-Nadir ≤0,1 vs. >0,1
≤0,1	1 (ref)			
>0,1	10,217	3,682-28,349	<0,001	
PSA-Nadir nach RT				PSA-Nadir ≤0,2 vs. >0,2
≤0,2	1 (ref)			
>0,2	7,213	2,771-18,775	<0,001	
T-Stadium				T≤2c vs. T>2c
≤2c	1 (ref)			
>2c	0,952	0,410-2,215	0,910	
Time to Nadir	0,975	0,932-1,019	0,263	Stetig
iPSA	1,021	0,995-1,048	0,116	Stetig
PSA bei Rezidiv	1,051	0,965-1,146	0,253	Stetig
Steigende Anzahl LK	1,208	0,866-1,685	0,266	Stetig
Steigende Anzahl BM	1,578	0,969-2,569	0,067	Stetig
Letzter PSA vor RT	1,039	0,916-1,178	0,553	Stetig
EQD2 BM	1,007	0,962-1,055	0,759	Stetig
Alter				Alter ≤63 vs. Alter >63
≤63	1 (ref)			
>63	0,927	0,405-2,122	0,857	

PSA vor RT < Median >Median	1 (ref) 1,188	0,508-2,779	0,691	PSA <Median vs. >Median
Resektionsstatus R0 R1/2	1 (ref) 1,710	0,672-4,350	0,260	R0 vs. R1/2
DT <Median >Median	1 (ref) 0,385	0,141-1,051	0,063	DT <Median vs. >Median
Zeit RPE bis Rezidiv <1Jahr >1Jahr	1 (ref) 1,727	0,722-4,130	0,220	Zeit <1Jahr vs. >1Jahr
Gleason ≤7 >7	1 (ref) 0,735	0,316-1,710	0,475	Gleason ≤7 vs. >7
EQD2 LK <Median >Median	1 (ref) 0,390	0,117-1,297	0,125	EQD2 <Median vs. >Median
EQD2 BM <Median >Median	1 (ref) 86,494	0,058-127886,717	0,231	EQD2 <Median vs. >Median
GTV	0,992	0,975-1,009	0,338	stetig
M-Stadium	2,956	1,086-8,046	0,034	M0 vs. M1

Tabelle 19: Univariate Cox Regression für Einflussfaktoren auf das metastasenfreie Überleben (BM=bone metastases/Knochenmetastasen, DT=doubling time, GTV=gross tumour volume, HZ=Hazards Ratio, KI=Konfidenzintervall, LK=Lymphknoten, (i)PSA=(initiales) Prostataspezifisches Antigen, RPE=radikale Prostatektomie, RT=Radiotherapie)

Univariates Modell zum Gesamtüberleben				
	HR	KI 95%	P-Wert	Variable
EQD2 LK	0,961	0,760-1,215	0,740	Stetig
T-Stadium ≤2c >2c	1 (ref) 0,273	0,050-1,498	0,135	T≤ 2c vs. T>2c
PSA-Nadir nach RT ≤0,1 >0,1	1 (ref) 1,729	0,183-16,348	0,633	PSA-Nadir ≤0,1 vs. >0,1
PSA-Nadir nach RT ≤0,2 >0,2	1 (ref) 1,935	0,208-18,044	0,562	PSA-Nadir ≤0,2 vs. >0,2
Time to Nadir	0,846	0,687-1,041	0,114	Stetig
iPSA	1,034	0,980-1,090	0,225	Stetig
PSA bei Rezidiv	1,109	0,987-1,247	0,083	Stetig
Steigende Anzahl LK	1,566	0,814-3,012	0,179	Stetig
Steigende Anzahl BM	0,054	0,000-263038,185	0,711	Stetig
Letzter PSA vor RT	2,111	0,355-12,550	0,411	Stetig
EQD2 BM	zensiert			Stetig

Alter ≤63 >63	1 (ref) 0,655	0,119-3,624	0,628	Alter ≤63 vs. Alter >63
PSA vor RT < Median >Median	1 (ref) 2,111	0,355-12,550	0,411	PSA <Median vs. >Median
Resektionsstatus R0 R1/2	1 (ref) 1,307	0,256-6,664	0,747	R0 vs. R1/2
DT <Median >Median	1 (ref) 0,197	0,021-1,837	0,154	DT <Median vs. >Median
Zeit RPE bis Rezidiv <1Jahr >1Jahr	1 (ref) 1,243	0,201-7,681	0,815	Zeit <1Jahr vs. >1Jahr
Gleason ≤7 >7	1 (ref) 0,726	0,144-3,667	0,698	Gleason ≤7 vs. >7
EQD2 LK <Median >Median	1 (ref) 0,972	0,090-10,438	0,981	EQD2 <Median vs. >Median
EQD2 BM <Median >Median	zensiert			EQD2 <Median vs. >Median
GTV	0,988	0,942-1,036	0,622	stetig
M-Stadium	0,042	0,000-2674713,792	0,730	M0 vs. M1

Tabelle 20: Univariate Cox Regression für Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben (BM=bone metastases/Knochenmetastasen, DT=doubling time, GTV=gross tumour volume, HZ=Hazards Ratio, KI=Konfidenzintervall, LK=Lymphknoten, (i)PSA=(initiales) Prostataspezifisches Antigen, RPE=radikale Prostatektomie, RT=Radiotherapie)

	P-Wert	HR	KI 95%
iPSA (stetig)	0,176	1,019	0,992-1,047
Nadir nach RT (PSA-Nadir $\leq 0,1$ vs. $> 0,1$)	<0,001	23,800	6,490-87,283
iPSA (stetig)	0,174	1,019	0,992-1,047
Nadir nach RT (PSA-Nadir $\leq 0,1$ vs. $> 0,1$)	<0,001	23,367	6,181-88,344
Zeit zwischen RPE und Rezidiv (stetig)	0,901	1,055	0,450-2,475
iPSA (stetig)	0,174	1,031	0,987-1,076
Nadir nach RT (PSA-Nadir $\leq 0,1$ vs. $> 0,1$)	<0,001	40,923	7,030-238,230
Zeit zwischen RPE und Rezidiv (stetig)	0,879	1,089	0,363-3,270
Doubling Time (DT <Median vs. >Median)	0,007	0,226	0,077-0,662
Nadir nach RT (PSA-Nadir $\leq 0,1$ vs. $> 0,1$)	<0,001	13,561	4,669-39,387
Zeit zwischen RPE und Rezidiv (stetig)	0,917	1,046	0,449-2,436
Nadir nach RT (PSA-Nadir $\leq 0,1$ vs. $> 0,1$)	<0,001	12,476	3,897-39,945
Anzahl Knochenmetastasen (stetig)	0,996	0,997	0,354-2,808
M Status (M0 vs. M1)	0,830	1,198	0,229-6,274
Nadir nach RT (PSA-Nadir $\leq 0,1$ vs. $> 0,1$)	<0,001	12,408	3,786-40,667
Anzahl Knochenmetastasen (stetig)	0,991	1,007	0,331-3,059
M Status (M0 vs. M1)	0,858	1,179	0,195-7,138
Zeit zwischen RPE und Rezidiv (stetig)	0,964	1,022	0,405-2,576
Nadir nach RT (PSA-Nadir $\leq 0,1$ vs. $> 0,1$)	<0,001	19,549	4,957-77,085
Anzahl Knochenmetastasen (stetig)	0,954	0,967	0,312-2,994
M Status (M0 vs. M1)	0,528	1,764	0,302-10,296
iPSA (stetig)	0,186	1,019	0,991-1,048
Nadir nach RT (PSA-Nadir $\leq 0,1$ vs. $> 0,1$)	<0,001	34,008	7,728-149,647
Doubling Time (DT <Median vs. >Median)	0,005	0,234	0,085-0,646

Tabelle 21: Multivariate Cox Regression für Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben (BM=bone metastases/Knochenmetastasen, DT=doubling time, GTV=gross tumour volume, HZ=Hazards Ratio, KI=Konfidenzintervall, LK=Lymphknoten, (i)PSA=(initiales) Prostataspezifisches Antigen, RPE=radikale Prostatektomie, RT=Radiotherapie)

3.9 Analyse der Toxizitäten

3.9.1 Akuttoxizitäten

Es traten keine Toxizitäten der Grade 3 oder 4 auf. Bei 81,5% (n=53) kam es zu keiner bzw. lediglich Grad 1 Toxizität. Nur bei 18,5% (n=12) der Patienten traten Grad 2 Akuttoxizitäten auf, hierbei vor allem Proktitis oder Diarrhoe, seltener Dysurie und Urininkontinenz (Tabelle 22).

Vorbestehende Toxizitäten, die nicht im Zusammenhang mit der MDT standen, sondern in Zusammenhang mit Vorbehandlungen oder Vorerkrankungen

standen (radikale Prostatektomie, adjuvante/Salvage-RT), wurden nicht als therapieassoziierte Nebenwirkung gewertet.

Keine/Grad 1	53
Grad 2	12
Dysurie	3
Proktitis/Diarrhoe	10
Unininkontinenz	1
Grad 3	0

Tabelle 22: Häufigkeit von Akuttoxizitäten nach CTCAE-Kriterien

3.9.2 Spättoxizitäten

Bei 75,4% (n=49) der Patienten kam es zu keiner bzw. lediglich Grad 1 Toxizität. Grad 2 Toxizitäten wurden bei 12,3% (n=8) verzeichnet, Grad 3 Toxizitäten bei 6,2% der Patienten (n=4). Bei 9,2% (n=6) ist nicht bekannt, ob eine Spättoxizität auftrat (Tabelle 23).

Vorbestehende Toxizitäten wurden nicht als therapieassoziierte Nebenwirkung der MDT gewertet.

Keine/Grad 1	49
Grad 2	8
Dysurie	1
Harndrang	2
Unininkontinenz	3
Proktitis/Diarrhoe	2
Grad 3	4
Harnverhalt	1
Unininkontinenz	1
Stuhlinkontinenz	1
Proktitis/Diarrhoe	2
unbekannt	6

Tabelle 23: Häufigkeit von Spättoxizitäten nach CTCAE-Kriterien

3.10 Bestrahlungsdosis und Toxizitäten

Im Folgenden wurde untersucht, ob zwischen der Bestrahlungsdosis (BED und EQD2) der Lymphabflusswege, der Prostataloge sowie der Lymphknoten und dem Auftreten von Toxizitäten ein Zusammenhang besteht.

In Tabelle 24 sind jeweils Median, 25. Perzentile und 75. Perzentile von BED und EQD2 der jeweiligen Bestrahlungsgebiete für die Patienten mit aufgetretener Frühtoxizität sowie ohne Frühtoxizität aufgeführt. Mit einem Mann-Whitney-U-Test wurde auf Signifikanz getestet. Dabei wurde keine Signifikanz festgestellt.

Früh- toxizitäten	Nein (n=53)			Ja (n=12)			P-Wert
	Median	P25	P75	Median	P25	P75	
EQD2 LAW	47,52	47,52	48,64	47,52	47,14	49,10	0,661
BED LAW	110,90	110,90	113,50	110,90	110,30	114,60	0,670
EQD2 Loge	66,00	65,23	68,00	67,27	66,00	69,20	0,112
BED Loge	154,00	152,20	158,70	156,95	154,00	161,50	0,112
EQD2 LK	63,97	58,70	70,00	62,78	58,70	66,00	0,398
BED LK	152,20	137,00	163,30	146,50	137,00	154,00	0,350

Tabelle 24: Statistik Bestrahlungsdosis und Toxizitäten (BED=Biological equivalent dose, EQD2=equivalent dose in 2 Gy fractions, LAW=Lymphabflussweg, P25/76=Perzentil 25/75, LK=Lymphknoten)

Die Verteilung der Bestrahlungsdosen der Lymphabflusswege, der Prostataloge sowie der Lymphknoten bei den Patienten mit Frühtoxizität im Vergleich mit den Patienten ohne Frühtoxizität wurden als Boxplot dargestellt (Abbildung 18, Abbildung 19, Abbildung 20).

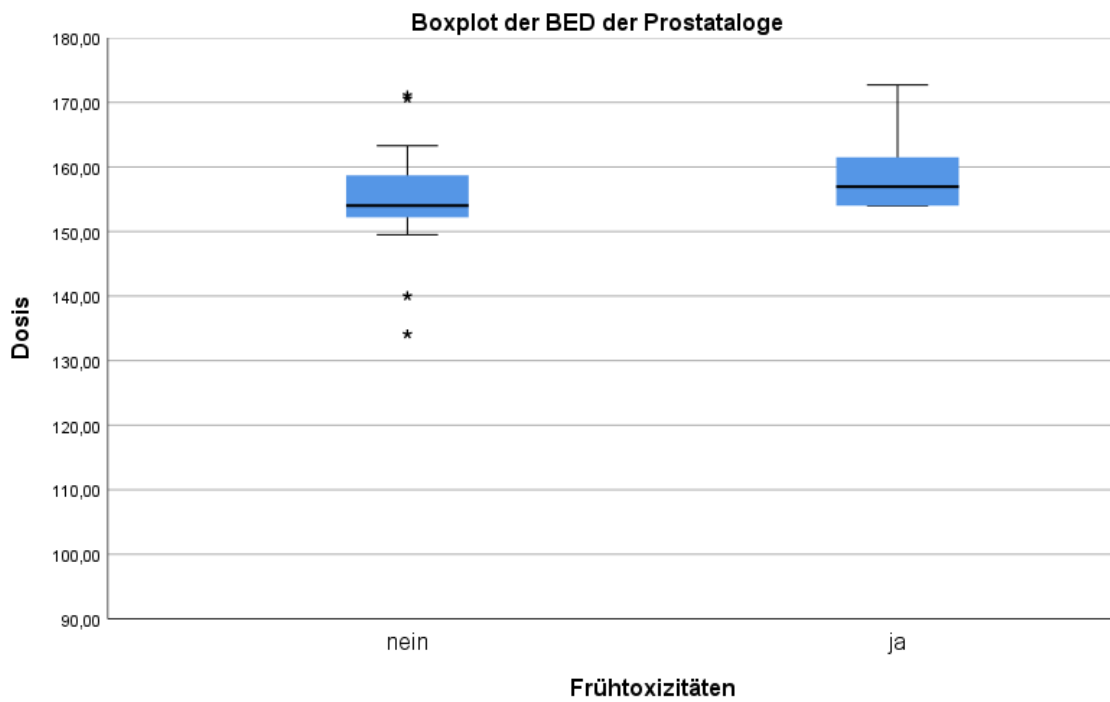


Abbildung 18: Boxplot der BED der Prostataloge

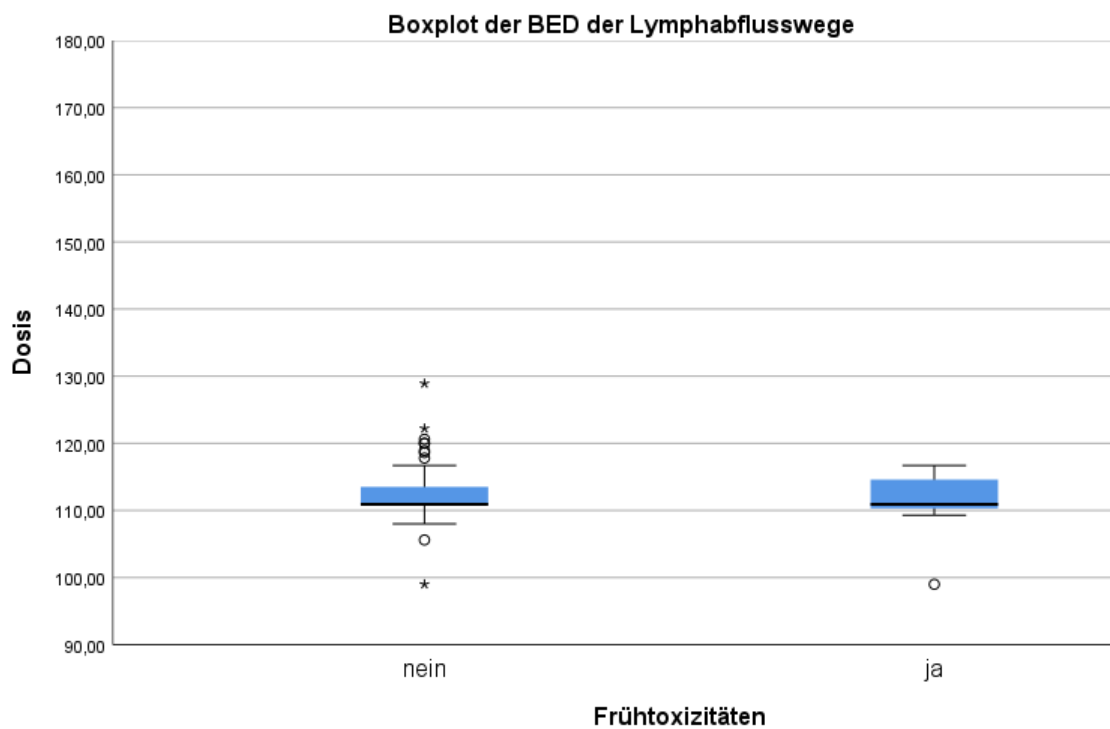


Abbildung 19: Boxplot der BED der Lymphabflusswege

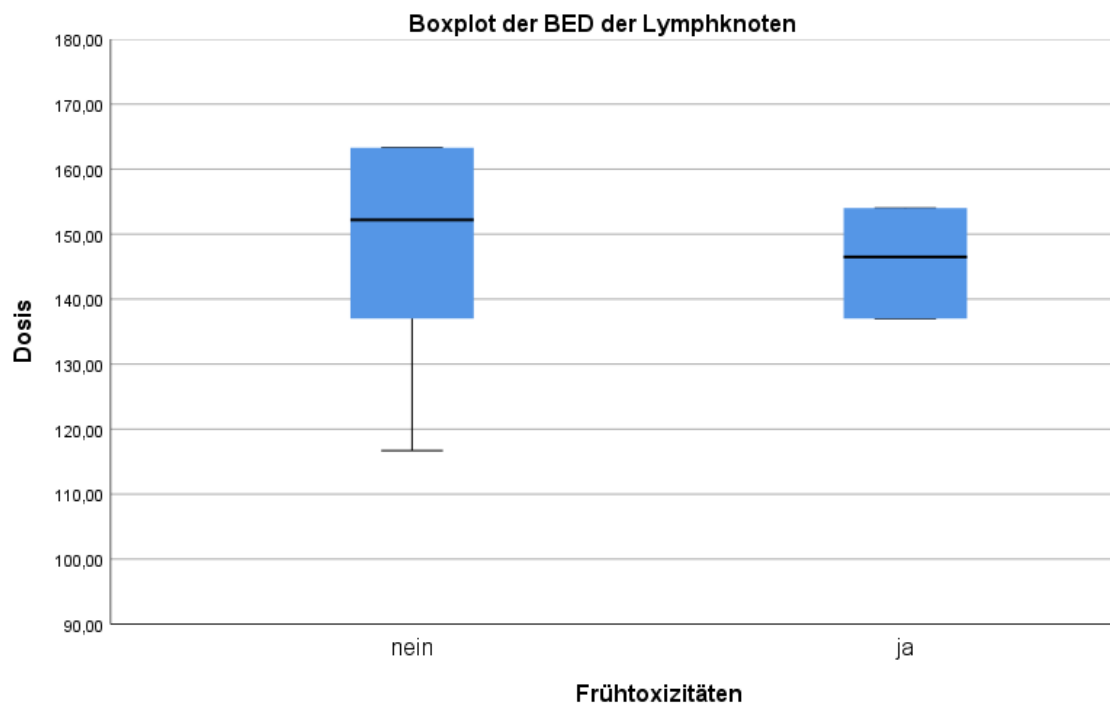


Abbildung 20: Boxplot der BED der Lymphknoten

4 Diskussion

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung sowie zum Zeitpunkt der Therapie der Patienten war der Therapiestandard beim Stadium IV des Prostatakarzinoms, d.h. dem nodalpositiven oder metastasierten Prostatakarzinom, die Androgendeprivationstherapie oder bei ausgedehnterer Metastasierung die Chemotherapie [23]. Aktuelle Studien zeigten, dass Patienten mit einer limitierten Metastasierung von einer zusätzlichen lokalen Therapie profitieren könnten [13, 14]. Mit der vorliegenden Arbeit wurde der Stellenwert der lokalen PET/CT-gesteuerten Radiotherapie des oligometastasierten Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie retrospektiv untersucht.

4.1 Patientenkollektiv und Vergleich der Patienten mit und ohne Rezidiv nach MDT (T3)

In das Patientenkollektiv wurden 65 Patienten eingeschlossen. Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 63 Jahre und ist damit geringer als das mittlere Erkrankungsalter von Patienten in Deutschland (72 Jahre im Jahr 2016) [44]. 96,9% der Patienten erfüllten ein High-Risk-Kriterium nach D'Amico in der initialen Histologie.

Der mittlere Nachsorgezeitraum betrug 4,5 Jahre. Dies ist länger als in vielen anderen Studien zu dieser Fragestellung, die überwiegend 1,5 - 3 Jahre überblicken [16, 17, 27, 28, 35, 45]. Zur Bewertung der Wirksamkeit der lokalen Therapie – Kuration oder nur Verschiebung der Systemtherapie zu einem späteren Zeitpunkt – als auch im Hinblick auf potenzielle Spättoxizitäten sind Langzeit-Daten notwendig. Diesbezüglich eröffnet das aktuell untersuchte Kollektiv eine zeitlich weitere Abschätzung des Therapienutzens.

Da es sich hier um Rezidive nach Operation handelt, wäre eigentlich ein höherer Altersdurchschnitt als durchschnittlich bei Primärdiagnose zu erwarten gewesen. In Zusammenschau mit dem Risikoprofil zeigt sich aber, dass die Kohorte aus relativ jungen Patienten mit high risk Tumoren (Gleason Score 8-10 bei 52 %, Stadium \geq T2c bei 95%) besteht, die für ihre Lebenszeit am meisten von einer

Protrahierung der Progression bzw. Verschiebung von Toxizitäten von Zweit- und Drittlinientherapien (TWIST) profitieren könnten.

Bei den Patienten mit Rezidiv nach MDT (T3) waren mehr Patienten bei Erstdiagnose (T0) nodalpositiv (50% vs. 27%, $p=0,059$) und der Resektionsstatus war häufiger R1 oder R2 (43% vs. 38%, $p=0,399$), jedoch ohne Signifikanz im Mann-Whitney-U-Test. Die Time to Nadir, das GTV aller Metastasen, der iPSA und das Intervall zwischen RPE und PET/CT waren zwar höher als bei den Patienten ohne Rezidiv (T3), allerdings ohne Signifikanz im ungepaarten t-test. Der PSA-Wert war im Median bei den Patienten mit Rezidiv sowohl zur Zeit des PET/CT ($p=0,016$) als auch vor der Bestrahlung ($p=0,036$) höher und auch der PSA-Nadir war nach Bestrahlung ($p=0,03$) weiterhin höher.

Das N-Stadium, der Resektionsstatus, das GTV der Metastasen sowie der PSA-Wert (initial und vor Bestrahlung sowie Nadir nach Bestrahlung) sind alle Faktoren, die mit einer ungünstigen Prognose einhergehen [46, 47] (siehe auch 4.8). In Anbetracht dessen sind die Ergebnisse dieser Arbeit nicht unerwartet und stimmen mit dem aktuellen Stand der Forschung überein [46-49].

4.2 Vergleich verschiedener Therapiestrategien anhand des Überlebens

Nachfolgend wurden die verschiedenen Therapieansätze für das metastasierte Prostatakarzinom bezüglich ihres Überlebens verglichen. Es wurde hierzu jeweils das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben betrachtet. Die Vergleichsdaten aus den entsprechenden Studien wurden den jeweiligen Veröffentlichungen entnommen bzw. aus den dazugehörigen Diagrammen entnommen.

4.2.1 RT

Das progressionsfreie Überleben lag im Vergleich zu Studien mit alleiniger Bestrahlung ohne ADT deutlich höher (Abbildung 21). Charakteristika der Vergleichsstudien sind Tabelle 25 zu entnehmen. Weitere Studien, die das Überleben nach einer Bestrahlung des oligometastasierten Prostatakarzinoms

wie z.B. STOMP konnten wegen unterschiedlicher erhobener Endpunkte und damit fehlender Vergleichbarkeit nicht zum Vergleich herangezogen werden [50].

	Primärtherapie	Lokalisation der Metastasen	Elektive RT der LAW
Decaestecker 2014 [12]	12% RPE 44% RPE + RT 28% RPE + RT + ADT 12% RT + ADT 4% RT	N+ M1a, b + c (Oligometastasen ≤3)	Keine
Jereczek-Fossa 2017 [51]	41,5% RPE ± ADT 36,2% RPE + RT ± ADT 20,2% RT ± ADT 2,1% Brachytherapie	N+ (Oligometastasen ≤5)	keine
ORIOLE 2020 [52]	83% RPE 17% RT	N+ M1a+b (Oligometastasen ≤3)	Keine
OLI-P 2022 [53]	95% RPE 5% RT 68% Postoperative RT	N+ M1a+b (Oligometastasen ≤5)	keine
Schmidt-Hegemann 2020¹ [37]	Alle RPE	N+ oligo-pelvis M1a, b + c oligo-body (Oligometastasen ≤5 Knochenmetastasen ± viszerale Metastasen, jede Anzahl pelviner Lymphknotenmetastasen)	teilweise
Kroeze 2019¹ [35]	94% RPE 6% RT	N+ M1a, b + c (Oligometastasen ≤5 Knochenmetastasen ± viszerale Metastasen, jede Anzahl pelviner Lymphknotenmetastasen)	teilweise
Kirste 2021¹ [34]	Alle RPE	N+ M1a, b + c (Oligometastasen ≤5 Knochenmetastasen ± viszerale Metastasen, jede Anzahl pelviner Lymphknotenmetastasen)	teilweise

Tabelle 25: Charakteristika der Vergleichsstudien zur RT (RPE=Radikale Prostatektomie, RT= Radiotherapie, ADT=Androgendeprivationstherapie)

¹ Ein Teil der Daten der vorliegenden Arbeit wurde für diese Studie verwendet.

4.2.2 RT + ADT

Durch die Kombination von ADT und Strahlentherapie lag das 3-Jahresgesamtüberleben in dieser Studie bei 93,9 % und das progressionsfreie Überleben bei 60,2%. Es konnten leider keine Studien gefunden werden, in dem Überlebensdaten über 36 Monate hinaus angegeben wurden (Abbildung 22).

Die verglichenen Studien umfassten alle Patienten mit Rezidiv nach Primärtherapie (RPE, Bestrahlung oder Brachytherapie). Da die Studienanzahl, bei denen ausschließlich Patienten nach RPE eingeschlossen wurden (n=2) sehr gering war, wurden alle Studien mit kurativer Primärtherapie zur Analyse herangezogen, was ein potenzielles Bias ist. Weitere Charakteristika der Vergleichsstudien sind der Tabelle 26 zu entnehmen.

	Primärtherapie	Lokalisation der Metastasen	Elektive Bestrahlung der LAW	ADT-Dauer
Jereczek-Fossa 2012 [28]	41% RPE ± LNE ± ADT ± RT 59% RT ± ADT	N+ (singulär) M1a + b (singulär)	keine	16,6 Monate (3,1-155,8)
Ahmed [11]	88,2% RPE 11,8% EBRT	M1a, b +c (Oligometastasen ≤5)	keine	k.A.
Franzese [9]	20,3% RPE 54,77% RPE + RT 9,4% HIFU 7,8% ADT 7,8% RT	N+ M1a, b +c (Oligometastasen ≤3)	keine	k.A.
Triggiani [54]	24% RPE 35% RPE + adjv. RT 23% RPE + Salvage-RT 16% RT 2% BRT	N+ M1a, b +c (Oligometastasen ≤3)	teilweise	11 Monate (4-12)
Jereczek-Fossa 2017 [51]	41,5% RPE ± ADT 36,2% RPE + RT ± ADT 20,2% RT ± ADT 2,1% Brachytherapie	N+ (Oligometastasen ≤5)	keine	9,1 Monate (3,9-28,3)

Kroeze 2019² [35]	94% RPE 6% RT	N+ M1a, b + c (Oligometastasen ≤5 Knochenmetastasen und/oder viszerale Metastasen, jede Anzahl pelviner Lymphknotenmetastasen)	teilweise	k.A.
Kirste 2021² [34]	Alle RPE	N+ M1a, b + c (Oligometastasen ≤5 Knochenmetastasen und/oder viszerale Metastasen, jede Anzahl pelviner Lymphknotenmetastasen)	teilweise	k.A.
Oehus 2020² [36]	Alle RPE + RT	N+ M1a, b + c (Oligometastasen ≤5 Knochenmetastasen und/oder viszerale Metastasen, jede Anzahl pelviner Lymphknotenmetastasen)	teilweise	k.A.
Marzec 2019² [32]	68,4% RPE 31,6% RPE + RT	N+ M1a + b (Oligometastasen ≤5 Knochenmetastasen, jede Anzahl pelviner Lymphknotenmetastasen)	teilweise	k.A.

Tabelle 26: Charakteristika der Vergleichsstudien zur RT + ADT (RPE=Radikale Prostatektomie, RT= Radiotherapie, ADT=Androgendeprivationstherapie)

² Ein Teil der Daten der vorliegenden Arbeit wurde für diese Studie verwendet.

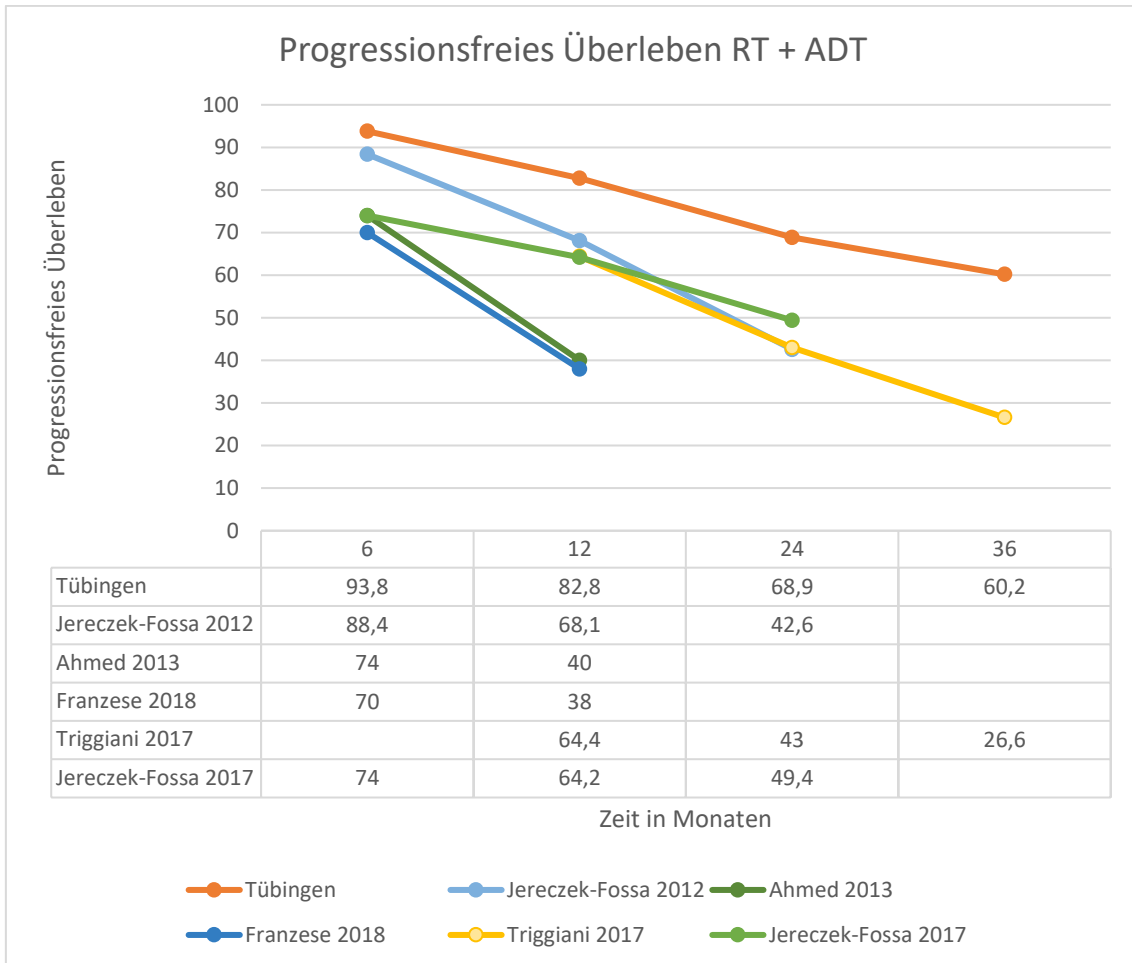


Abbildung 22: Überlebenskurven RT + ADT im Vergleich für progressionsfreies Überleben (ADT=Androgendeprivationstherapie, RT=Radiotherapie). Jereczek-Fossa 2012 [28], Ahmed 2013 [11], Franzese 2018 [9], Triggiani 2017 [54], Jereczek-Fossa 2017 [51].

Die folgenden Studien konnten aufgrund unterschiedlicher Endpunkte nicht im Diagramm dargestellt werden:

Kroeze et al. zeigten für eine RT mit ADT eine 2-Jahres-BRFS von 78%, in der vorliegenden Studie betrug sie 68,9% [35]

Bei Kirste et al. betrug die 3-Jahres-BRFS bei Patienten für eine RT mit ADT 62%, in der vorliegenden Arbeit 60,2% [34].

Die 1-Jahres-BRFS in dieser Arbeit liegt mit 82,8% über der Rate von Oehus et al. (55,3%) [36]. Allerdings erhielten bei Oehus et al. nur 16,7% eine gleichzeitige ADT.

Bei Marzec et al., deren Patientenkollektiv 19 der 65 Patienten der vorliegenden Arbeit beinhaltet, lag das 2-Jahres-DMFS bei 73,3%, in der vorliegenden größeren Studie bei 78,5% [32].

4.3 Vergleich weiterer klinischer Endpunkte mit anderen lokalen Behandlungskonzepten

Das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben in dieser Studie wurden in Kapitel 4.2 mit anderen Studien verglichen. Im Folgenden sollen nun das metastasenfrem Überleben und das biochemisch-rezidivfreie Überleben untersucht werden. Zum prostatakrebspezifischen Überleben lagen leider keine Vergleichsstudien vor.

4.3.1 Metastasenfreies Überleben

Das metastasenfrem Überleben in dieser Arbeit war mindestens ebenbürtig mit vergleichbaren Studien (Tabelle 27). Lediglich Würschmidt et al. zeigten mit einem 2-Jahres-Überleben von 90% und einem 3-Jahres-Überleben von 75% eine höhere Überlebensrate [27]. Dabei ist zu beachten, dass bei Würschmidt et al. nur ein behandelter Patient Knochenmetastasen aufwies.

Vergleichsstudie	Jahre	DMFS [%]	Primärtherapie	Lokalisation der Metastasen
Tübingen	1	90,5	80% RPE	N+ M1a, b + c (Oligometastasen ≤5 Knochenmetastasen und/oder viszerale Metastasen, jede Anzahl pelviner Lymphknotenmetastasen)
	2	78,5	20% RPE + RT	
	3	72,9		
	5	59,3		
Ahmed [11]	1	74	88,2% RPE	M1a, b + c (Oligometastasen ≤5)
	2	40	11,8% RT	
Würschmidt [27]	2	90	84,2% RPE	N+
	3	75	10,5% TUR-P + Brachytherapie 5,3% RT	
Muldermans [55]	2	45	83,3% RPE ± RT 4,5% RT	N+

			1,5% RT + Salvage-RPE 1,5% RT + Kryotherapie 9,1% Chemotherapie	M1a, b + c (Oligometastasen ≤5)
Ost [56]	3	31	17,6% RPE	N+ M1a, b + c (Oligometastasen ≤3)
	5	15	31,1% RPE+ RT 26,1% RPE + RT + ADT 18,5% RT + ADT 6,7% nur RT	
Franzese 2018 [9]	1	52	20,3% RPE 54,77% RPE + RT 9,4% HIFU 7,8% ADT 7,8% RT	N+ M1a, b + c (Oligometastasen ≤3)
Franzese 2019 [57]	1	51,9	76,1% RPE	N+ M1a, b + c (Oligometastasen ≤5)
	3	20,9	8,7% RT 6,5% HIFU 8,7% ADT	
Triggiani [58]	1	52	24% RPE	N+ M1a, b + c (Oligometastasen ≤3)
	2	34	58% RPE + RT 16% RT	
	2	39	2% Brachytherapie	
Tran [59]	5	58,2	81,1% RPE + RT 17% RT 1,9% RT + Salvage-RPE	N+ M1a (Oligometastasen ≤5)
Henkenberens [60]	1	75	41,4% RPE ± ADT 55,2% RPE + RT ± ADT 3,4% RT	N+ M1a, b (Oligometastasen ≤2)

Tabelle 27: Vergleich metastasenfreies Überleben (RPE=Radikale Prostatektomie, RT=Radiotherapie, ADT=Androgendeprivationstherapie, HIFU=Hoch Intensiver Fokussierter Ultraschall)

4.3.2 Biochemisches Rezidiv

Im Folgenden wird das biochemisch-rezidivfreie Überleben mit verschiedenen Studien verglichen (Tabelle 28). Tabelle 29 gibt die verwendeten Primärtherapien und Metastasenlokalisationen der Vergleichsstudien an.

Derzeit gibt es noch kein Einvernehmen bezüglich der Definition des biochemischen Rezidivs [61]. Für die vorliegende Arbeit wurden zwei Rezidivdefinitionen verwendet: Die Definition nach EORTC, die für eine Salvage-Studie bei Patienten mit positiven Resektionsrändern oder pT3-Tumoren entwickelt wurde [41], sowie die Definition nach Phoenix, die wiederum für Patienten in Primärsituationen entwickelt wurde [22]. Hintergrund ist der, dass zwar die postoperative Situation vorliegt, jedoch wie in der Primärsituation begleitet von einem makroskopischen Rezidiv. Im Rahmen dieser beiden Definition wurden sehr gute Ergebnisse bezüglich der biochemischen Kontrolle erreicht: Nach EORTC-Kriterien blieben 56,9% der Patienten rezidivfrei mit einem mittleren rezidivfreien Überleben von 84,2 Monaten (Median 53,5 Monate). Nach Phoenix-Kriterien blieben 76,9% der Patienten rezidivfrei, der Mittelwert für das rezidivfreie Überleben betrug dabei 112,6 Monate (Median 163,1 Monate). Dabei ist jedoch einschränkend anzumerken, dass bei der Phoenix-Definition nur der PSA-Verlauf betrachtet wurde und nicht das Auftreten eines anderweitig diagnostizierten Rezidivs. In dieser Arbeit hatten 7 der Patienten, bei denen nach Phoenix-Kriterien noch kein Rezidiv vorlag, eine Folgetherapie aufgrund eines klinisch detektierten Rezidivs (4x ADT, 2x RT und 1x Operation). Vor diesem Hintergrund ist die Phoenixdefinition in diesem Studienkollektiv mit v.a. Langzeit-ADT zu unscharf, um Rezidive zu detektieren. Ob die Phoenix-Definition bei Lokalthherapie ohne ADT eine höhere Trennschärfe aufweist, ist eine Fragestellung für weitere Studien.

Die zum Vergleich herangezogenen Studien verwendeten sehr unterschiedliche Rezidivsituationen. Während Tran et al. und Artigas et al. einen zweimaligen PSA-Anstieg verwendeten, wurde bei Fodor jeder Anstieg als Rezidiv definiert [59, 62, 63]. Bei Oehus et al. wurde der Nadir +0,2 ng/ml verwendet, bei Gomez-Iturriaga et al. der Nadir +2 ng/ml [36, 64]. Schick et al. verwendeten einen Anstieg >1 ng/ml, Fanetti et al. einen Anstieg >10% im Vergleich zum PSA-Wert vor der Bestrahlung und Kneebone et al. einen Anstieg >0,2 ng/ml über dem PSA-Wert vor der Bestrahlung [14, 29, 65]. Würschmidt, Ponti und Ingrosso machten keine Angabe zur verwendeten Definition [27, 66, 67].

Die Überlebensraten dieser Arbeit lagen höher als die der verglichenen Studien. Lediglich Gomez-Iturriaga et al. zeigte mit 74,2 % im Vergleich zu dem vorliegenden Kollektiv mit 68,9% nach EORTC-Kriterien ein besseres 2-Jahres biochemisches rezidivfreies Überleben [64]. Nach den Phoenix-Kriterien, die der verwendeten Definition von Gomez-Iturriaga et al. entsprochen hätte, wäre die 2-Jahres-Rezidivfreiheit dieses Kollektivs mit 89% besser gewesen.

Vergleichsstudie	Rezidivdefinition	Jahre	Überleben [%]
Tübingen	EORTC- Kriterien	1	82,8
		2	68,9
		3	60,2
		5	46,3
	Phoenix-Kriterien	1	95,3
		2	89
		3	79,39
		5	67,4
Oehus [36]	Nadir +0,2 ng/ml	1	55
Würschmidt [27]	Keine Angabe	2	82,5
		3	48,9
Ponti [66]	Keine Angabe	2	45
Schick [29]	Anstieg >1 ng/ml	3	54,5
Fodor [63]	Jeder Anstieg	3	42,4
Ingrosso [67]	Keine Angabe	2	44
Fanetti [65]	Anstieg >10% im Vergleich zum PSA-Wert vor RT	1	51
		2	13
Artigas [62]	2x PSA-Anstieg	1	79
		2	53
Gomez-Iturriaga [64]	Nadir +2 ng/ml	2	74,2
Tran [59]	2x PSA-Anstieg	5	43
Kneebone [14]	Anstieg >0,2 ng/ml über dem PSA-Wert vor RT	1	46
		2	16

Tabelle 28: Vergleich biochemisch-rezidivfreies Überleben (RT=Radiotherapie)

Vergleichsstudie	Primärtherapie	Lokalisation der Metastasen
Oehus [36]	Alle RPE + RT	N+ M1a, b + c (Oligometastasen ≤ 5 Knochenmetastasen und/oder viszerale Metastasen, jede Anzahl pelviner Lymphknotenmetastasen)
Würschmidt [27]	84,2% RPE ± LNE 10,5% TUR-P + Brachytherapie 5,3% RT	N+
Ponti [66]	56,2% RT 37,5% RPE + RT 6,3% Brachytherapie	N+ M1a (Oligometastasen ≤2)
Schick [29]	14% keine 20% RT ± ADT 66% RPE ± RT ± ADT	N+ M1a, b + c (Oligometastasen ≤4)
Fodor [63]	3,7% RT 96,3% RPE ± RT	N+ M1a (Oligometastasen ≤2)
Ingrosso [67]	27,5% RT 25% RPE 42,5% RPE + RT 5% Brachytherapie	N+ M1a (Oligometastasen ≤2)
Fanetti [65]	70,9% RRE ± RT ± ADT 29,1% RT ± ADT	M1b (Oligometastasen ≤5)
Artigas [62]	Alle RPE	N+ M1a, b + c (Oligometastasen ≤3)
Gomez-Iturriaga [64]	14% RPE 51% RPE + RT 29% RT 2% Kryotherapie	N+ M1a, b (Oligometastasen ≤5)
Tran [59]	81,1% RPE + RT 17% RT 1,9% RT + Salvage-RPE	N+ M1a (Oligometastasen ≤5)
Kneebone [14]	35% RPE ± ADT 52% RPE + RT ± ADT 9% RT + ADT 4% nur RT	N+ M1a, b + c (Oligometastasen ≤3)

Tabelle 29 Charakteristika der Vergleichsstudien zum biochemisch-rezidivfreien Überleben (RPE=Radikale Prostatektomie, RT= Radiotherapie, ADT=Androgendeprivationstherapie, HIFU=Hoch Intensiver Fokussierter Ultraschall)

Die Definition nach EORTC ist allerdings kritisch zu betrachten, da ein geringer Anstieg des PSA-Wertes für Ausreißer anfällig ist und so das Auftreten auch Rezidive zum Beispiel bei Verwendung einer Kurzzeit-ADT überschätzen könnte.

Weiterhin konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass es bei 86,2% der Patienten zu einem PSA-Abfall nach der Bestrahlung kam. Dies entspricht in etwa den Werten von Marzec et. al, deren Patientenkollektiv einer Subgruppe dieses Kollektivs entspricht (n=18) und die einen PSA-Abfall bei 89% der Patienten verzeichneten [33].

Bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes war bei 56,9% der Patienten ein NED-Status (no evidence of disease) erreicht.

4.4 MDT-Studien und Oligometastasierung

Derzeit herrscht bezüglich der Definition von Oligometastasierung kein allgemeiner Konsens (siehe 1.1.2). Hellmann und Weichselbaum definierten 1995 Oligometastasen als limitierte Anzahl an Metastasen in einem einzigen oder in wenigen Organen [6]. In der STOMP Phase II Studie wurden beispielsweise Patienten mit bis 3 extrakraniellen Lymph- oder Knochenmetastasen eingeschlossen [13]. In dieser Arbeit wurden, unter der Voraussetzung, dass alle im PET/CT identifizierte Metastasen bestrahlt werden können, dagegen auch Patienten mit mehr Metastasen eingeschlossen, für Lymphknotenmetastasen gab es dabei keine Anzahlsbegrenzung. Durch die zum Teil größere Tumorlast der Patienten in dieser Arbeit werden die guten Daten im Vergleich zu anderen Studien noch untermauert. Zwar ist nicht auszuschließen, dass durch die breitere Definition der Oligometastasierung in dieser Arbeit einige Patienten schon zu weit in ihrer Erkrankung fortgeschritten waren, um noch von der lokalen Therapie zu profitieren. Andererseits zeigen die guten Kontrollraten, dass dieser Anteil eher klein und aufgrund der niedrigen Toxizität das Vorgehen vertretbar ist.

In dieser Studie konnte eine sehr gute lokale Kontrolle erreicht werden: In nur 2 Fällen wurde keine lokale Kontrolle erreicht. Das metastasenfremie Überleben betrug 98 Monate, das 3-Jahres-Überleben lag bei 72,9% und lag damit über den

Werten von Triggiani et al. und Decaestecker et al. [12, 54]. Das progressionsfreie Überleben lag nach 3 Jahren bei 60,2%. Dies ist im Vergleich mit anderen Therapieregimen mit SBRT (stereotactic body radiation therapy, körperstereotaktische Bestrahlung) mit/ohne ADT sehr gut (Abbildung 22) [17, 51, 54, 68].

Die optimale Behandlungsstrategie beim oligometastasierten Prostatakarzinom wird kontrovers diskutiert. Entweder das Ziel ist – unter Annahme der Inkurabilität – die Progression zu verschieben, um Systemtherapien erst zu einem späteren Zeitpunkt einzusetzen. Oder es wird die mögliche Kuration mit dem kombinierten Therapieansatz aus lokaler und systemischer Therapie favorisiert. Die Androgendeprivationstherapie wird beim nodalpositiven Prostatakarzinom für mindestens 24, besser noch 36 Monate empfohlen [15, 23]. Auch wird bei Patienten mit metastasiertem (M1), hormon-sensitiven Prostatakarzinom in der deutschen S3-Leitlinie von 2018 und 2021 zusätzlich zur ADT eine Chemotherapie mit Docetaxel oder eine ergänzende antihormonelle Therapie mit Abirateron, Enzalutamid oder Apalutamid („androgen receptor-targeted agent“, ARTA) empfohlen [15, 23]. Durch eine ADT allein werden nach 3 Jahren Gesamtüberlebensraten von 24-54% erreicht [16, 17, 68], sie ist aber kein kurativ intendierter Ansatz. Die metastasengerichtete Therapie, auch in Kombination mit ADT, dagegen hat aber einen potenziell kurativen Charakter [13]. Beim Prostatakarzinom im Stadium IV konnte eine Kombinationstherapie in Studien das Überleben nach 5 Jahren um 10-20% verbessern [69, 70].

Die MDT wird von zwei Dritteln der Teilnehmer der Advanced Prostate Cancer Consensus Conference von 2017 bereits als Behandlungsoption für das oligometastasierte Prostatakarzinom-Rezidiv erachtet [61]. Auch eine Umfrage unter Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) ergab, dass 98% bzw. 99% bei nodalen oder Knochenmetastasen im Sinne eines oligometastasierten Rezidivs eine MDT anwenden würden [71]. Erste Studien zeigten bereits sowohl für Cholin-PET/CT gesteuerte, als auch für PSMA-PET/CT [14] gesteuerte Bestrahlung von Oligometastasen vielversprechende Ergebnisse: Ost et al. zeigten, dass eine MDT eine ADT um 9 Monate verzögert [13]. Trotzdem muss berücksichtigt werden, dass durch eine alleinige MDT ein

biochemischer Progress schneller voranschreiten kann: Es muss davon ausgegangen werden, dass mikroskopische Läsionen, die durch das PET/CT nicht detektiert und daher nicht bestrahlt werden, vorhanden sein können. Ob abkopale Effekte, also systemische anti-Tumoreffekte außerhalb des eigentlichen bestrahlten Feldes [72], hier relevanten Einfluss haben, erscheint entsprechend der dargestellten Kontrollraten nicht sehr wahrscheinlich, kann aber nicht ausgeschlossen werden. Prinzipiell sind bei nodaler Oligometastasierung durch Nichtbehandlung elektiver Lymphabflussgebiete abkopale Effekte denkbar. Wie die einzelnen Therapiebausteine (ADT, elektiver Lymphabfluss, Boostdosis auf makroskopischen Befall) das Gesamtüberleben beeinflussen, kann aktuell anhand der Datenlage nicht abgeschätzt werden.

In dieser Studie wurde die Bestrahlung je nach Präferenz mit einer ADT kombiniert. Trotz laufender Androgendeprivationstherapie entwickelten 35,7% der Patienten ein Rezidiv.

Knochenmetastasen wurden in dieser Arbeit stereotaktisch oder hypofraktioniert bestrahlt. Die kürzlich veröffentlichte OLI-P Studie zeigt, dass die lokal-ablative Behandlung von limitiertem Lymphknoten- oder Knochenmetastasenbefall zumindest die Progression abbremst, was die Möglichkeit zur Vermeidung oder Herausögerung einer systemischen Therapie eröffnet [53, 73]. Muacevic et al. wiesen eine hervorragende lokale Kontrolle von 95,5 % für stereotaktisch bestrahlte Knochenmetastasen nach [26] und Habl et al. ein PFS von 100% für ebenfalls durch SBRT behandelte Knochenmetastasen [74].

Allerdings ist nicht geklärt, welche minimale Bestrahlungsdosis zum Erreichen einer lokalen Kontrolle bei Knochenmetastasen notwendig ist. Die 2022 veröffentlichte Oli-P Studie zeigte eine sehr gute lokale Kontrolle von 93,5% nach 3 Jahren bei einer Bestrahlung mit einer GD von 50 Gy in 25 Fraktionen bzw. 30 Gy in 3 Fraktionen [73]. Diese Studie kann als Phase 2 Studie mit geringer Studiengröße und begrenzter Nachsorgedauer nur einen ersten Hinweis auf das therapeutische Potential geben.

In der vorliegenden Studie wurden die Knochenmetastasen mit einer geplanten EQD2 von 44 bis 99 Gy (Gesamtdosis 21-66 Gy) bestrahlt.

Schick et al. zeigten ein signifikant verbessertes BPFS bei einer EQD2 > 64 Gy (unter Verwendung eines α/β -Wert von 2 Gy) [29]. Die der vorliegenden Arbeit erreichte EQD2 lag im Median bei 59,9 Gy (min. 49 bis max. 106 Gy) und ist damit etwas geringer als bei Schick et al. aber höher als in der Oli-P-Studie.

Ost et al. zeigten ein verbessertes lokales PFS bei einer BED > 100 Gy (bei einem α/β -Wert von 3 Gy) [56]. Dieser Wert wird durch eine weitere Studie von Triggiani et al., in der ein BED > 100 Gy zu einem verlängerten systemischen behandlungsfreien Überleben führte, unterstützt [58]. Die in dieser Arbeit verwendete minimale BED (α/β -Wert von 3) lag mit 68,8 Gy (max. 139,8 Gy, Median 90,4) darunter.

Bei Patienten mit einem nodalpositiven Prostatakarzinom wurden nicht nur die Metastasen wie bei der Knochenmetastasierung bestrahlt, sondern es wurden zusätzlich elektiv die kompletten Lymphabflusswege und sequenziell oder simultan die Lymphknotenmetastasen aufgesättigt. In Studien, die dieses Vorgehen mit einer alleinigen SBRT der betroffenen Lymphknotenmetastasen verglichen haben, wurden bei der elektiven Bestrahlung der Lymphabflusswege weniger nodale Rezidive festgestellt [75, 76]. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass trotz verbesserter Sensitivität der Bildgebung durch PET/CT nicht alle Läsionen erkannt werden und so eine Ausbreitung durch die mikroskopische Erkrankung erfolgt. Dies spricht eher gegen einen ausgeprägten abskopalen Effekt, der größer ist als die Mitbehandlung der elektiven Lymphabflusswege.

Ob die elektive Bestrahlung der Lymphabflusswege durch eine ADT ersetzt werden kann, ist nicht klar. Die SSPORT-Studie allerdings gibt Hinweise darauf, dass die Kombination aus beidem die besten Überlebensergebnisse erreicht [77]: Hier wurde untersucht, ob das Überleben durch eine Kurzzeit-ADT oder durch eine Kurzzeit-ADT in Kombination mit einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Salvage-Prostatalogen-RT das Überleben bei Patienten mit detektierbarem PSA-Wert nach RPE verbessert. Die Kombination aus ADT und Beckenbestrahlung zeigte den größten Einfluss auf das Überleben (5-Jahres-FFP (freedom from progression) 71% für alleinige Salvage-Prostatalogen-RT vs. 81% für Salvage-RT + ADT vs. 87% für Salvage-RT + ADT

+ Becken-RT). Auch die aktuelle PLATIN 2-Studie, die die Effektivität einer RT der pelvinen LAW zusätzlich zur ADT beim primär nodal positiven Prostatakarzinom (allerdings ohne Fernmetastasierung) untersucht, zeigt eine gute lokale Kontrolle bei niedrigen Toxizitäten [78].

Eine weitere Behandlungsoption für Patienten mit pelvinen oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen nach RPE ist die Salvage Lymphadenektomie (SLND). Studien, bei denen die respektiven Metastasen mit Cholin-PET/CT identifiziert und mit einer SLND behandelt wurden, zeigten ein 5-Jahres-BRFS von 9 bis 29,4% [79, 80]. In der vorliegenden Studie konnten somit deutlich bessere biochemische Kontrollraten erzielt werden. Auch im Vergleich mit der SBRT bei Oligometastasierung liegt das 2-Jahres-PFS mit 68,9% deutlich über den Vergleichsstudien, die Ergebnisse von 16-54% erzielten [9, 14, 51, 55, 67].

4.5 Toxizitäten

Mit dem Ziel des verlängerten Überlebens der Patienten, müssen auch die mit der Behandlung assoziierten Toxizitäten und deren Einfluss auf die Lebensqualität bedacht und untersucht werden. Aktuelle Studien zeigen, dass die Behandlung von Oligometastasen anhand von PET/CT-Bildgebung und fortschrittlichen Bestrahlungstechniken wie SBRT und IMRT mit geringen Toxizitätsraten einhergehen und damit als geeignete Behandlungsoption erscheinen. Die G2+-Toxizitäten liegen in Bereichen von 0-26% für Akuttoxizitäten und 0-16% für Spättoxizitäten [12, 13, 60, 81].

4.5.1 Akuttoxizitäten

Auch in der vorliegenden Arbeit konnten die geringen Toxizitätsraten bestätigt werden: Sowohl die Ergebnisse bezüglich Häufigkeit als auch Schweregrade der festgestellten Toxizitäten (nach CTCAE) entsprechen oder sind sogar geringer als in vergleichbarer Literatur (Tabelle 30) [27, 45, 81, 82].

	Urogenitale Akuttoxizitäten CTC-G2+ [%]	Gastrointestinale Akuttoxizitäten CTC-G2+ [%]
Tübingen	6,1	15,4
Alongi [82]	6,6	3,3
Müller [81]	13	26
Würschmidt [27]	15	15
Deville [45]	53	50

Tabelle 30: Häufigkeiten von urogenitalen und gastrointestinalen Akuttoxizitäten \geq Grad 2

Es konnte weiterhin festgestellt werden, dass bei den akuten Nebenwirkungen vor allem der Gastrointestinaltrakt betroffen war, bei den Spätfolgen sowohl der Gastrointestinal- als auch der Urogenitaltrakt. Da die Patienten der Studie auf Grund eines Rezidivs nach RPE behandelt wurden, hatten einige der Patienten infolge der RPE und/oder nach einer adjuvanten oder Salvage-RT bereits eine Funktionseinschränkung im Urogenitaltrakt. Dies könnte die Rate der urogenitalen Komplikationen beeinflusst haben. Weiterhin erforderte das lokal fortgeschrittene Krankheitsstadium des überwiegenden Anteils der Patienten oft eine umfangreichere Bestrahlung mit einem größeren behandelten Volumen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Steigerung des Bestrahlungsvolumens mit einer Zunahme von akuter und später rektaler Komplikationen assoziiert ist [83, 84]. Dies wiederum könnte eine mögliche Erklärung für die Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen in dieser Studie sein. Des Weiteren wurde, wenn die Toxizität zwischen zwei Gradwerten liegend angegeben wurde (z.B. G1-2), der höhere Grad dokumentiert. Dies könnte die Toxizitätsraten in dieser Arbeit möglicherweise überschätzen. Ebenso wurde der Zusammenhang zwischen Bestrahlungsdosis und dem Auftreten von Frühtoxizitäten untersucht. Hierbei konnte kein signifikanter Einfluss festgestellt werden.

4.5.2 Spättoxizitäten

Ein Zusammenhang von Bestrahlungsdosis und dem Auftreten von Spättoxizitäten konnte nicht belegt werden. Die Daten zum prozentualen

Auftreten von Spättoxizitäten sind aber ähnlich wie die Ergebnisse vergleichbarer anderer veröffentlichter Studien (Tabelle 31) [28, 34, 35, 85].

	Urogenitale Spättoxizitäten nach CTC [%]			Gastrointestinale Spättoxizitäten nach CTC [%]	
	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 2	Grad 3
Tübingen	6,8	3,3	0	3,3	3,3
Tsan [85]	32,7	16,3	0	12,2	0
Kroeze [35]	10	2	0,3	4	0
Jereczek-Fossa [28]	6	6	0	3	0
Kirste [34]	9,1	1,7	0	3	0

Tabelle 31: Häufigkeiten von urogenitalen + gastrointestinalen Spättoxizitäten

Bei insgesamt 4 Patienten trat eine oder mehrere Spättoxizitäten 3. Grades auf: Bei 3 der 4 Patienten wurde eine elektive Bestrahlung der Lymphabflusswege durchgeführt, der vierte Patient wurde bereits nach RPE inklusive der Lymphabflusswege vorbestrahlt.

Somit lässt sich auch in der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die PET/CT-gesteuerte stereotaktische oder intensitätsmodulierte Bestrahlung des oligometastasierten Prostatakarzinoms durchführbar ist, jedoch mit einem geringen Risiko an G3-Toxizität verbunden ist.

Dreizehn der Patienten waren vorbestrahlt d.h. erhielten nach RPE eine initiale Bestrahlung der Prostataloge und ggf. der Lymphabflusswege. Bei drei der Patienten (23,1%) trat eine Spättoxizität Grad 2 oder 3 auf. Bei den nicht vorbestrahlten Patienten trat bei 19,6% eine Spättoxizität \geq Grad 2 auf. Dieser nur geringe Unterschied belegt indirekt, dass keine Re-Bestrahlung durchgeführt wurde.

4.6 Vergleich mit einer multizentrischen Analyse deutschsprachiger Zentren (AG Stereotaxie der DEGRO)

Ein Teil der Daten (18/65 Patienten) der vorliegenden Arbeit wurde für eine multizentrische anonymisierte Datenerhebung verwendet [34-38]. In die multizentrische Analyse gingen insgesamt 379 Patienten von 6 Zentren in Deutschland und der Schweiz ein.

So verglichen Kirste et al. das Überleben und die Toxizität zwischen einer PET/CT-gesteuerten alleinigen Bestrahlung der Metastasen und die Bestrahlung der Metastasen in Kombination mit einer elektiven Bestrahlung der Prostataloge und/oder der pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten. Hierbei konnte eine signifikant bessere BRFS für die zusätzliche elektive Bestrahlung gezeigt werden (3-Jahres-BRFS von 22% vs. 61%) [34]. Das 3-Jahres-BRFS (nach EORTC) in der vorliegenden Arbeit betrug 60,2% und entspricht damit der Rate mit zusätzlicher elektiver Bestrahlung.

Kroeze et al. untersuchten den Effekt einer gleichzeitigen ADT zur PSMA-PET/CT-gerichteten MDT auf das BRFS. Eine gleichzeitige ADT verbesserte das BRFS signifikant: Die 2-Jahres-BRFS betrug mit ADT 78%, ohne hingegen nur 53%. In der vorliegenden Studie erhielten 64,8% eine gleichzeitige antiandrogene Therapie, die 2-Jahres-BRFS betrug für das Gesamtkollektiv 68,9% [35].

Oehus et al. untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der Bestrahlung von PSMA-PET/CT-detektierten Oligometastasen. Die 1-Jahres-BRFS in dieser Arbeit liegt mit 82,8% deutlich über der Rate von Oehus et al. (55,3%) [36].

Vogel et al. entwickelten eine Risiko-Klassifikation für das BRFS nach PSMA-PET/CT-gesteuerter MDT. Hierbei zeigte sich die BRFS für einen PSA <0,8 mg/dl und lokales Rezidiv und/oder pelvine Lymphknotenmetastasen am besten. Patienten mit Knochenmetastasen zeigten unabhängig vom PSA-Wert zum Zeitpunkt des Rezidivs ein hohes Risiko [38]. Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich der M-Status als Einflussfaktor auf das Überleben. Der PSA-Wert zum Zeitpunkt des Rezidivs zeigte sich bei uns nicht relevant, dafür aber der PSA-Nadir <0,1 mg/dl.

Schmidt-Hegemann et al. analysierten den Einfluss der Lokalisation des Rezidivs auf das Überleben nach der MDT. Hierbei zeigte sich für Lokalrezidive und/oder pelvine Lymphknotenmetastasen eine deutliche bessere BRFS als für Fernmetastasen im Sinne von paraortalen Lymphknotenmetastasen oder Knochen-/Viszeralmetastasen [37]. Auch bei uns konnte das Vorliegen von Knochenmetastasen als Risikofaktor für ein biochemisches Rezidiv identifiziert werden.

4.7 Stellenwert des PET/CT

Sowohl nach der S3-Leitlinie von 2018, die zu Beginn dieser Arbeit den aktuellen Stand widerspiegelte, als auch nach der aktuellen Leitlinie aus dem Jahr 2021 kann zur primären Rezidivdiagnostik ein PSMA-PET/CT durchgeführt werden, sofern ein möglicher Befund Folgen für das weitere therapeutische Vorgehen hat [15, 23].

Der Einsatz des PSMA-PET/CT bei der Rezidivdiagnostik wurde bereits in einigen Studien untersucht. In einer prospektiven Studie von Herlemann et al. war die Sensitivität bei Einsatz des PSMA-Tracers im Vergleich zur CT um 19% (84% vs. 65%), die Spezifität um 6% höher (82% vs. 76%) [86]. Das PSMA-PET zeigte außerdem bereits eine signifikant höhere Detektionsrate als die CT mit darauffolgendem Einfluss auf die strahlentherapeutische Therapieplanung [87]. In der vorliegenden Studie fand ebenfalls bei 75% der Patienten aufgrund des Befundes des PET/CT im Vergleich zur klassischen Bildgebung ein Upstaging statt.

Schwenck et al. zeigten, dass die PSMA-PET-Bildgebung zu einem deutlichen Stadienshift führt und damit zu einer Therapieänderung. Dies ist auch in Anbetracht der Kosteneffizienz positiv zu bewerten [88]. Ebenso ermöglicht das auf PET/CT-basierende Konturieren von Lymphknotenmetastasen die Definition von kleineren Zielvolumina im Vergleich mit konventioneller Bildgebung, wie Walacides et al. beschreibt [89]. Durch kleinere bestrahlte Volumina sind potentiell auch die Risiken für Toxizitäten geringer.

In weiteren Veröffentlichungen wurden die Tracer PSMA und Cholin miteinander verglichen. Afshar-Oromieh et al. zeigten, dass mit PSMA-Tracer im Vergleich zu Cholin-PET/CT deutlich mehr Läsionen identifiziert werden können [90]. Vor allem bei niedrigen PSA-Werten hat das Restaging mit ^{68}Ga -PSMA PET/CT eine verbesserte Detektionsrate [91-93]. Van Eyben et al. geben eine Detektionsrate von 50% bei PSA-Werten von 0,2–0,49 ng/ml an [94]. Studien zeigten bereits, dass ein hoher PSA-Wert vor der Salvage-Bestrahlungstherapie mit einem schlechteren Überleben assoziiert ist [85, 95]. Daher könnte das PSMA-PET/CT einen entscheidenden Vorteil bringen und eine frühere Salvage-RT in die Wege leiten.

Es noch fraglich, ob aus der verbesserten Detektionsrate und der konsekutiven Änderung des therapeutischen Vorgehens auch ein verbessertes Überleben resultiert. Langzeit-Nachsorge-Daten für das PSMA-PET/CT müssen dabei noch abgewartet werden.

4.8 Einflussfaktoren auf das Überleben

In dieser Arbeit wurde die Signifikanz von möglichen Einflussfaktoren auf das progressionsfreie und metastasenfremie sowie Gesamtüberleben untersucht, um mögliche Prognosefaktoren zu erkennen.

In anderen Studien konnten bereits einige Prognosefaktoren für das Überleben bzw. Auftreten von Rezidiven nach RPE etabliert werden: So gelten das TNM-Stadium, der Gleason-Score und sowie der chirurgische Resektionsstatus bereits als prognostische Faktoren [46, 48, 49]. Weiterhin ist auch der initiale PSA-Wert, der PSA-Anstieg nach RPE sowie ein kurzes Intervall zwischen RPE und biochemischem Progress als negativ prognostischer Einflussfaktor anerkannt [96, 97]. Auch die PSA-DT dient inzwischen als signifikanter Prognosefaktor sowohl für das Eintreten eines Rezidivs nach Primärtherapie [97] als auch für das Überleben mit Rezidiv [98].

Doch Prognosefaktoren für das Überleben nach Rezidiv bzw. erneutem Rezidiv nach Salvage-RT wurden bisher nur sehr wenig untersucht.

4.8.1 Einfluss von Knochenmetastasen auf das klinische Überleben

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich für das Gesamtüberleben, das prostatakrebspezifische Überleben, das metastasenfremie Überleben und biochemisches Rezidiv nach Phoenix-Kriterien kein signifikanter Unterschied beim Fehlen von Knochenmetastasen.

Nur für das biochemische Rezidiv nach EORTC-Kriterien ergab sich ein signifikanter Unterschied beim Fehlen von Knochenmetastasen.

Da sich die mediane Nachsorgezeit beim Vorliegen von Knochenmetastasen (median 19,56 Monate) deutlich von der Nachsorgezeit bei den Patienten ohne Knochenmetastasen (median 33,98 Monate) unterscheidet, sind die beiden allerdings nur bedingt zu vergleichen.

In einer Studie von Vogel et al. konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Knochenmetastasen, unabhängig vom PSA-Wert, ein höheres Risiko für ein biochemisches Rezidiv aufwiesen [38].

4.8.2 Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben

Als signifikante Einflussfaktoren sind in der vorliegenden Arbeit in der Cox Regression folgende Variablen für das progressionsfreie Überleben nach Salvage-Bestrahlung hervorgegangen: der PSA-Nadir nach Bestrahlung, der M-Status und die Anzahl der Knochenmetastasen.

Das Ergebnis bezüglich des M-Status entspricht damit den Erkenntnissen in Bezug auf das TNM-Stadium als Einflussfaktor. Weiterhin passt dieses Ergebnis zu der STAMPEDE-Studie, die ein schlechteres progressionsfreies Überleben beim Vorliegen von mindestens 4 Knochenmetastasen (hohe Tumorlast) - unabhängig vom Vorliegen von Lymphknotenmetastasen - zeigte [17].

In zwei Studien von Briganti et al. und Boorjian et al. konnte bereits für Lymphknotenmetastasen gezeigt werden, dass das prostatakrebspezifische Überleben bei mehr als zwei nodalen Metastasen signifikant schlechter war als bei weniger als zwei befallenen Lymphknoten [99, 100]. Andererseits gab es in weiteren Studien wiederum Anzeichen dafür, dass die Größe der nodalen Metastasen bzw. der Durchmesser der größten Metastase prognostisch

bedeutsamer sein könnte als die Anzahl der Lymphknotenmetastasen [101, 102]. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich weder die Anzahl noch die Tumolvolumina (GTV) der Lymphknotenmetastasen als signifikant.

Der PSA-Nadir als möglicher Prognosefaktor wurde bereits in anderen Studien beschrieben: Dort werden Werte von $<0,5$ ng/ml als prognostisch günstig angegeben [47, 103-105], während in der vorliegenden Studie Werte $<0,1$ ng/ml als besonders vorteilhaft in Bezug auf das Überleben identifiziert werden konnte.

Weder das T-Stadium, der initiale PSA-Wert, noch die PSA-Verdopplungszeit zum Zeitpunkt des Rezidivs zeigten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Ebenfalls wurde untersucht, ob zwischen der Bestrahlungsdosis (BED und EQD2) der Lymphabflusswege, der Prostataloge sowie der Lymphknoten und dem metastasenfrem Überleben ein Zusammenhang besteht. Dabei zeigten sich lediglich die BED und EQD2 der bestrahlten Prostataloge als signifikanter Einflussfaktor hinsichtlich des metastasenfrem Überlebens. Eine hohe BED bzw. EQD2 zeigte hierbei einen negativen Einfluss auf das Überleben. Mögliche Gründe dafür sind einerseits andere noch nicht bekannte Risikofaktoren, die als Surrogatmarker das Ergebnis beeinflusst haben könnten. Andererseits ist es möglich, dass schlechtere Ausgangswerte wie beispielsweise das Vorliegen eines Lokalrezidivs negative Auswirkungen auf das Resultat hatten.

Die gute lokale Kontrolle der MDT (97%) legt nahe, dass die fehlende Korrelation zwischen Bestrahlungsdosis und Überleben darauf beruht, dass die verwendeten Dosen ausreichend zur Tumorkontrolle im untersuchten Zeitraum waren. Die angewandten Bestrahlungsdosen entsprechen damit mindestens der minimal wirksamen Dosis für die Nachbeobachtungszeit von 4,5 Jahren.

Eine mögliche Erklärung für die Tatsache, dass die vorliegende Arbeit die Ergebnisse anderer Studien bezüglich bereits identifizierter Prognosefaktoren für das Überleben bzw. Auftreten von Rezidiven nach RPE wie der initiale PSA-Wert und die PSA-Verdopplungszeit nicht reproduzieren konnte und keine weiteren Prognosefaktoren identifiziert werden konnten, könnte die geringe Größe der

Studiengruppe und der hohe Anteil an gleichzeitiger ADT sein. Außerdem könnten weitere, bisher nicht bekannte, Faktoren eine Rolle spielen und die Ergebnisse verzerren.

Auch Kneebone et al. beabsichtigten mit ihrer Studie Patienten zu identifizieren, die mit stereotaktischer Bestrahlung kurativ behandelt werden können. Es konnte aber ebenso keine Patienten-Subgruppe, die mit einer höheren Krankheitskontrolle assoziiert ist, identifiziert werden. Sie führen dies ebenfalls auf die kleine Patientenmenge zurück [14]. Dies spricht dafür, dass in weiteren randomisiert kontrollierten Studien mit größeren Studiengruppen Einflussfaktoren untersucht werden müssen, um Prognosefaktoren zu identifizieren und damit die Therapieplanung zu verbessern als auch möglicherweise unnötige Therapien zu vermeiden.

4.9 Limitationen

Die vorliegende Studie hat einige Limitation, die bei dem Vergleich mit anderer Literatur zu beachten sind:

- Der vorliegenden Studie liegt eine retrospektive Datenerhebung zugrunde.
- Durch die kleine Fallzahl wird die Aussagekraft der Studie und die Auswertung von Einflussfaktoren und Toxizitäten eingeschränkt.
- Die Ergebnisse der PET/CT Befunde wurden nicht histologisch verifiziert, da eine histologische Sicherung das Risiko von Toxizitäten erhöhen könnte.
- Die Bestrahlung mit verschiedenen Bestrahlungskonzepten hinsichtlich Bestrahlungsdosis und Bestrahlungsfeldgröße, Technik (SBRT oder IMRT), elektiver Bestrahlung der Prostatale und der Lymphabflusswege, Verwendung eines Boost und Durchführung einer gleichzeitigen ADT-Therapie durchgeführt.
- Es wurden mit Cholin und PSMA zwei verschiedene Tracer für das PET/CT verwendet. Ein Vergleich der Gruppen ist aufgrund der sich stark unterscheidenden Anzahl an Knochenmetastasen in den beiden Gruppen,

die aus der deutlich weiter gestellten Indikation beim PSMA-PET/CT resultiert, nicht zielführend.

- Für die Berechnung der EQD2 und der BED wurde für die Gewebskonstante α/β der Wert 1,5 verwendet, in der Literatur werden Werte von 1,5-3 angegeben. Die letzten Analysen gehen von einem Wert von 2 -2,7 Gy aus [106].
- Durch das retrospektive Design der Untersuchung kam es möglicherweise zu einer Stichprobenverzerrung. Die kleine Fallzahl und begrenzte Nachsorgedaten limitieren desweiteren die Teststärke.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv das Therapieergebnis bei PET/CT-gesteuerter Bestrahlung von oligometastasiertem Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie untersucht. Dazu wurde die biochemische Kontrolle, das Überleben und akute und späte Toxizitäten bei 65 Patienten untersucht und ausgewertet.

Bei den 65 Patienten (mittleres Alter 63 Jahre) wurden insgesamt 71 Behandlungen durchgeführt. Der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum betrug 52,3 Monate.

Die Rezidivrate nach MDT (T3) (46,3% bzw. 67,4% biochemische Kontrolle nach EORTC bzw. Phoenix-Kriterien nach 5 Jahren) liegt im Bereich für High-Risk-Patienten. Ein hohes Gesamtüberleben (89,4%) sowie ein 59,3% metastasenfreies und ein 92% prostatakrebspezifisches Überleben zeigen die hohe Effektivität. Bei über 81 % der Patienten kam es zu einem signifikanten PSA-Abfall nach der PET/CT-gesteuerten Bestrahlung.

Die Patienten, die ein erneutes Rezidiv nach MDT (T3) erlitten, waren häufiger initial bereits nodalpositiv, hatten einen höheren iPSA und waren im Rahmen der radikalen Prostatektomie häufiger nicht R0-reseziert, allerdings nicht signifikant. Bei den Patienten mit Rezidiv nach MDT waren im Vergleich mit dem restlichen Kollektiv sowohl der PSA-Wert zum Zeitpunkt des PET/CTs als auch der mediane PSA-Wert vor Bestrahlung und der PSA-Nadir nach Bestrahlung zwar deutlich höher, jedoch ebenfalls nicht signifikant verschieden. Die erneuten Rezidive ereigneten sich zu 35,7% unter laufender Androgendeprivationstherapie, die Patienten wiesen demnach eine Hormonresistenz auf.

Das Auftreten von CTC-Akuttoxizitäten vom Grad 2 lag bei 18,5%. Es traten keine höhergradigen Akuttoxizitäten auf. Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung bestanden bei 6,2 % der Patienten gastrointestinale oder urogenitale Nebenwirkungen vom Grad 3 (Grad 2: 12,3%) nach CTCAE.

Als signifikante Einflussfaktoren für das progressionsfreie Überleben zeigten sich in der univariaten Analyse der PSA-Nadir $<0,1$ ng/ml, die Anzahl der

Knochenmetastasen und das M-Stadium. In der multivariaten Analyse dagegen zeigte sich nur das Erreichen des PSA-Nadir $<0,1$ ng/ml als signifikanter Einflussfaktor und damit prognostisch günstig.

Die BED und EQD2 der bestrahlten Prostataloge zeigten sich als signifikanter Risikofaktor bezüglich des metastasenfren Überlebens. Mögliche Gründe dafür könnten negative Auswirkungen durch noch unbekannte Surrogatmarker oder schlechtere Ausgangsparameter wie das Vorliegen eines Lokalrezidivs sein. Die übrigen Bestrahlungsdosen zeigten hierauf keinen signifikanten Einfluss. Ebenso konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Bestrahlungsdosis und Auftreten von Frühtoxizitäten festgestellt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. *Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021.*
2. Brierley, J.D., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*. 2017: John Wiley & Sons.
3. Epstein, J.I., L. Egevad, M.B. Amin, et al., *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System*. *Am J Surg Pathol*, 2016. **40**(2): p. 244-52.
4. Epstein, J.I., W.C. Allsbrook, Jr., M.B. Amin, et al., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. *Am J Surg Pathol*, 2005. **29**(9): p. 1228-42.
5. D'Amico, A.V., R. Whittington, S.B. Malkowicz, et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. *Jama*, 1998. **280**(11): p. 969-74.
6. Hellman, S. and R.R. Weichselbaum, *Oligometastases*. *J Clin Oncol*, 1995. **13**(1): p. 8-10.
7. Palacios-Eito, A., A. Béjar-Luque, M. Rodríguez-Liñán, et al., *Oligometastases in prostate cancer: Ablative treatment*. *World J Clin Oncol*, 2019. **10**(2): p. 38-51.
8. Correa, R.J., J.K. Salama, M.T. Milano, et al., *Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastasis: Opportunities for Biology to Guide Clinical Management*. *Cancer J*, 2016. **22**(4): p. 247-56.
9. Franzese, C., P.A. Zucali, L. Di Brina, et al., *The efficacy of Stereotactic body radiation therapy and the impact of systemic treatments in oligometastatic patients from prostate cancer*. *Cancer Medicine*, 2018. **7**(9): p. 4379-4386.
10. Tabata, K., Y. Niibe, T. Satoh, et al., *Radiotherapy for oligometastases and oligo-recurrence of bone in prostate cancer*. *Pulm Med*, 2012. **2012**: p. 541656.
11. Ahmed, K.A., B.M. Barney, B.J. Davis, et al., *Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer*. *Front Oncol*, 2012. **2**: p. 215.
12. Decaestecker, K., G. De Meerleer, B. Lambert, et al., *Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence*. *Radiat Oncol*, 2014. **9**: p. 135.
13. Ost, P., D. Reynders, K. Decaestecker, et al., *Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial*. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(5): p. 446-453.
14. Kneebone, A., G. Hruby, H. Ainsworth, et al., *Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Detected via Prostate-*

- specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography*. Eur Urol Oncol, 2018. **1**(6): p. 531-537.
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.0, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>.
 16. Sweeney, C.J., Y.H. Chen, M. Carducci, et al., *Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2015. **373**(8): p. 737-46.
 17. Parker, C.C., N.D. James, C.D. Brawley, et al., *Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial*. Lancet, 2018. **392**(10162): p. 2353-2366.
 18. Fizazi, K., N. Tran, L. Fein, et al., *Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2017. **377**(4): p. 352-360.
 19. Oesterling, J.E., *Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate*. J Urol, 1991. **145**(5): p. 907-23.
 20. Ghadjar, P., S. Hayoz, J. Bernhard, et al., *Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10*. J Clin Oncol, 2015. **33**(35): p. 4158-66.
 21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer. Version 1.2023 — September 16, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. [Zugriff 15.07.2023]
 22. Roach, M., 3rd, G. Hanks, H. Thames, Jr., et al., *Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(4): p. 965-74.
 23. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>
 24. Ost, P., A. Bossi, K. Decaestecker, et al., *Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature*. Eur Urol, 2015. **67**(5): p. 852-63.
 25. Casamassima, F., L. Masi, C. Menichelli, et al., *Efficacy of eradicated radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients*. Tumori, 2011. **97**(1): p. 49-55.
 26. Muacevic, A., M. Kufeld, C. Rist, et al., *Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer*. Urol Oncol, 2013. **31**(4): p. 455-60.

27. Würschmidt, F., C. Petersen, A. Wahl, et al., *[18F]fluoroethylcholine-PET/CT imaging for radiation treatment planning of recurrent and primary prostate cancer with dose escalation to PET/CT-positive lymph nodes*. Radiat Oncol, 2011. **6**: p. 44.
28. Jereczek-Fossa, B.A., G. Beltramo, L. Fariselli, et al., *Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **82**(2): p. 889-97.
29. Schick, U., S. Jorcano, P. Nouet, et al., *Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases*. Acta Oncol, 2013. **52**(8): p. 1622-8.
30. Picchio, M., G. Berardi, A. Fodor, et al., *(11)C-Choline PET/CT as a guide to radiation treatment planning of lymph-node relapses in prostate cancer patients*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41**(7): p. 1270-9.
31. Suardi, N., G. Gandaglia, A. Gallina, et al., *Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years*. Eur Urol, 2015. **67**(2): p. 299-309.
32. Marzec, J., J. Becker, F. Paulsen, et al., *(68)Ga-PSMA-PET/CT-directed IGRT/SBRT for oligometastases of recurrent prostate cancer after initial surgery*. Acta Oncol, 2019: p. 1-8.
33. Marzec, J., J. Becker, F. Paulsen, et al., *68Ga-PSMA-PET/CT-based dose-escalated IMRT/SBRT in nodal or bony oligometastases of prostate cancer*. Vol. 17. 2018, European Urology Supplements. e2773.
34. Kirste, S., S.G.C. Kroeze, C. Henkenberens, et al., *Combining (68)Ga-PSMA-PET/CT-Directed and Elective Radiation Therapy Improves Outcome in Oligorecurrent Prostate Cancer: A Retrospective Multicenter Study*. Front Oncol, 2021. **11**: p. 640467.
35. Kroeze, S.G.C., C. Henkenberens, N.S. Schmidt-Hegemann, et al., *Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography-detected Oligorecurrent Prostate Cancer Treated with Metastases-directed Radiotherapy: Role of Addition and Duration of Androgen Deprivation*. Eur Urol Focus, 2019.
36. Oehus, A.K., S.G.C. Kroeze, N.S. Schmidt-Hegemann, et al., *Efficacy of PSMA ligand PET-based radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy and salvage radiotherapy*. BMC Cancer, 2020. **20**(1): p. 362.
37. Schmidt-Hegemann, N.S., S.G.C. Kroeze, C. Henkenberens, et al., *Influence of localization of PSMA-positive oligo-metastases on efficacy of metastasis-directed external-beam radiotherapy-a multicenter retrospective study*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020. **47**(8): p. 1852-1863.
38. Vogel, M.M.E., S.G.C. Kroeze, C. Henkenberens, et al., *Prognostic risk classification for biochemical relapse-free survival in patients with oligorecurrent prostate cancer after [(68)Ga]PSMA-PET-guided metastasis-directed therapy*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020.

39. *PSA Doubling Time*. Available from: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time. [Zugriff 03.09.2022]
40. Brenner, D.J. and E.J. Hall, *Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **43**(5): p. 1095-101.
41. Bolla, M., H. van Poppel, L. Collette, et al., *Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911)*. Lancet, 2005. **366**(9485): p. 572-8.
42. Cox, J.D., J. Stetz, and T.F. Pajak, *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **31**(5): p. 1341-6.
43. *Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 [Internet]*. National Cancer Institute. NCI, NIH, DHHS. May 29, 2009. 2009.
44. *Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019. 2019.*
45. Deville, C., N. Vapiwala, W.T. Hwang, et al., *Comparative toxicity and dosimetric profile of whole-pelvis versus prostate bed-only intensity-modulated radiation therapy after prostatectomy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **82**(4): p. 1389-96.
46. Bostwick, D.G., D.J. Grignon, M.E. Hammond, et al., *Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999*. Arch Pathol Lab Med, 2000. **124**(7): p. 995-1000.
47. Ricco, A., G. Barbera, R. Lanciano, et al., *Favorable Biochemical Freedom From Recurrence With Stereotactic Body Radiation Therapy for Intermediate and High-Risk Prostate Cancer: A Single Institutional Experience With Long-Term Follow-Up*. Front Oncol, 2020. **10**: p. 1505.
48. Epstein, J.I., A.W. Partin, J. Sauvageot, et al., *Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up*. Am J Surg Pathol, 1996. **20**(3): p. 286-92.
49. Swindle, P., J.A. Eastham, M. Ohori, et al., *Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens*. J Urol, 2005. **174**(3): p. 903-7.
50. Ost, P., D. Reynders, K. Decaestecker, et al., *Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence (STOMP): Five-year results of a randomized phase II trial*. Journal of Clinical Oncology, 2020. **38**(6_suppl): p. 10-10.
51. Jereczek-Fossa, B.A., G. Fanetti, C. Fodor, et al., *Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Isolated Lymph Node Recurrent Prostate Cancer: Single Institution Series of 94 Consecutive Patients and 124 Lymph Nodes*. Clin Genitourin Cancer, 2017. **15**(4): p. e623-e632.
52. Phillips, R., W.Y. Shi, M. Deek, et al., *Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial*. JAMA Oncol, 2020. **6**(5): p. 650-659.

53. Hölscher, T., M. Baumann, J. Kotzerke, et al., *Toxicity and Efficacy of Local Ablative, Image-guided Radiotherapy in Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Targeted Positron Emission Tomography-staged, Castration-sensitive Oligometastatic Prostate Cancer: The OLI-P Phase 2 Clinical Trial*. Eur Urol Oncol, 2022. **5**(1): p. 44-51.
54. Triggiani, L., F. Alongi, M. Buglione, et al., *Efficacy of stereotactic body radiotherapy in oligorecurrent and in oligoprogressive prostate cancer: new evidence from a multicentric study*. Br J Cancer, 2017. **116**(12): p. 1520-1525.
55. Muldermans, J.L., L.B. Romak, E.D. Kwon, et al., *Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. **95**(2): p. 696-702.
56. Ost, P., B.A. Jereczek-Fossa, N.V. As, et al., *Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naive Recurrence: A Multi-institutional Analysis*. Eur Urol, 2016. **69**(1): p. 9-12.
57. Franzese, C., L. Di Brina, G. D'Agostino, et al., *Predictive factors for survival outcomes of oligometastatic prostate cancer patients treated with metastases-directed therapy: a recursive partitioning-based analysis*. J Cancer Res Clin Oncol, 2019. **145**(10): p. 2469-2479.
58. Triggiani, L., R. Mazzola, S.M. Magrini, et al., *Metastasis-directed stereotactic radiotherapy for oligoprogressive castration-resistant prostate cancer: a multicenter study*. World J Urol, 2019. **37**(12): p. 2631-2637.
59. Tran, S., S. Jorcano, T. Falco, et al., *Oligorecurrent Nodal Prostate Cancer: Long-term Results of an Elective Nodal Irradiation Approach*. Am J Clin Oncol, 2018. **41**(10): p. 960-962.
60. Henkenberens, C., C.A. von Klot, T.L. Ross, et al., *(68)Ga-PSMA ligand PET/CT-based radiotherapy in locally recurrent and recurrent oligometastatic prostate cancer : Early efficacy after primary therapy*. Strahlenther Onkol, 2016. **192**(7): p. 431-9.
61. Gillissen, S., G. Attard, T.M. Beer, et al., *Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017*. Eur Urol, 2018. **73**(2): p. 178-211.
62. Artigas, C., P. Flamen, F. Charlier, et al., *(68)Ga-PSMA PET/CT-based metastasis-directed radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence after radical prostatectomy*. World J Urol, 2019. **37**(8): p. 1535-1542.
63. Fodor, A., G. Berardi, C. Fiorino, et al., *Toxicity and efficacy of salvage carbon 11-choline positron emission tomography/computed tomography-guided radiation therapy in patients with lymph node recurrence of prostate cancer*. BJU Int, 2017. **119**(3): p. 406-413.
64. Gomez-Isturriaga, A., F. Casquero Ocio, P. Ost, et al., *Outcomes after a first and/or second salvage treatment in patients with oligometastatic prostate cancer recurrence detected by (18-F) choline PET-CT*. Eur J Cancer Care (Engl), 2019. **28**(5): p. e13093.
65. Fanetti, G., G. Marvaso, D. Ciardo, et al., *Stereotactic body radiotherapy for castration-sensitive prostate cancer bone oligometastases*. Med Oncol, 2018. **35**(5): p. 75.

66. Ponti, E., G. Ingrosso, A. Carosi, et al., *Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Prostate Cancer With Isolated Lymph Node Metastasis: A Single-Center Experience*. Clin Genitourin Cancer, 2015. **13**(4): p. e279-e284.
67. Ingrosso, G., F. Trippa, E. Maranzano, et al., *Stereotactic body radiotherapy in oligometastatic prostate cancer patients with isolated lymph nodes involvement: a two-institution experience*. World Journal of Urology, 2017. **35**(1): p. 45-49.
68. Gravis, G., K. Fizazi, F. Joly, et al., *Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(2): p. 149-58.
69. Da Pozzo, L.F., C. Cozzarini, A. Briganti, et al., *Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy*. Eur Urol, 2009. **55**(5): p. 1003-11.
70. Abdollah, F., R.J. Karnes, N. Suardi, et al., *Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer*. J Clin Oncol, 2014. **32**(35): p. 3939-47.
71. Rogowski, P., C. Trapp, R. von Bestenbostel, et al., *Treating oligometastatic prostate cancer – a survey among the German Society for Radiation Oncology*. 2022.
72. Kalina, J.L., D.S. Neilson, A.P. Comber, et al., *Immune Modulation by Androgen Deprivation and Radiation Therapy: Implications for Prostate Cancer Immunotherapy*. Cancers (Basel), 2017. **9**(2).
73. Hölscher, T., M. Baumann, J. Kotzerke, et al., *Local Control after Locally Ablative, Image-Guided Radiotherapy of Oligometastases Identified by Gallium-68-PSMA-Positron Emission Tomography in Castration-Sensitive Prostate Cancer Patients (OLI-P)*. Cancers (Basel), 2022. **14**(9).
74. Habl, G., C. Straube, K. Schiller, et al., *Oligometastases from prostate cancer: local treatment with stereotactic body radiotherapy (SBRT)*. BMC Cancer, 2017. **17**(1): p. 361.
75. De Bleser, E., B.A. Jereczek-Fossa, D. Pasquier, et al., *Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy*. Eur Urol, 2019. **76**(6): p. 732-739.
76. Lépinoy, A., Y.E. Silva, E. Martin, et al., *Salvage extended field or involved field nodal irradiation in (18)F-fluorocholine PET/CT oligorecurrent nodal failures from prostate cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. **46**(1): p. 40-48.
77. Pollack, A., T.G. Karrison, A.G. Balogh, et al., *The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial*. Lancet, 2022. **399**(10338): p. 1886-1901.
78. Fink, C., D. Wegener, F. Sterzing, et al., *IMRT der pelvinen Lymphabflusswege mit simultan integriertem Boost befallener*

Lymphknoten und der Prostata bei Patienten mit primär nodal positivem Prostatakarzinom – Langzeitdaten der prospektiven PLATIN 2-Studie in Abstracts DEGRO 2022. Strahlentherapie und Onkologie. 2022. p. 38-39.

79. Abdollah, F., A. Briganti, F. Montorsi, et al., *Contemporary role of salvage lymphadenectomy in patients with recurrence following radical prostatectomy.* Eur Urol, 2015. **67**(5): p. 839-49.
80. Heidenreich, A., J.W. Moul, S. Shariat, et al., *Role of salvage lymph node dissection in prostate cancer.* Curr Opin Urol, 2016. **26**(6): p. 581-9.
81. Müller, A.C., J. Lütjens, M. Alber, et al., *Toxicity and outcome of pelvic IMRT for node-positive prostate cancer.* Strahlenther Onkol, 2012. **188**(11): p. 982-9.
82. Alongi, F., C. Fiorino, C. Cozzarini, et al., *IMRT significantly reduces acute toxicity of whole-pelvis irradiation in patients treated with post-operative adjuvant or salvage radiotherapy after radical prostatectomy.* Radiother Oncol, 2009. **93**(2): p. 207-12.
83. Roach, M., 3rd, M. DeSilvio, R. Valicenti, et al., *Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(3): p. 647-53.
84. Aizer, A.A., J.B. Yu, A.M. McKeon, et al., *Whole pelvic radiotherapy versus prostate only radiotherapy in the management of locally advanced or aggressive prostate adenocarcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **75**(5): p. 1344-9.
85. Tsan, D.L., K.H. Fan, Y.C. Chen, et al., *Pre-radiotherapy PSA level as a predictor for biochemical control in prostate cancer patients receiving radiotherapy after radical prostatectomy.* Biomed J, 2013. **36**(2): p. 71-6.
86. Herlemann, A., V. Wenter, A. Kretschmer, et al., *(68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer.* Eur Urol, 2016. **70**(4): p. 553-557.
87. Frenzel, T., M. Tienken, M. Abel, et al., *The impact of [(68)Ga]PSMA I&T PET/CT on radiotherapy planning in patients with prostate cancer.* Strahlenther Onkol, 2018. **194**(7): p. 646-654.
88. Schwenck, J., S.C. Olthof, C. Pfannenberger, et al., *Intention-to-Treat Analysis of (68)Ga-PSMA and (11)C-Choline PET/CT Versus CT for Prostate Cancer Recurrence After Surgery.* J Nucl Med, 2019. **60**(10): p. 1359-1365.
89. Walacides, D., A. Meier, A.C. Knöchelmann, et al., *Comparison of (68) Ga-PSMA ligand PET/CT versus conventional cross-sectional imaging for target volume delineation for metastasis-directed radiotherapy for metachronous lymph node metastases from prostate cancer.* Strahlenther Onkol, 2019. **195**(5): p. 420-429.
90. Afshar-Oromieh, A., C.M. Zechmann, A. Malcher, et al., *Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41**(1): p. 11-20.

91. Evangelista, L., A. Briganti, S. Fanti, et al., *New Clinical Indications for (18)F/(11)C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature*. Eur Urol, 2016. **70**(1): p. 161-175.
92. Perera, M., N. Papa, D. Christidis, et al., *Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. Eur Urol, 2016. **70**(6): p. 926-937.
93. Morigi, J.J., P.D. Stricker, P.J. van Leeuwen, et al., *Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy*. J Nucl Med, 2015. **56**(8): p. 1185-90.
94. von Eyben, F.E., M. Picchio, R. von Eyben, et al., *(68)Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. Eur Urol Focus, 2018. **4**(5): p. 686-693.
95. Punnen, S., M.R. Cooperberg, A.V. D'Amico, et al., *Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature*. Eur Urol, 2013. **64**(6): p. 905-15.
96. Smith, M.R., F. Kabbinavar, F. Saad, et al., *Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(13): p. 2918-25.
97. Pound, C.R., A.W. Partin, M.A. Eisenberger, et al., *Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy*. Jama, 1999. **281**(17): p. 1591-7.
98. Ost, P., K. Decaestecker, B. Lambert, et al., *Prognostic factors influencing prostate cancer-specific survival in non-castrate patients with metastatic prostate cancer*. Prostate, 2014. **74**(3): p. 297-305.
99. Briganti, A., J.R. Karnes, L.F. Da Pozzo, et al., *Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy*. Eur Urol, 2009. **55**(2): p. 261-70.
100. Boorjian, S.A., R.H. Thompson, S. Siddiqui, et al., *Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era*. J Urol, 2007. **178**(3 Pt 1): p. 864-70; discussion 870-1.
101. Cheng, L., E.J. Bergstralh, J.C. Cheville, et al., *Cancer volume of lymph node metastasis predicts progression in prostate cancer*. Am J Surg Pathol, 1998. **22**(12): p. 1491-500.
102. Boormans, J.L., M.F. Wildhagen, C.H. Bangma, et al., *Histopathological characteristics of lymph node metastases predict cancer-specific survival in node-positive prostate cancer*. BJU Int, 2008. **102**(11): p. 1589-93.
103. Ray, M.E., H.D. Thames, L.B. Levy, et al., *PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer:*

- a multi-institutional analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(4): p. 1140-50.
104. Critz, F.A., A.K. Levinson, W.H. Williams, et al., *Prostate-specific antigen nadir: the optimum level after irradiation for prostate cancer*. J Clin Oncol, 1996. **14**(11): p. 2893-900.
 105. Zelefsky, M.J., O. Lyass, Z. Fuks, et al., *Predictors of improved outcome for patients with localized prostate cancer treated with neoadjuvant androgen ablation therapy and three-dimensional conformal radiotherapy*. J Clin Oncol, 1998. **16**(10): p. 3380-5.
 106. Wolf, F., F. Sedlmayer, D. Aebbersold, et al., *Ultrahypofractionation of localized prostate cancer*. Strahlentherapie und Onkologie, 2021. **197**(2): p. 89-96.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Radioonkologischen Abteilung des Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Professor Dr. Arndt-Christian Müller (zum damaligen Zeitpunkt Oberarzt Radioonkologie UKT, ärztlicher Leiter MVZ) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Professor Dr. Arndt-Christian Müller und Dr. Jolanta Marzec.

Die Datenerhebung und -auswertung erfolgte durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch Frau Serna Higuita vom Institut für Biometrie und mit Betreuung von Prof. Dr. Müller.

Die Literaturrecherche wurde von mir durchgeführt. Korrekturen erfolgten durch Professor Dr. Arndt-Christian Müller und Dr. Jolanta Marzec.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Müller verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 24.07.2023

8 Veröffentlichungen

- Marzec, J., **J. Becker**, F. Paulsen, D. Wegener, S. C. Olthof, C. Pfannenbergl, J. Schwenck, J. Bedke, A. Stenzl, K. Nikolaou, C. la Fougere, D. Zips and A. C. Muller, *(68)Ga-PSMA-PET/CT-directed IGRT/SBRT for oligometastases of recurrent prostate cancer after initial surgery*. Acta Oncol, 2019: p. 1-8.
- Marzec, J., **J. Becker**, F. Paulsen, D. Wegener, S.-C. Olthof, C. Pfannenbergl, K. Nikolaou, J. Schwenck, C. Fougère, D. Zips and A.-C. Müller. 68Ga-PSMA-PET/CT-based dose-escalated IMRT/SBRT in nodal or bony oligometastases of prostate cancer. Vol. 17. 2018, European Urology Supplements. e2773.
- Kirste, S., S. G. C. Kroeze, C. Henkenberens, N. S. Schmidt-Hegemann, M. M. E. Vogel, **J. Becker**, C. Zamboglou, I. Burger, T. Derlin, P. Bartenstein, J. Ruf, C. la Fougère, M. Eiber, H. Christiansen, S. E. Combs, A. C. Müller, C. Belka, M. Guckenberger and A. L. Grosu. *Combining (68)Ga-PSMA-PET/CT-Directed and Elective Radiation Therapy Improves Outcome in Oligorecurrent Prostate Cancer: A Retrospective Multicenter Study*. Front Oncol, 2021. **11**: p. 640467.
- Kroeze, S. G. C., C. Henkenberens, N. S. Schmidt-Hegemann, M. M. E. Vogel, S. Kirste, **J. Becker**, I. A. Burger, T. Derlin, P. Bartenstein, M. Eiber, M. Mix, C. la Fougere, H. Christiansen, C. Belka, S. E. Combs, A. L. Grosu, A. C. Muller and M. Guckenberger. *Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography-detected Oligorecurrent Prostate Cancer Treated with Metastases-directed Radiotherapy: Role of Addition and Duration of Androgen Deprivation*. Eur Urol Focus, 2019.
- Oehus, A. K., S. G. C. Kroeze, N. S. Schmidt-Hegemann, M. M. E. Vogel, S. Kirste, **J. Becker**, I. A. Burger, T. Derlin, P. Bartenstein, M. Eiber, M. Mix, C. la Fougère, C. Belka, S. E. Combs, A. L. Grosu, A. C. Müller, M. Guckenberger, H. Christiansen and C. Henkenberens. *Efficacy of PSMA ligand PET-based radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy and salvage radiotherapy*. BMC Cancer, 2020. **20**(1): p. 362.
- Schmidt-Hegemann, N. S., S. G. C. Kroeze, C. Henkenberens, M. M. E. Vogel, S. Kirste, **J. Becker**, I. A. Burger, T. Derlin, P. Bartenstein, M. Eiber, M. Mix, C. la Fougère, A. C. Müller, A. L. Grosu, S. E. Combs, H. Christiansen, M. Guckenberger and C. Belka. *Influence of localization of PSMA-positive oligo-metastases on efficacy of metastasis-directed external-beam radiotherapy-a multicenter retrospective study*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020. **47**(8): p. 1852-1863.
- Vogel, M. M. E., S. G. C. Kroeze, C. Henkenberens, N. S. Schmidt-Hegemann, S. Kirste, **J. Becker**, I. A. Burger, T. Derlin, P. Bartenstein, M. Mix, C. la Fougère, M. Eiber, H. Christiansen, C. Belka, A. L. Grosu, A. C. Müller, M. Guckenberger and S. E. Combs. *Prognostic risk classification for biochemical relapse-free survival in patients with oligorecurrent prostate cancer after [(68)Ga]PSMA-PET-guided metastasis-directed therapy*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020.

9 Anhang

9.1 TNM-Klassifikation

T = Primärtumor-Ausdehnung

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor weder palpabel noch in bildgebenden Verfahren sichtbar
T1a	Tumoranteile in <5 % des resezierten Gewebes
T1b	Tumoranteile in >5 % des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt
T2a	Tumor in ≤50 % eines Lappens
T2b	Tumor in >50 % eines Lappens
T2c	Tumorbefall in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig/beidseitig)
T3b	Tumorinfiltration der Samenblasen
T4	Infiltration in Nachbarstrukturen (Blasenhals, Rektum, Levatormuskulatur, Beckenwand)

N = Regionale Lymphknoten

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

M = Fernmetastasen

Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	Metastase(n) in nicht regionären Lymphknoten
M1b	Knochenmetastase(n)
M1c	Andere Lokalisation(en)

Tabelle 32: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC

9.2 Gradeinteilung der Toxizitäten

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Toxizitäten des Urogenitaltraktes					
CTC Urininkontinenz	gelegentlich, keine Vorlagen	regelmäßig, Vorlagen	Intervention	-	-
CTC Miktionsfrequenz	Miktion in kurzen Intervallen	Medikation oder eingeschränkte Activities of Daily Living (ADL) wie Essen kochen, Einkaufen, Telefonieren, Geldgeschäfte etc.	-	-	-
CTC Harndrang	plötzlicher Harndrang	Medikation oder eingeschränkte ADL	-	-	-
CTC Harnverhalt	Asymptomatisch	ohne Komplikationen oder Blasenkateter	symptomatisch mit Komplikationen (Hydronephrose, eingeschränkte Nierenfunktion etc.), elektive Intervention notwendig	Notfalleingriff	toxizitätsbezogene Mortalität
CTC Hämaturie	Asymptomatisch	Blasenkateter, Blasenpflung, ADL eingeschränkt	Elektive Intervention, Transfusion, self care ADL (sich waschen etc.) eingeschränkt	Notfalleingriff	toxizitätsbezogene Mortalität
Toxizitäten des Gastrointestinaltraktes					
CTC Rektale Blutung	Mild, keine Intervention indiziert	Moderat, Medikamente indiziert, kleinere Kauterisierung	Transfusion, radiologischer/ endoskopischer Eingriff oder elektive OP	Lebensgefährlich, Notfalleingriff indiziert	toxizitätsbezogene Mortalität
CTC Proktitis	Stuhldrang, keine Intervention	Stuhldrang (mit Blut-/Schleimabgang), Medikamente indiziert, ADL eingeschränkt	ernste Symptome, fäkaler Drang mit Inkontinenz, self care ADL beeinträchtigt	Lebensgefährlich, Notfalleingriff indiziert	Toxizitätsbezogene Mortalität
CTC Stuhl-inkontinenz	Stuhl-inkontinenz, gelegentlich Pads benötigt	täglich Pads benötigt	ernste Symptome, operative Intervention indiziert	-	-
CTC Diarrhoe	Stuhlfrequenz-erhöhung um bis zu 3 Stühle/d über Baseline	Stuhlfrequenz-erhöhung um 4-6 Stühle/d über Baseline	Stuhlfrequenz-erhöhung >6 Stühle/d über Baseline	Lebensgefährlich, Notfalleingriff indiziert	toxizitätsbezogene Mortalität

Tabelle 33: Gradeinteilung der Toxizitäten nach Art der Nebenwirkungen (CTC=Common Terminology Criteria)

9.3 Vergleich von Cholin- und PSMA-PET/CT

Im Folgenden wurde der Einfluss der Art des PET/CT (^{11}C Cholin oder ^{68}Ga -PSMA) auf die klinischen Endpunkte mittels Kaplan-Meyer-Methode und log-rank-Tests untersucht.

Aufgrund des kürzeren Nachsorgeintervalls bei den Patienten mit PSMA-PET/CT wurde zum Vergleich die untersuchte Zeit auf 24 Monate begrenzt. Tabelle 34 zeigt die Überlebensraten nach PET/CT-Art.

Die Log-Rank-Tests zeigten für Gesamtüberleben (Abbildung 23, $p=0,593$), biochemisches Rezidiv nach EORTC-Kriterien (Abbildung 25, $p=0,150$) und biochemisches Rezidiv nach Phoenix-Kriterien (Abbildung 26, $p=0,578$) keine signifikanten Unterschiede.

Das prostatakrebspezifische Überleben konnte nicht untersucht werden, da alle Fälle zensiert waren.

Für das metastasenfreie Überleben ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,016$) zugunsten des Cholin-PET/CTs (Abbildung 24).

	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	5 Jahre	7 Jahre	10 Jahre
Gesamtüberleben							
Cholin	100	100	96,4	92,9	88,4	88,4	80,4
PSMA	100	100	100				
Prostatatakrebs- spezifisches Überleben							
Cholin	100	100	100	96,3	91,7	91,7	83,4
PSMA	100	100	100				
Metastasenfreies Überleben							
Cholin	100	96,8	90	82,8	67,3	67,3	47,1
PSMA	100	84,7	65,2				
Biochemisch rezidivfreies Überleben Def. EORTC							
Cholin	93,5	87,1	76,9	69,6	53,5	48,2	48,2
PSMA	94,1	78,8	62,7				
Biochemisch rezidivfreies Überleben Def. Phoenix							
Cholin	100	93,5	86,9	76	64,6	58,7	52,9
PSMA	97,1	97,1	93,2	93,2			

Tabelle 34: Überlebensraten nach PET/CT-Art (Def.=Definition)

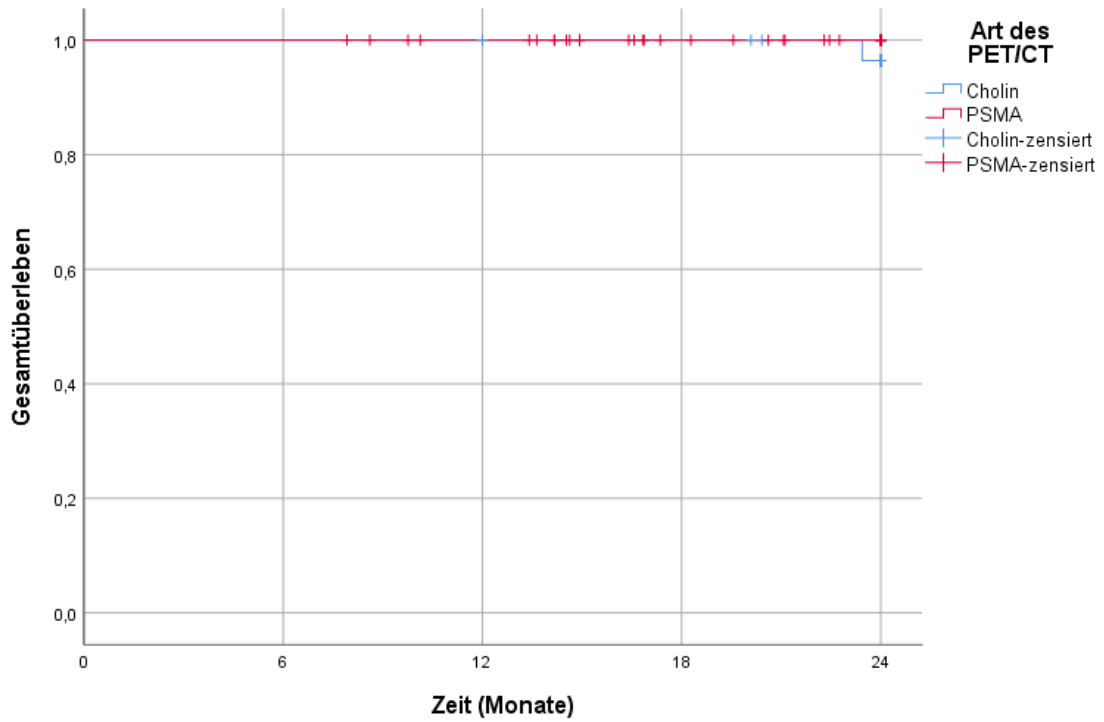


Abbildung 23: Gesamtüberleben nach PET/CT-Art

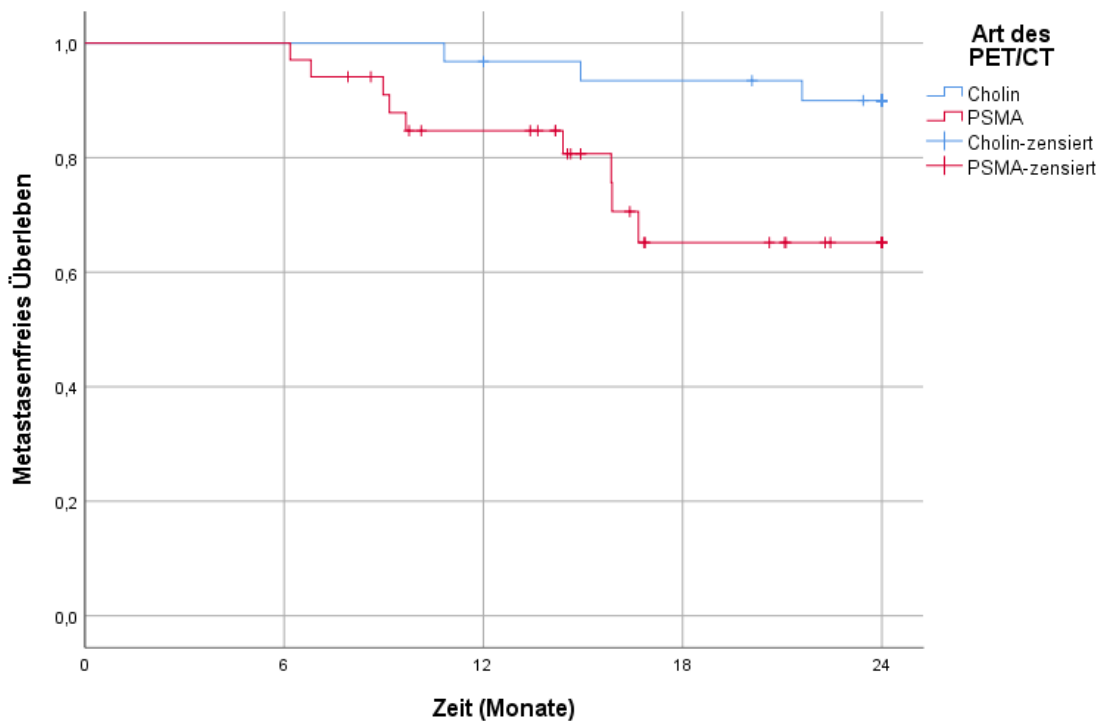


Abbildung 24: Metastasenfreies Überleben nach PET/CT-Art

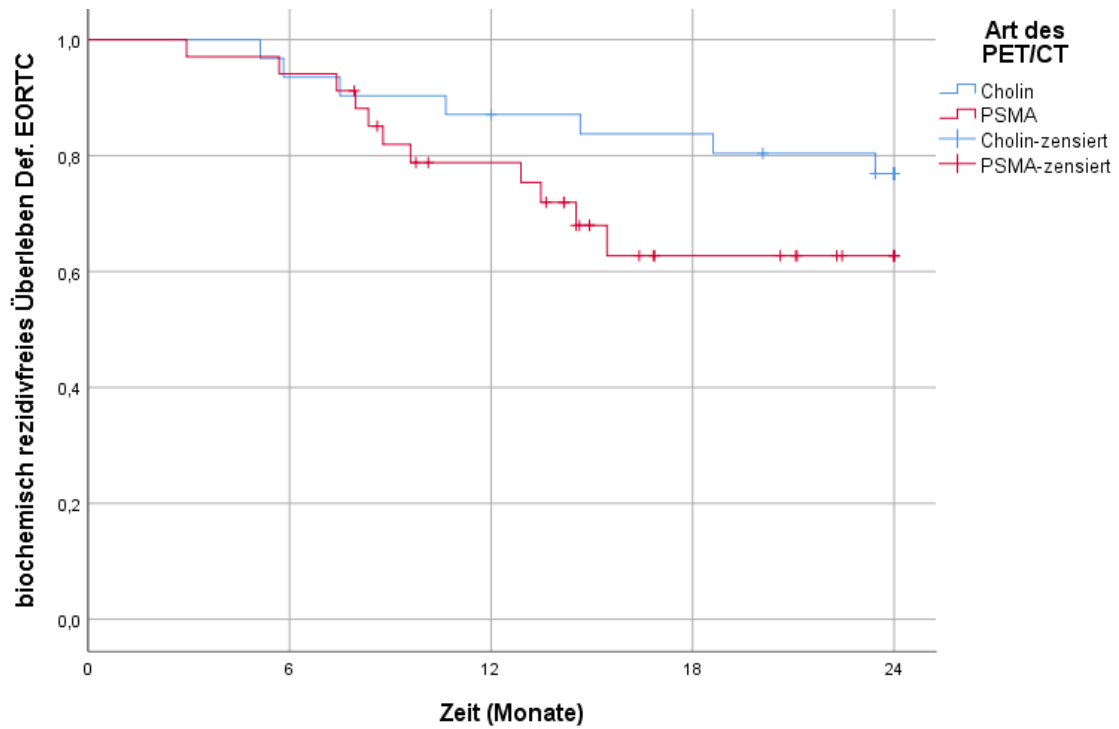


Abbildung 25: Biochemische Kontrolle nach EORTC nach PET/CT-Art

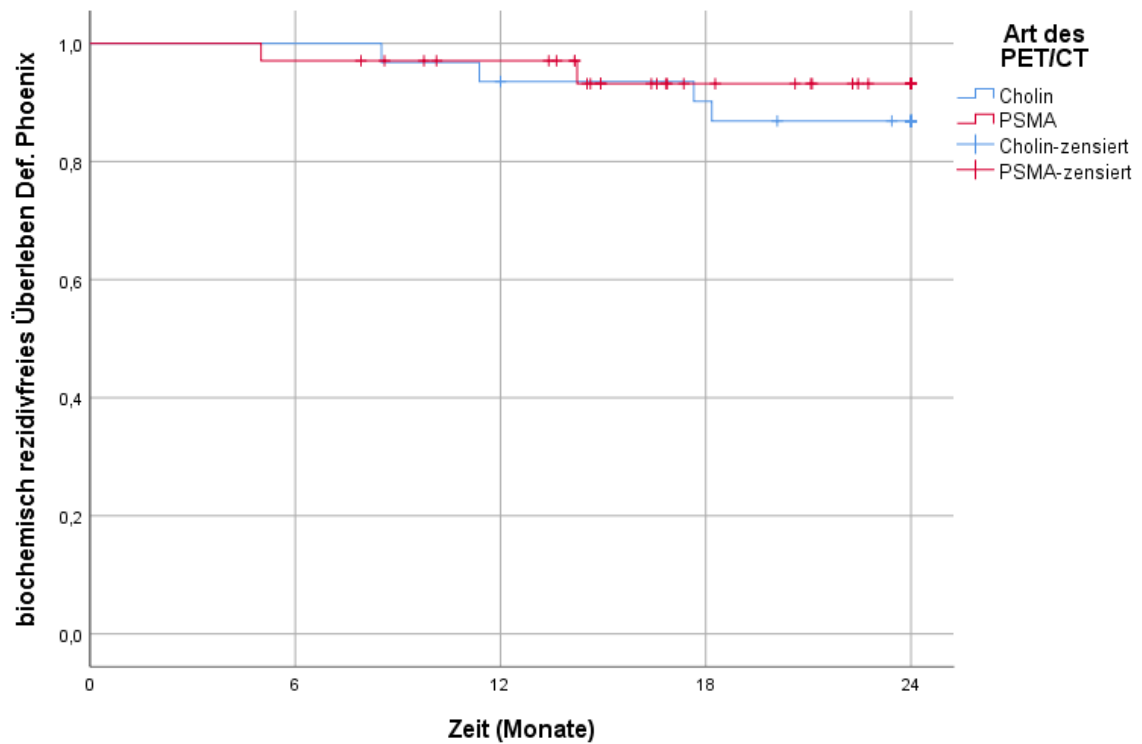


Abbildung 26: Biochemische Kontrolle nach Phoenix nach PET/CT-Art

10 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben, herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt hierbei Herrn Prof. Dr. Arndt-Christian Müller für die freundliche und unkomplizierte Betreuung und Zusammenarbeit.

Ebenso möchte ich Frau Dr. Jolanta Marzec für die Unterstützung der Durchführung dieser Promotionsarbeit herzlich danken.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Frau Serna Higueta herzlich bedanken.

Vor allem aber gilt mein Dank meinen Eltern Mirosława und Rainer, die mir immer zur Seite standen und mich in jeder Hinsicht unterstützt haben. Ohne sie wäre es mir nie möglich gewesen, mein Medizinstudium und diese Dissertation zu bewältigen.

Zum Schluss soll mein Dank noch Alisha für die Unterstützung und Freundschaft der letzten Jahre gelten.