

Aus der
Universitätsklinik für Radioonkologie mit Poliklinik Tübingen

**PET/CT basierte Radiotherapie bei oligometastasiertem
Prostatakarzinom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rebmann, Alisha

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

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

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Bitzer

Tag der Disputation: 08.04.2024

Widmung

Meiner Familie

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis.....	XI
1 Einleitung.....	1
1.1 Das Prostatakarzinom.....	1
1.1.1 Stadieneinteilung.....	1
1.1.2 Gleason score und Gradeinteilung nach ISUP.....	2
1.1.3 Das oligometastasierte Prostatakarzinom.....	2
1.2 Diagnostik.....	4
1.2.1 Bildgebung/Staging.....	5
1.2.2 PET/CT.....	5
1.3 Metastasengerichtete Therapie.....	6
1.4 Fragestellung und Zielsetzung.....	7
2 Material und Methoden.....	8
2.1 Ethikvotum.....	8
2.2 Studiendesign und Einschlusskriterien.....	8
2.3 Datenerhebung.....	10
2.4 Erfasste Variablen.....	10
2.5 Datenverarbeitung und Statistik.....	11
2.5.1 Einführung neuer Variablen und Definitionen.....	11
2.5.2 Toxizitäten.....	13
2.5.3 Statistik.....	14
2.6 IMRT und Bestrahlungsplanung.....	14
3 Ergebnisse.....	16
3.1 Patientencharakteristik.....	16
3.1.1 Gesamtkollektiv.....	16
3.2 Therapieregime.....	18
3.3 CTC-Toxizitäten.....	19
3.3.1 Akuttoxizitäten und Strahlendosis.....	20
3.3.2 CTC-Spättoxizitäten.....	22
3.4 Bestrahlungsdosis und Überleben.....	23

3.4.1	Gesamtüberleben	23
3.4.2	Prostatakrebspezifisches Überleben	24
3.4.3	Metastasenfreies Überleben	25
3.4.4	Biochemisch rezidivfreies Überleben (Phoenix).....	25
3.4.5	Biochemisch rezidivfreies Überleben (ASTRO)	26
3.5	PSA-Werte	27
3.6	Klinische Endpunkte	30
3.6.1	Gesamtüberleben	31
3.6.2	Prostatakrebspezifisches Überleben	31
3.6.3	Lokalrezidivfreies Überleben.....	32
3.6.4	Metastasenfreies Überleben	33
3.6.5	Biochemisch rezidivfreies Überleben	34
3.7	Einflussfaktoren auf das Überleben.....	36
3.7.1	Univariate Analyse	36
3.7.2	Multivariate Analyse	47
3.8	Rezidive.....	50
3.8.1	Allgemeine Charakteristik	50
3.8.2	Patienten mit Rezidiv vs. ohne Rezidiv nach Primärtherapie	53
3.8.3	Latenzzeit bis zum Rezidiv	55
3.8.4	Detaillierte Rezidivanalyse	57
3.9	PSMA- vs. Cholin-PET/CT	59
3.9.1	Überlebens- und Rezidivraten.....	60
3.9.2	Vergleich mit klassischen bildgebenden Verfahren.....	66
4	Diskussion.....	68
4.1	Patientencharakteristik, Endpunkte und Vergleich der Patienten mit vs. ohne Rezidiv	68
4.1.1	Detaillierte Analyse der Rezidivfälle	69
4.2	PSA-Werte	70
4.3	Latenzzeit bis zum biochemischen Rezidiv	71
4.4	Vergleich der Therapiestrategien und Überleben	72
4.4.1	ADT.....	73
4.4.2	ADT+RT	75
4.4.3	Vergleich mit Therapieergebnissen bei nichtmetastasierten Prostatakarzinomen	79

4.5	Sequenz der Metastasierung.....	81
4.6	Dosiseskalation	82
4.6.1	Dosiseskalation der Prostata	82
4.6.2	Synchrone Therapieeskalation im Bereich der Metastasen	84
4.6.3	Toxizitäten	86
4.7	Einflussfaktoren auf das Überleben.....	90
4.8	Stellenwert des PET/CT in der Primärdiagnostik.....	93
4.9	Limitationen	97
5	Zusammenfassung.....	98
6	Literaturverzeichnis	100
7	Erklärung zum Eigenanteil	109
	Danksagung	110

Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activities of Daily Living
ADT	Androgendeprivationstherapie
ARTA	Androgen receptor-targeted agent
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BED	biologisch effective Dosis
bRFS	biochemical recurrence free survival
bzw.	beziehungsweise
CA	Karzinom
CBCT	Cone Beam Computertomographie
CHAARTED	Chemo Hormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer
CT	Computertomografie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTV	Clinical Target Volume
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DMFS	Distant Metastasis Free Survival
DND	Dead of Not Disease
DOD	Dead of Disease
DRU	Digitale Rektale Untersuchung

DT	Doubling Time
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ED	Erstdiagnose
EQD2	Biologisch äquivalente Dosis zu 2 Gy pro Fraktion
FDG	Fluordesoxyglucose
FLAME	Focal lesion ablative microboost in prostate cancer
GC	Genomic Classifier
GD	Gesamtdosis
GI	Gastrointestinal
GKS	Ganzkörperszintigraphie
GTV	Gross Target Volume
GU	Urogenital
Gy	Gray
HAT	Hormone Ablative Therapy
HR	Hazard Ratio
iADL	instrumental Activities of Daily Living
IGRT	Image guided radiotherapy
IMRT	Intensity modulated radiotherapy
iPSA	initialer PSA-Wert
ISUP	International Society of Urological Pathology
LAW	Lymphabflussweg
LFS	local recurrence free survival
LN	Lymphknoten
MDT	Metastases-directed Therapy
ml	Milliliter

MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NED	No Evidence of Disease
ng	Nanogramm
NNI	Number needed to investigate
OAR	Organs At Risk
OS	Overall Survival
PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomografie
PFS	Progression Free Survival
POP-RT	Prostate-only versus whole-pelvic Radiation therapy in Highrisk prostate cancer
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSMA	Prostataspezifisches Membranantigen
PCSS	Prostate Cancer Specific Survival
PTV	Planning Target Volume
RPE	radikale Prostatektomie
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
sADL	selfcare Activities of Daily Living
SABR-COMET	Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastases
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SMILE	stereotaktische MR-geführte Radiotherapie für das
VI	

	lokalisierte Prostatakarzinom
SOC	Standard of Care
STAMPEDE	Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Dug Efficacy
SUV	Standardized Uptake Value
TRUS	transrektaler Ultraschall
TWIST	Time Without Systematic Therapy
UICC	Union internationale contre le cancer
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VMAT	Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy
vs.	versus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Organigramm der Einschlusskriterien (Einschlusskriterien grau hinterlegt). CA: Karzinom; RPE: radikale Prostatektomie, ADT: Androgendeprivationstherapie, RT: Radiotherapie, LAW: Lymphabflusswege, cN1: klinisch Lymphknotenmetastasen, cM1: klinisch Fernmetastasen, Gy: Gray *= nach EQD2.....	9
Abbildung 2: Box-Plot der PSA-Werte zum Zeitpunkt des PET/CT unterteilt nach Subgruppen bezüglich des Auftretens eines Rezidivs nach erfolgter Primärtherapie. (PSA: prostataspezifisches Antigen, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie).....	28
Abbildung 3: Box-Plot der PSA-Werte vor Beginn der Radiotherapie unterteilt nach Subgruppen bezüglich des Auftretens eines Rezidivs nach erfolgter Primärtherapie. (PSA: prostataspezifisches Antigen)	28
Abbildung 4: Box-Plot der ersten PSA-Werte nach Abschluss der Radiotherapie unterteilt nach Subgruppen bezüglich des Auftretens eines Rezidivs nach erfolgter Primärtherapie. (PSA: prostataspezifisches Antigen)	29
Abbildung 5: Box-Plot der Nadir-PSA-Werte nach Abschluss der Radiotherapie unterteilt nach Subgruppen bezüglich des Auftretens eines Rezidivs nach erfolgter Primärtherapie. (PSA: prostataspezifisches Antigen)	29
Abbildung 6: Darstellung der medianen PSA-Werte aufgeteilt nach Subgruppen: zum Zeitpunkt des PET/CT, letzter Wert vor Radiotherapie (RT), erster Wert nach Radiotherapie und Nadir bezüglich des Auftretens eines Rezidivs nach erfolgter Primärtherapie. (PSA: prostataspezifisches Antigen)	30
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs.	31
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für das prostatakrebspezifische Überleben des Gesamtkollektivs.	32
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für das lokalrezidivfreie Überleben des Gesamtkollektivs.	33
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für das metastasenfreie Überleben des Gesamtkollektivs.	34
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für das biochemisch rezidivfreie Überleben des Gesamtkollektivs nach der Phoenix-Definition.....	35

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für das biochemisch rezidivfreie Überleben des Gesamtkollektivs nach der ASTRO-Definition.	36
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve zur Darstellung der Latenzzeit bis zum Auftreten eines bildmorphologischen Rezidivs nach erfolgter Primärtherapie von Patienten mit Rezidiv (n=14).	56
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve zur Darstellung der Latenzzeit bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs der Definition Phoenix nach erfolgter Primärtherapie von Patienten mit Rezidiv (n=14).	56
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve zur Darstellung der Latenzzeit bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs der Definition ASTRO nach erfolgter Primärtherapie von Patienten mit Rezidiv (n=14).	57
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben unterteilt nach Subgruppen bezüglich des verwendeten PET-Tracers (Cholin vs. PSMA). (PET: Positronen-Emissions-Tomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)	60
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für das prostatakrebspezifische Überleben unterteilt nach Subgruppen bezüglich des verwendeten PET-Tracers (Cholin vs. PSMA). (PET: Positronen-Emissions-Tomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)	61
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für das lokalrezidivfreie Überleben unterteilt nach Subgruppen bezüglich des verwendeten PET-Tracers (Cholin vs. PSMA). (PET: Positronen-Emissions-Tomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)	62
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für das metastasenfreie Überleben unterteilt nach Subgruppen bezüglich des verwendeten PET-Tracers (Cholin vs. PSMA). (PET: Positronen-Emissions-Tomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)	63
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für das biochemisch rezidivfreie Überleben nach Phoenix unterteilt nach Subgruppen bezüglich des verwendeten PET-Tracers (Cholin vs. PSMA). (PET: Positronen-Emissions-Tomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)	64
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für das biochemisch rezidivfreie Überleben nach ASTRO unterteilt nach Subgruppen bezüglich des verwendeten PET-Tracers (Cholin	

vs. PSMA). (PET: Positronen-Emissions-Tomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)	65
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben unterteilt nach Subgruppen bezüglich des verwendeten PET-Tracers (Cholin vs. PSMA). (PET: Positronen-Emissions-Tomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)	66
Abbildung 23: Überlebenskurven ADT im Vergleich für OS. Lin 2015 [38], Rusthoven 2016 [39], Parker 2018 [15], Kyriakopoulos 2018 [37] (ADT: Androgendeprivationstherapie, OS: overall survival).....	74
Abbildung 24: Überleben bei alleiniger ADT im Vergleich mit der aktuellen Serie für das PFS. Parker 2018 [15], James 2016 [65] (ADT: Androgendeprivationstherapie, PFS: progressionfree survival)	74
Abbildung 25: Gesamtüberleben bei metastasengerichteter Therapie mit ADT+RT im Vergleich zur aktuellen Serie. Lin 2015 [38], Rusthoven 2016 [39], Goldner 2008 [41] (ADT: Androgendeprivationstherapie, RT: Radiotherapie, OS: overall survival).....	76
Abbildung 26: PFS bei metastasengerichteter Therapie mit ADT+RT im Vergleich zur aktuellen Serie. James 2016 [65] (ADT: Androgendeprivationstherapie, RT: Radiotherapie, PFS: progressionfree survival)	77
Abbildung 27: bRFS bei metastasengerichteter Therapie mit ADT+RT im Vergleich zur aktuellen Serie. Goldner 2008 [41] (ADT: Androgendeprivationstherapie, RT: Radiotherapie, bRFS: biochemical recurrencefree survival).....	78
Abbildung 28: Balkendiagramm zum Auftreten gastrointestinaler Spättoxizitäten \geq Grad 3 einzelner Studien in Prozent. (GI: gastrointestinal) Müller 2012 [62], Al-Mamgani 2008 [42], Dearnaley 2007 [43], Goldner 2008 [41], Warde 2011 [52].....	88
Abbildung 29: Balkendiagramm zum Auftreten gastrointestinaler Spättoxizitäten \geq Grad 2 einzelner Studien in Prozent. (GI: gastrointestinal) Beckendorf 2011 [97], Al-Mamgani 2008 [42], Storey 2000 [98], Goldner 2008 [41], Murthy 2021 [63].....	88
Abbildung 30: Balkendiagramm zum Auftreten urogenitaler Spättoxizitäten \geq Grad 3 einzelner Studien in Prozent. Müller 2012 [62], Al-Mamgani 2008 [42], Dearnaley 2007 [43], Goldner 2008 [41], Warde 2011 [52] (GU: urogenital)	89
Abbildung 31: Balkendiagramm zum Auftreten urogenitaler Spättoxizitäten \geq Grad 2 einzelner Studien in Prozent. Beckendorf 2011 [97], Al-Mamgani 2008 [42], Storey 2000 [98], Goldner 2008 [41], Murthy 2021 [63] (GU: urogenital).....	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: D'Amico-Klassifikation und risikoadaptierte Therapie modifiziert nach Müller. [3, 4].....	1
Tabelle 2: Gradeinteilung nach ISUP 2014 [7] (ISUP: International Society of Urological Pathology)	2
Tabelle 3: erfasste Rohdaten aus der digitalen Patientenakte. (iPSA: initialer Prostataspezifisches Antigen-Wert, SUV: standard uptake value, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, RT: Radiotherapie, ADT: Androgendeprivationstherapie, Gy: Gray, GTV: gross target volume).....	10
Tabelle 4: Berechnung der verwendeten Variablen und Definition der klinischen Endpunkte. (GTV: gross target volume, PET: Positronen-Emissions-Tomographie, CT: Computertomographie, PSA: prostataspezifisches Antigen, BED: biologische effektive Dosis, EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion).....	11
Tabelle 5: Gradeinteilung der Nebenwirkungen aufgeschlüsselt nach Art der Beschwerden [47].-(i/sADL: instrumental/selfcare activities of daily life, d:Tag)	13
Tabelle 6: Patientencharakteristik Teil 1: tumorspezifisch. (PSA: prostataspezifisches Antigen, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, n: Anzahl)	16
Tabelle 7: Patientencharakteristik Teil 2: Bildgebung und Tumorausbreitung. (PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen, FDG: Fluordesoxyglucose, n: Anzahl)	17
Tabelle 8: Patientencharakteristik Teil 3: patientenspezifisch. (CA: Karzinom, n: Anzahl)	18
Tabelle 9: Applizierte Strahlendosis an der Prostata	19
Tabelle 10: Applizierte Strahlendosis an den Lymphabflusswegen	19
Tabelle 11: Applizierte Strahlendosis an den Lymphknotenmetastasen.....	19
Tabelle 12: Applizierte Strahlendosis an den Knochenmetastasen	19
Tabelle 13: Früh- und Spättoxizitäten nach CTC. (CTC: Common Toxicity Criteria) 20	
Tabelle 14: Mann-Whitney-U Test auf Signifikanz der Bestrahlungsdosen hinsichtlich des Auftretens einer Akuttoxizität am Darm \geq Grad 2 nach CTC. (EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, BED: biologische effektive Dosis, GD: Gesamtdosis, Gy: Gray)	21

Tabelle 15: Mann-Whitney-U Test auf Signifikanz der Bestrahlungsdosen hinsichtlich des Auftretens einer Akuttoxizität an der Blase \geq Grad 2 nach CTC. (EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, BED: biologisch effektive Dosis, GD: Gesamtdosis, Gy: Gray)	22
Tabelle 16: Median, 25. Perzentil und 75. Perzentil der Bestrahlungsdosen an unterschiedlichen Lokalisationen unterteilt nach 2 Subgruppen. NED: No evidence of disease vs. Rezidiv nach erfolgter Primärtherapie. (EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, BED: biologisch effektive Dosis, GD: Gesamtdosis, Gy: Gray)	23
Tabelle 17: Univariate Analyse mit Cox-Regression einzelner Bestrahlungsdosen hinsichtlich des Gesamtüberlebens. (EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, BED: biologisch effektive Dosis, GD: Gesamtdosis).....	24
Tabelle 18: Univariate Analyse mit Cox-Regression einzelner Bestrahlungsdosen hinsichtlich des prostataspezifischen Überlebens. (EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, BED: biologisch effektive Dosis, GD: Gesamtdosis)	24
Tabelle 19: Univariate Analyse mit Cox-Regression einzelner Bestrahlungsdosen hinsichtlich des metastasenfremen Überlebens. (EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, BED: biologisch effektive Dosis, GD: Gesamtdosis)	25
Tabelle 20: Univariate Analyse mit Cox-Regression einzelner Bestrahlungsdosen hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach der Phoenix-Definition. (EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, BED: biologisch effektive Dosis, GD: Gesamtdosis)	26
Tabelle 21: Univariate Analyse mit Cox-Regression einzelner Bestrahlungsdosen hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach der ASTRO-Definition. (EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, BED: biologisch effektive Dosis, GD: Gesamtdosis)	26
Tabelle 22: Nachsorgedaten. (DOD: dead of disease, DND: dead of not disease, NED: no evidence of disease, n: Anzahl)	30
Tabelle 23: Log-Rank Test für ein Univariates Modell möglicher Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben. * = klassiert am Median. (iPSA: initialer prostataspezifisches Antigen-Wert, EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, Gy: Gray, LN: Lymphknoten, DT: doublingtime, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, GTV: gross target volume)	37

Tabelle 24: Log-Rank Test für ein Univariates Modell möglicher Einflussfaktoren auf das prostataspezifische Überleben. * = klassiert am Median. (iPSA: initialer prostataspezifisches Antigen-Wert, EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, Gy: Gray, LN: Lymphknoten, DT: doublingtime, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, GTV: gross target volume)	39
Tabelle 25: Log-Rank Test für ein Univariates Modell möglicher Einflussfaktoren auf das metastasenfrie Überleben. * = klassiert am Median. (iPSA: initialer prostataspezifisches Antigen-Wert, EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, Gy: Gray, LN: Lymphknoten, DT: doublingtime, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, GTV: gross target volume)	41
Tabelle 26: Log-Rank Test für ein Univariates Modell möglicher Einflussfaktoren auf das biochemisch rezidivfreie Überleben nach der Phoenix-Definition. * = klassiert am Median. (iPSA: initialer prostataspezifisches Antigen-Wert, EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, Gy: Gray, LN: Lymphknoten, DT: doublingtime, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, GTV: gross target volume).....	43
Tabelle 27: Log-Rank Test für ein Univariates Modell möglicher Einflussfaktoren auf das biochemisch rezidivfreie Überleben nach der ASTRO-Definition. * = klassiert am Median. (iPSA: initialer prostataspezifisches Antigen-Wert, EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, Gy: Gray, LN: Lymphknoten, DT: doublingtime, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, GTV: gross target volume).....	45
Tabelle 28: Multivariate Cox Regression für Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben.	48
Tabelle 29: Multivariate Cox Regression für Einflussfaktoren auf das prostatakrebspezifische Überleben.....	48
Tabelle 30: Multivariate Cox Regression für Einflussfaktoren auf das metastasenfrie Überleben. (GTV: gross target volume).....	48
Tabelle 31: Multivariate Cox Regression für Einflussfaktoren auf das biochemisch rezidivfreie Überleben nach Phoenix.	49
Tabelle 32: Charakteristika der Rezidive. (ADT: Androgendeprivationstherapie, BWS: Brustwirbelsäule, LWS: Lendenwirbelsäule, PSA: prostataspezifisches Antigen, DT: doublingtime, RT: Radiotherapie, DOD: dead of disease, DND: dead of not disease, n: Anzahl)	51

Tabelle 33: Patientencharakteristik im Vergleich der beiden Untergruppen „Patienten mit Rezidiv“ und „Patienten ohne Rezidiv“. (PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen, FDG: Fluordesoxyglucose, PSA: prostataspezifisches Antigen, EQD2: biologische Äquivalenzdosis von 2Gy pro Fraktion, Gy: Gray, GTV: gross target volume, RT: Radiotherapie, ED: Erstdiagnose, DT: doublingtime)	54
Tabelle 34: Rezidive mit initial N1M0. (PSA: prostataspezifisches Antigen, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, EQD2: biologische Äquivalenzdosis von 2Gy pro Fraktion, Gy: Gray, GTV: gross target volume, LN: Lymphknoten, ADT: Androgendeprivationstherapie)	58
Tabelle 35: Rezidive mit initial NxM1. (PSA: prostataspezifisches Antigen, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, EQD2: biologische Äquivalenzdosis von 2Gy pro Fraktion, Gy: Gray, GTV: gross target volume, LN: Lymphknoten, ADT: Androgendeprivationstherapie)	59
Tabelle 36: Gesamtüberleben Cholin vs. PSMA (Log-Rank: 0,868). (PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)	60
Tabelle 37: Prostatakrebsspezifisches Überleben Cholin vs. PSMA (Log-Rank: 0,516). (PSMA: prostataspezifisches Membranantigen).....	61
Tabelle 38: Lokalrezidivfreies Überleben Cholin vs. PSMA. (PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)	61
Tabelle 39: Metastasenfreies Überleben Cholin vs. PSMA (Log-Rank: 0,324). (PSMA: prostataspezifisches Membranantigen).....	62
Tabelle 40: Biochemisch rezidivfreies Überleben (Phoenix) Cholin vs. PSMA (Log-Rank: 0,326). (PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)	63
Tabelle 41: Biochemisch rezidivfreies Überleben (ASTRO) Cholin vs. PSMA (Log-Rank: 0,472). (PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)	64
Tabelle 42: Progressionsfreies Überleben (Log-Rank: 0,268). (PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)	65
Tabelle 43: Konventionelle Bildgebung bis zu drei Monate vor dem PET/CT. (CT: Computertomographie, GKS: Ganzkörperszintigraphie, MRT: Magnetresonanztomographie).....	67
Tabelle 44: Unterschiede im Staging durch PET/CT verglichen mit zuvor angefertigter Bildgebung.	67

Tabelle 45: Charakteristik der Vergleichsstudien mit alleiniger ADT. Lin 2015 [38], Parker 2018 [15], Rusthoven 2016 [39], Kyriakopoulos 2018 [37], James 2016 [65] (ADT: Androgendeprivationstherapie, iPSA: initialer prostataspezifischer Antigenwert, PFS: progressionsfreies Überleben, OS: overall survival)	75
Tabelle 46: Charakteristik der Vergleichsstudien mit ADT + RT. Lin 2015 [38], Rusthoven 2016 [39], James 2016 [65], [41] (ADT: Androgendeprivationstherapie, RT: Radiotherapie, Gy: Gray, LAW: Lymphabflussweg, RPE: radikale Prostatektomie, iPSA: initialer prostataspezifisches Antigen-Wert, OS: overall survival, PFS: progressionfree survival, bRFS: biochemical recurrencefree survival)	78
Tabelle 47: Charakteristik und bRFS bei RT des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms im Vergleich zur aktuellen Serie. [42-45] (Gy: Gray, IMRT: intensity-modulated radiotherapy, RT: Radiotherapie, ADT: Androgendeprivationstherapie, iPSA: initialer prostataspezifisches Antigen-Wert, PFS: progressionfree survival, bRFS: biochemical recurrencefree survival, OS: overall survival).....	79

1 Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist das häufigste Karzinom des Mannes, die zweithäufigste tödlich verlaufende Tumorerkrankung des männlichen Geschlechts und steht bei diesem an sechster Stelle der Todesursachen insgesamt [1].

1.1.1 Stadieneinteilung

Die Einteilung des Prostatakarzinoms erfolgt entsprechend der TNM-Klassifikation der UICC [2] und der S3-Leitlinie [1] in ein lokal begrenztes (T1-2), ein lokal fortgeschrittenes (T3-4), ein nodal positives (N+) und ein metastasiertes (M1a-c) Stadium. Im metastasierten Stadium ist das „intermediäre“ Stadium der Oligometastasierung abzugrenzen (siehe Abschnitt 1.1.3).

Das lokal begrenzte Stadium kann anhand verschiedener Prognosefaktoren in drei Risikogruppen von niedrig bis hoch eingeteilt werden.

Tabelle 1: D'Amico-Klassifikation und risikoadaptierte Therapie modifiziert nach Müller. [3, 4]

Risiko für	low	intermediate	high
Rezidiv			
Gleason-Score	2-6	7	≥8
und/oder	und	oder	oder
PSA-Wert	≤10ng/dl	>7 bis 20ng/dl	>20ng/dl
und/oder	und	oder	oder
T-Stadium	cT1-2a	cT2b	≥cT2c
Kurative	Prostata	Prostata mit	Prostata mit
perkutane		Samenblasenbasis	Samenblasenbasis (2cm)
Strahlentherapie		(1cm)	ggf. Einschluss der Lymphabflusswege
Hormontherapie	keine	+/- Kurzzeit- hormonablation (4-6 Monate)	Langzeithormonablation (2-3 Jahre)

Weitere Subeinteilungen in Risikogruppen können entsprechend der NCCN-Einteilung erfolgen [5].

1.1.2 Gleason score und Gradeinteilung nach ISUP

Die Gradeinteilung nach Gleason ist ein anerkannter prognostischer Faktor für das Prostatakarzinom. Es erfolgt eine Einteilung nach dem Wachstumsmuster des prostatistischen Drüsengewebes in fünf verschiedene Grade von sehr gut bis schlecht differenziert. Da innerhalb eines Karzinoms häufig verschiedene Wachstumsanteile zu finden sind, setzt sich der endgültige Gleason Score jeweils aus dem häufigsten und dem zweithäufigsten Grad zusammen. Basierend auf diesem histologischen Muster fand 2014 eine Überarbeitung des Systems in der ISUP Consensus Conference statt [6]. Die aktuell gültige Einteilung erfolgt demnach in fünf Grade.

Tabelle 2: Gradeinteilung nach ISUP 2014 [7] (ISUP: International Society of Urological Pathology)

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

1.1.3 Das oligometastasierte Prostatakarzinom

Die Autoren Hellman und Weichselbaum benutzten 1995 zum ersten Mal den Begriff der Oligometastasierung als Zwischenstadium, in dem ein Teil der Patienten von einer kurativen Therapiestrategie langfristig profitieren [8]. Bis zum heutigen Zeitpunkt konnte noch keine allgemeingültige Definition für diesen Begriff gefunden werden, allerdings ist in den meisten Studien beim Prostatakarzinom ein Zustand mit bis zu fünf Metastasen beschrieben [9-11]. Andere setzen den Grenzwert bereits bei einer Anzahl von drei Metastasen [12, 13]. Auch Battaglia et al. definieren die Oligometastasierung als ein Zwischenstadium zwischen lokal fortgeschrittenem und disseminiertem Tumorstadium mit einer begrenzten Anzahl von Metastasen [14]. In der aktuell überarbeiteten Version der S3-Leitlinie wurde erstmals der Begriff der Oligometastasierung aufgenommen und als Zustand mit maximal vier in der konventionellen Bildgebung nachweisbaren Knochenmetastasen ohne das Vorliegen von viszerale Metastasen definiert [1]. Ob abgesehen von den ossären Metastasen (M1b) auch befallene pelvine Lymphknoten (N1) oder paraaortale (M1a) Fernmetastasen unter diesem Begriff zusammengefasst werden, bleibt weiterhin

unklar. Ob das lymphknotenpositive Prostatakarzinom als Oligometastasierung bezeichnet werden kann, ist somit nicht abschließend geklärt. Hiervon abzugrenzen ist die Begrifflichkeit der diffusen Metastasierung mit Differenzierung zwischen niedriger und hoher Metastasenlast, welche durch die CHAARTED (Chemo Hormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) und LATITUDE Studien geprägt wurden. Als niedrige Metastasenlast wurden in der STAMPEDE Studie bis zu vier Knochenmetastasen definiert, als hohe Metastasenlast mehr als vier ossäre Läsionen, wobei mindestens eine außerhalb von Becken oder Wirbelsäule lokalisiert sein muss, einschließlich möglicher viszeraler Metastasen [15]. Für das Vorliegen von nodalen Metastasen gibt es hier keine Limitation. Alternativ war die hohe Metastasenlast nach den LATITUDE-Kriterien gegeben bei Vorliegen von zwei der folgenden Parameter: Gleason-Wert ≥ 8 , \geq drei ossäre Metastasen oder das Vorhandensein von viszeralem Befall [16].

Das metastasierte Prostatakarzinom (UICC-Stadium IV: cN1, cM1a-c) beinhaltet somit verschiedene prognostische Gruppen und kann in nodale, oligo- und diffuse Metastasierung mit unterschiedlicher Metastasenlast untergliedert werden. Es kann hierbei inhaltliche Überschneidungen zwischen den einzelnen Definitionen geben.

Die vorliegende Arbeit orientiert sich an der Definition nach Palacios-Eito, in welcher ein oligometastasierter Patient als Individuum definiert ist, dessen gesamte Tumorlokalisationen einer radikalen metastasengerichteten Therapie zugänglich sind [17]. Als Ausgangslage wurden bei fehlender interdisziplinär anerkannter Definition Patienten mit bis zu fünf Knochenmetastasen eingeschlossen, wobei eine nodale Metastasierung zu einem überwiegenden Prozentsatz (95%, n= 46/48) gegeben war. Als weitere Voraussetzung mussten alle Absiedlungen bestrahlt werden können und somit einer perkutanen Radiotherapie zugänglich sein.

Bei der Therapie des systemisch metastasierten Prostatakarzinoms steht der palliative Charakter der Behandlung im Vordergrund. Als standard of care (SOC) ist für Patienten in gutem Allgemeinzustand begleitend zur medikamentösen Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel oder eine erweiterte antihormonelle Therapie mit beispielsweise Abiraterone [18], Enzalutamid oder Apalutamid etabliert. Entsprechend der STAMPEDE-Studie ist die lokale Strahlentherapie der Prostata zusätzlich zur Systemtherapie beim synchron

metastasierten Prostatakarzinom mit niedriger Metastasenlast neuer Therapiestandard [1, 19]. Kerntherapie bleibt weiterhin die Androgendeprivationstherapie (ADT).

Eine metastasengerichtete Therapie mit Bestrahlung aller Tumorabsiedlungen - wie sie in der vorliegenden Arbeit angewendet wurde - ist zum aktuellen Zeitpunkt Inhalt weiterer Studien. Die onkologische Wirksamkeit ist laut S3-Leitlinie noch nicht ausreichend belegt [1], es gibt bisher nur wenige Phase II Studien zu diesem Inhalt [20, 21]. In Tübingen erfolgte zusätzlich zur lokalen Strahlentherapie eine nodale Aufsättigung inklusive stereotaktischer Mitbestrahlung vorhandener ossärer Läsionen. Die Therapie erfolgte hierbei nicht analog zum neuen palliativen Standard bei (Oligo)Metastasierung, sondern als kurativ intendiertes Konzept mit Beckenbestrahlung inklusive sequentielltem Boost auf die befallenen Lymphknoten. Welche Dosis notwendig ist, um eine Reduktion der Gesamttumorlast sowie eine Verbesserung der Überlebenszeit zu erreichen, ist bisher allerdings nicht bekannt.

1.2 Diagnostik

Als Früherkennungsuntersuchung wird ab einem Alter von 45 Jahren eine jährliche digital rektale Untersuchung (DRU) angeboten. Die laborchemische Messung des PSA-Wertes, die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) sowie die anschließende Stanzbiopsie im Falle von suspekten Befunden haben ihre Berechtigung als wichtige Schritte in der Primärdiagnostik. Aufgrund der Vorsorgeprogramme für Männer und individuell angebotener Vorsorgeleistungen (PSA-Wert, MRT) wird das Prostatakarzinom heutzutage meist in einem frühen Stadium entdeckt. Mehr als 60% der Männer befinden sich bei Erstdiagnose im lokal begrenzten Stadium der Tumorerkrankung [22]. Die Erkennung der Tumore in früheren Stadien ist dann mit einer besseren Prognose assoziiert (5-Jahres-Überleben Anfang der 1980er Jahre vs. Erstdiagnose zwischen 2000 und 2004: 70% vs. 87% [23]). Vor allem die 10-Jahres-Prävalenz von Männern, die also bereits längere Jahre mit ihrer Diagnose leben, hat prozentual um 164% zugenommen zwischen 1990 und 2004, was ebenso die frühe Diagnosestellung und verbesserte Lebenserwartung durch moderne Therapiemöglichkeiten widerspiegelt [23].

1.2.1 Bildgebung/Staging

Bei low-risk Patienten (siehe Tabelle 2) soll entsprechend der „S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms“ [24] keine zusätzliche Bildgebung stattfinden. Bei höherem Risiko sind weitere Untersuchungen zur Therapieplanung notwendig. Als etablierter Standard gelten hier die Computertomographie, insbesondere zur Beurteilung des Lymphknotenstatus, und die Knochenszintigraphie. Dabei werden Technetium-Diphosphonate intravenös verabreicht, welche nach zwei bis drei Stunden ossär eingelagert und detektiert werden.

1.2.2 PET/CT

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) besteht aus einem Scanner mit ringförmig angeordneten Detektoren [25], welche radioaktive Strahlung am Entstehungsort messen können. Sie ist starr mit dem Computertomographen verbunden. So entstehen gleichzeitig dreidimensionale Bilder der funktionellen PET-Untersuchung, sowie CT-Bilder zur genaueren anatomischen Zuordnung der dargestellten Region. Diese Datensätze werden fusioniert [26], sodass stoffwechselaktive Zellbereiche präzise einer bestimmten Gewebsschicht und anatomischen Region zugeordnet werden können. Das Prinzip einer PET beruht auf der schichtweisen Messung der Aktivitätsverteilung von dem Patienten applizierten positronemittierenden Nukliden [27]. Hierzu wird intravenös ein Radiopharmakon mit kurzer Halbwertszeit verabreicht. Dieses besteht aus einem Nuklid, welches durch Zerfall zum Positronenstrahler wird (hier meist ^{11}C Cholin, ^{18}F Fluor oder ^{68}Ga Gallium) gekoppelt an einen spezifischen Tracer. Beim Prostatakarzinom wird bevorzugt Cholin oder Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA) verwendet. Cholin wird im Körper zu Phosphatidylcholin umgewandelt und ist in dieser Form Hauptbestandteil der Zellmembran. Da Prostatakarzinomzellen eine erhöhte Proliferationsrate aufweisen, wird hier auch vermehrt Cholin aufgenommen und gespeichert [28] und spiegelt somit die erhöhte metabolische Aktivität der Tumorzellen wider [29]. Jedoch korreliert dessen Detektionsrate stark mit der Höhe des PSA-Levels, daher wird die Nutzung erst ab PSA-Werten $>2\text{ng/ml}$ empfohlen [30, 31]. PSMA, ein transmembranöses Oberflächenprotein, wird von Zellen des Prostatakarzinoms pathologisch überexprimiert [30] und ist somit tumorspezifisch. Es ist auch in niedrigen PSA-Wert-Bereichen ab $0,5\text{ng/ml}$ bereits hochsensibel in der Detektionsrate und damit sensitiver als Cholin. Die Sensitivität liegt bei bis zu 96% [32]. In einer Meta-Analyse von Perera

et al. zeigte sich eine Rezidivdetektionsrate von bereits 42% für Patienten mit einem PSA-Level $\leq 0,2$ ng/ml. Die Sensitivität steigt mit der Höhe des PSA-Wertes, beispielweise auf 58% für Werte zwischen 0,2 und 1 ng/ml und 95% bei einem PSA-Level > 2 ng/ml [33]. Durch eine Kopplung an die genannten Tracer wird das Nuklid in die Zelle eingeschleust und entsendet dort seine Positronen. Diese werden dann durch Wechselwirkung mit Elektronen im Elementarteilchenprozess annihiliert unter Aussendung von Gammastrahlung, welche von den Detektoren gemessen und zur Berechnung des Bildaufbaus verwendet wird.

Einige Arbeiten zeigten einen zusätzlichen Vorteil der PET/CT in der Primärsituation. Hofman et al. schilderten die Überlegenheit der PET/CT vor allem beim lymphknotenpositiven und fernmetastasierten Prostatakarzinom. Auch die Sensitivität (85% vs. 38%) und Spezifität (98% vs. 91%) lagen wesentlich höher als bei der konventionellen Bildgebung [34]. Wegen der jedoch lange unklaren Studienlage der PET/CT Untersuchung in der Primärsituation wurde diese Methode zum Zeitpunkt dieser Datenauswertung nur im Rahmen von Studien empfohlen und nicht standardmäßig durchgeführt.

1.3 Metastasengerichtete Therapie

Unter metastasengerichteter Therapie versteht man die radikale Behandlung aller Tumoranteile durch Chirurgie oder ablative Radiotherapie. Dies geschieht beispielsweise als Dosisescalation mit Bestrahlung des Primarius inklusive Aufsättigung der Metastasen, durch Resektion aller Manifestationen oder Kombination beider Verfahren. Das Konzept basiert auf der Annahme, mit einer Behandlung von Primärtumor sowie seiner Metastasen das progressionsfreie Überleben zu verbessern. Bisher ist diese Therapiestrategie Inhalt vieler Studien, welche unter anderem Elise de Bleser et al. 2017 in einer Metaanalyse bewerteten [35].

Auch die vorliegende Studie evaluiert dieses neuartige Konzept hinsichtlich des kurativen Charakters der Therapie trotz des fortgeschrittenen Tumorstadiums. In direktem Zusammenhang hierzu steht der Stellenwert der PET/CT-Untersuchung und die Frage, ob diese ausreichend Informationen liefert, um eine effektive metastasengerichtete Therapie zu ermöglichen.

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

1. Ergebnis der Tübinger Therapiestrategie im Vergleich zum aktuellen SOC (standard of care).
2. Auswertung der Überlebensraten im Hinblick auf mögliche Prognosefaktoren
3. Untersuchung der Dosisescalation in Bezug auf prostatakarzinomspezifisches, metastasenfreies und biochemisches Überleben sowie therapiebedingte Toxizitäten und lokale Kontrolle.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Für die vorliegende Studie liegt ein Ethikvotum vom 11. Dezember 2017 mit der Projektnummer 807/2017BO2 vor.

2.2 Studiendesign und Einschlusskriterien

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie bei Prostatakarzinompatienten, welche zwischen 2003 und 2017 in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen wegen eines synchron oligometastasierten Prostatakarzinoms eine kurativ intendierte Strahlentherapie der Prostata inklusive der nodalen und ossären Metastasen erhalten haben. Eingeschlossen wurden Patienten im UICC-Stadium IV mit Oligometastasierung, die mittels Staging durch PET/CT als Status N1 und/oder M1a-b klassifiziert wurden. Weitere Einschlusskriterien waren eine Strahlentherapie in IMRT-Technik mit Dosisescalation der Prostata bis 78Gy und gleichzeitiger Behandlung aller im PET/CT sichtbaren metastatischen Läsionen mit einem EQD2 >50Gy. Die Mehrzahl der Patienten erhielt zudem eine adjuvante Langzeit-Hormontherapie über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten bis lebenslang.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die bereits eine radikale Prostatektomie oder anderweitige Vortherapie ihres Prostatakarzinoms erhalten haben.

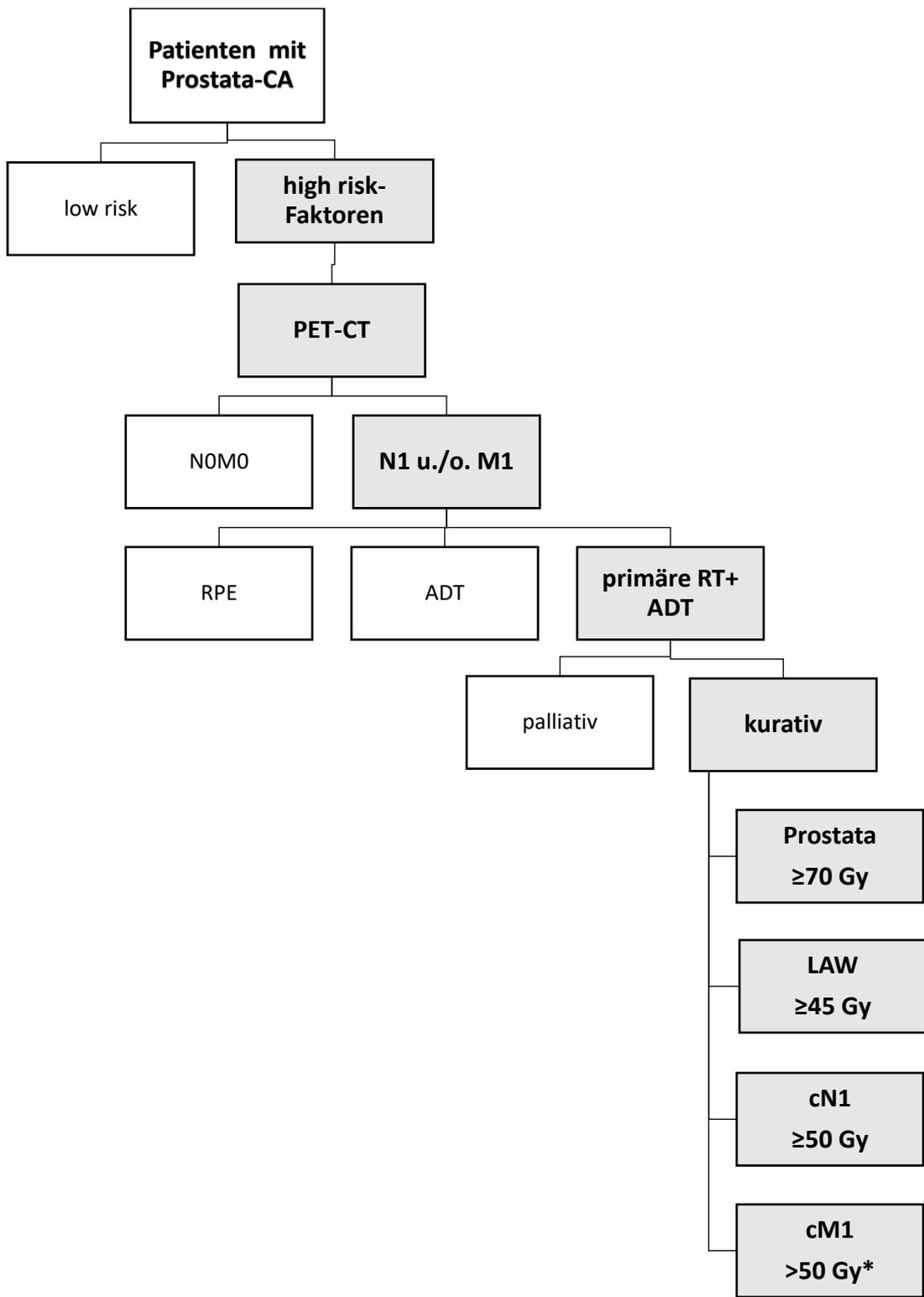


Abbildung 1: Organigramm der Einschlusskriterien (Einschlusskriterien grau hinterlegt).
 CA: Karzinom; RPE: radikale Prostatektomie, ADT: Androgendeprivationstherapie, RT: Radiotherapie, LAW: Lymphabflusswege, cN1: klinisch Lymphknotenmetastasen, cM1: klinisch Fernmetastasen, Gy: Gray
 *= nach EQD2

2.3 Datenerhebung

Zur Gewinnung des Patientenkollektivs nach obig beschriebenen Einschlusskriterien wurde das Klinikinformationssystem genutzt (Tumordatenbank des Universitätsklinikums Tübingen, Datenbank des Prostatakrebszentrums). Es erfolgte für jeden Patienten eine personenbezogene Datenerhebung zur Erfassung aller relevanten Variablen (siehe Tabelle 4) auf Grundlage der digitalen Patientenakten inklusive Arztbriefe sowie die Nutzung der Elekta Care Management software MOSAIQ® für die jeweiligen Bestrahlungspläne. Informationen zur Tumornachsorge wurden teilweise durch telefonische Kontaktaufnahme zu den weiterbehandelnden Ärzten gewonnen. Alle gesammelten Daten wurden mit dem Microsoft-Programm Excel 2016 tabellarisch erfasst und anschließend mittels IBM SPSS Statistics 25.0 für Windows ausgewertet.

Datenwerte von geeigneten Vergleichsstudien [15, 36-45] in Abschnitt 4.4.1 bis 4.4.3 wurden aus den jeweils veröffentlichten Studiendiagrammen abgelesen, wenn keine Möglichkeit bestand, auf die Rohdaten der Studien in tabellarischer Form zurückzugreifen.

2.4 Erfasste Variablen

Die erfassten Daten werden im Folgenden tabellarisch dargestellt.

*Tabelle 3: erfasste Rohdaten aus der digitalen Patientenakte.
(iPSA: initialer Prostataspezifisches Antigen-Wert, SUV: standard uptake value, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, RT: Radiotherapie, ADT: Androgendeprivationstherapie, Gy: Gray, GTV: gross target volume)*

Erfasste Datengruppe	einzelne Variablen
Personenbezogene Daten	<ul style="list-style-type: none">• Datum der Erstdiagnose (Biopsie)• Alter bei Erstdiagnose
Tumorbezogene Daten	<ul style="list-style-type: none">• TNM-Stadium• Gleason Score• Risikogruppe nach d'Amico
Daten zur PET/CT Bildgebung	<ul style="list-style-type: none">• Datum der Untersuchung• Art des Tracers (Cholin/ PSMA)• iPSA• Anzahl der detektierten Metastasen• Lokalisation der Metastasen• SUV der Metastasen

	<ul style="list-style-type: none"> • Datum der konventionellen Bildgebung • Diskrepanz im Staging zwischen konventioneller Bildgebung und PET/CT
Daten zur Radiotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Datum von Beginn und Ende der RT • Karnovsky-Index zur Zeit der RT • Datum von Beginn und Ende der ADT • Art der ADT (Medikamentenname) • Lokalisation der einzelnen Bestrahlungsgebiete • Anzahl der Fraktionen • Gesamtdosis in Gy • Anzahl bestrahlter Metastasen • makroskopisches Tumervolumen (GTV= gross tumor volume) der Lymphknotenmetastasen
Follow-up Daten	<ul style="list-style-type: none"> • PSA Nadir • Auftreten eines biochemischen Rezidivs (Art und Datum) • Letzter bekannter Vitalstatus/ Sterbedatum

2.5 Datenverarbeitung und Statistik

2.5.1 Einführung neuer Variablen und Definitionen

Die Berechnung der Variablen und Definition der klinischen Endpunkte ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 4: Berechnung der verwendeten Variablen und Definition der klinischen Endpunkte. (GTV: gross target volume, PET: Positronen-Emissions-Tomographie, CT: Computertomographie, PSA: prostataspezifisches Antigen, BED: biologische effektive Dosis, EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion)

Name der Variable/ Endpunkt	Berechnung/Definition
GTV	Die GTV-Volumina (siehe Kapitel 2.6) der Lymphknoten wurden aus den Bestrahlungsplänen übernommen. Bei fehlenden Werten wurden die zugrunde liegenden Bilder der PET- und CT-Untersuchung mit dem Centricity™ Universal Viewer einzeln beurteilt und die Läsionen in der coronar- sowie axial-Ebene vermessen: Länge (a), Breite (b), Tiefe (c). Die Berechnung erfolgte mit Hilfe der Ellipsoidformel ($\frac{4}{3}\pi \cdot abc$).

PSA Doublingtime	Mit folgendem Kalkulator berechnet: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time
BED	Die biologische effektive Wirkung am Gewebe für unterschiedlich fraktionierte Bestrahlungsdosen. Berechnung entsprechend des linearquadratischen Modells: $\frac{E}{\alpha} = n * d * \left(1 + d / \frac{\alpha}{\beta}\right)$ E= Effekt n= Anzahl der Fraktionen d= Dosis pro Fraktion α, β = Gewebekonstanten mit einem Verhältnis $\alpha/\beta=10$
EQD2	Äquivalenzdosis zum Vergleich unterschiedlicher Fraktionierungsschemata hinsichtlich ihrer biologischen Wirkung bezogen auf eine Einzeldosis von 2Gy nach der Formel: $D \times ([d+\alpha/\beta]/[2Gy+ \alpha/\beta])$ D= Gesamtdosis d= Einzeldosis α, β = Gewebekonstanten mit einem Verhältnis $\alpha/\beta=10$
Time to Nadir	Zeitraum zwischen dem letzten Tag der Strahlentherapie und dem tiefsten PSA-Wert postradiotherapeutisch (Nadir).
TWIST (time without systemic therapy)	Postradiotherapeutische Zeitspanne ohne systemische Therapie
Time to secondary treatment	Zeitraum zwischen dem letzten Tag der Strahlentherapie und dem Beginn jeglicher sekundärer Therapie
Gesamtüberleben	Zeitspanne von Bestrahlungsbeginn bis zum Tod jeglicher Ursache
Prostatakrebspezifisches Überleben	Zeitspanne von Bestrahlungsbeginn bis zum Tod durch das Prostatakarzinom bedingt
Lokalrezidivfreies Überleben	Zeitspanne von Bestrahlungsbeginn bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs an der Prostata
Metastasenfreies Überleben	Zeitspanne von Bestrahlungsbeginn bis zum Auftreten von morphologisch sichtbaren Metastasen durch das Prostatakarzinom
Biochemisch rezidivfreies Überleben ASTRO	Zeitspanne von Bestrahlungsbeginn bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach der ASTRO-Definition (drei konsekutive Anstiege des PSA-Werts nach Erreichen des Nadir mit Rückdatierung des Rezidivzeitpunkts auf die Mitte zwischen Nadir und erstem Anstieg) [46]
Biochemisch rezidivfreies Überleben Phoenix	Zeitspanne von Bestrahlungsbeginn bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach der Phoenix Definition

	(Anstieg des PSA-Wertes mind. 2ng/ml über den Nadir) [24]
Progressionsfreies Überleben	Zeitspanne von Bestrahlungsbeginn bis zum Auftreten eines Krankheitsprogresses (jegliche Art von Rezidiv)
Latenzzeit	Zeitraum zwischen dem letzten Tag der Strahlentherapie und dem Auftreten eines Rezidivs (jeglicher Art)

2.5.2 Toxizitäten

Ausgewertet wurden frühe sowie späte Nebenwirkungen der Radiotherapie auf benachbarte Risikoorgane wie Darm und Blase. Als akute Toxizität wurde hierbei das Auftreten unerwünschter Wirkungen innerhalb von 90 Tagen nach Ende der Radiotherapie bezeichnet. Von späten Nebenwirkungen wird gesprochen, wenn das erstmalige Auftreten der Symptome frühestens 91 Tage nach Ende der Radiotherapie stattfindet. Die Bewertung des Schweregrades der jeweiligen Toxizitäten erfolgte anhand der CTC (common toxicity criteria) Klassifikation. Die Einteilung erfolgt in 5 Schweregrade. Die Toxizität reicht von mild (Grad 1) bis lebensbedrohlich (Grad 4). Grad 5 definiert den Todesfall. Es werden zusätzlich Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) definiert für eine Abgrenzung von Schweregrad 2 und Grad 3. Grad 2 entspricht Einschränkungen des täglichen Lebens wie Einkaufen, Kochen oder Telefonieren (iADL: instrumental Activities of Daily Living). Einschränkungen der Basisaktivitäten wie An-/Auskleiden, Toilettengang oder Medikamenteneinnahme (sADL: self care Activities of Daily Living) entspricht Grad 3.

Die erhobenen Toxizitäten mit der jeweiligen Ausprägung des Schweregrades sind in Tabelle 6 dargestellt. Als Baseline wurde der initiale Status mit ggf. vorbestehenden Funktionseinschränkungen und Ausprägung der Beschwerden erhoben, um eine Abgrenzung zu den strahlenbedingten Toxizitäten vornehmen zu können.

Tabelle 5: Gradeinteilung der Nebenwirkungen aufgeschlüsselt nach Art der Beschwerden [47].
(i/sADL: instrumental/selfcare activities of daily life, d:Tag)

Organ-system	Art der Beschwerden	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Urogenital (GU)	Miktionsfrequenz/ Harndrang	Kurze Intervalle, plötzlicher Harndrang	Zusätzlich Medikation erforderlich oder iADL Einschränkung		

	Dysurie	Geringe Schmerzen	Mäßige Schmerzen	Starke Schmerzen, nicht medikamentös kontrollierbar	
	Obstruktive Beschwerden	unilateral	bilateral	Operation notwendig	Komplett bilaterale Stenose
Gastro-intestinal (GI)	Diarrhoe	Bis 3/d über Baseline	4-6/d über Baseline	sADL Einschränkung	
	Proktitis	Stuhldrang	Stuhldrang mit Blut/Schleimabgang, iADL eingeschränkt	sADL eingeschränkt	
	Hämatochezie	mild	Moderat, Medikation erforderlich	Transfusion, Intervention erforderlich	

2.5.3 Statistik

Für die deskriptive Statistik (Häufigkeitstabellen mit Median, Mittelwert, Range mit Minimum und Maximum, Kreuztabellen validiert mit Chi-Quadrat, Korrelation nach Spearman) wurde IBM SPSS Statistics für Windows, Version 25.0 verwendet. Ebenso wurde die analytische Statistik mit SPSS durchgeführt (univariate Überlebenskurven inklusive Gruppenvergleiche mit Log-Rank, multivariate Analyse mit Cox-Regression, Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben). Für die Darstellung aller klinischen Endpunkte (Gesamtüberleben, prostatakrebspezifisches Überleben, lokalrezidivfreies Überleben, metastasenfreies Überleben, biochemisch rezidivfreies Überleben, progressionsfreies Überleben) wurde der Kaplan-Meier-Schätzer angewendet. Das Konfidenzintervall wurde jeweils mit 95% bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

2.6 IMRT und Bestrahlungsplanung

Die Patienten wurden mit einer perkutanen Strahlentherapie in IMRT-Technik bestrahlt. Als Grundlage für die Planung wurden drei Planungs-CTs durchgeführt unter Berücksichtigung der variablen Darm- und Blasenfüllung. Anschließend erfolgte ein matching der Planungsbilder sowie die Konturierung der einzelnen Zielvolumina. GTV (gross target volume) wurde definiert als makroskopisch sichtbares Tumervolumen

(sichtbare Traceraufnahme im PET-CT bei Lymphknoten oder Knochen). Als CTV (clinical target volume) wurde die Prostata inklusive Samenblasen (Einschluss von 1cm Samenblase bei intermediärem Risiko bzw. 2 cm bei high risk Patienten) und die elektiven pelvinen Lymphabflusswege konturiert. Nach Hinzugabe eines Sicherheitssaums zum Ausgleich von Lagerungsvariabilitäten entstand das PTV (planning target volume). Als Organs at risk (OAR) wurden Dünndarm, Dickdarm, Harnblase und Rektum definiert. Der individuelle Bestrahlungsplan wurde mit Hilfe der Software TPS Oncentra MasterPlan® der Firma Elekta oder der Hyperion-Software erstellt. Die Patienten wurden am Linac Elekta synergy®, einem Linearbeschleuniger mit Multileafcollimator und eingebautem Conebeam-CT (CBCT), behandelt. Die Bestrahlung erfolgte entweder in Step and Shoot-Technik oder mit der Volumenmodulierten Rotationsbestrahlung (VMAT). Es erfolgten tägliche Lagerungskontrollen im Rahmen der bildgeführten Strahlentherapie (image-guided radiotherapy, IGRT). Im Ergebnisteil werden die einzelnen Bestrahlungskonzepte mit unterschiedlicher Dosisverteilung tabellarisch dargestellt (siehe Abschnitt 3.6).

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

Entsprechend der Einschlusskriterien konnten 48 Patienten in die vorliegende Studie aufgenommen werden.

3.1.1 Gesamtkollektiv

Das betrachtete Gesamtkollektiv hatte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein durchschnittliches Lebensalter von 69 Jahren (median 70 Jahre) erreicht und wies einen medianen PSA-Wert von 15,35ng/ml zum Zeitpunkt des PET/CTs auf.

Tabelle 6: Patientencharakteristik Teil 1: tumorspezifisch.

(PSA: prostataspezifisches Antigen, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, n: Anzahl)

Merkmal	n	%
T-Stadium		
≤c T2b	8	16,6
c T2c	12	25,0
c T3	4	8,3
c T3a	3	6,3
c T3b	18	37,5
c T4a	3	6,3
N/M -Stadium		
cN1	39	81,3
cM1	2	4,2
M1a	0	0,0
M1b	2	4,2
cN1/cM1	7	14,6
M1a	3	6,3
M1b	4	8,3
Gleason-Score		
6	3	6,3
7a	5	10,4
7b	12	25,0
≥8	27	56,3
unbekannt	1	2,1
PSA-Wert zum Zeitpunkt PET/CT (ng/ml)		
≤4	5	10,4
>4-≤10	9	18,8
>10-≤20	12	25,0
>20-≤50	8	16,7
>50-≤100	7	14,6
>100-≤150	5	10,5
>150-≤200	0	0,0
>200	1	2,1

Bei mehr als der Hälfte aller Patienten lag ein lokal fortgeschrittener Tumor vor (T3a oder höher). Bei einem Viertel der Fälle wurde ein Gleason Score von 7b detektiert, bei 56,3% (n=27/48) der erkrankten Männer lag er bei 8 oder höher. 39 Patienten waren solitär nodal positiv. Sieben Patienten aus dem Gesamtkollektiv wiesen zusätzlich Fernmetastasen auf und zwei Patienten hatten Knochenmetastasen ohne Nachweis befallener Lymphknoten. Der initiale PSA-Wert lag in 46% der Fälle (n=22/48) über 20ng/ml. Hiervon hatten 14 Patienten einen initialen PSA-Wert von über 50ng/ml. Fünf Patienten waren bei Diagnosestellung PSA-negativ und wiesen einen PSA-Wert \leq 4ng/ml auf, Tab. 6.

*Tabelle 7: Patientencharakteristik Teil 2: Bildgebung und Tumorausbreitung.
(PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen, FDG: Fluorodesoxyglucose, n: Anzahl)*

Merkmal	n	%
PET/CT		
Cholin	37	77,1
PSMA	10	20,8
FDG	1	2,1
Anzahl der Metastasen		
Nodal		
0	2	4,2
1	10	20,8
2	15	31,3
3	7	14,6
4	5	10,4
\geq 5	9	18,8
Knochen		
0	41	85,4
1	6	12,5
unbekannt	1	2,1
Lokalisation der Metastasen		
Nodal		
Iliakal	46	95,8
Obturatorisch	8	16,7
Perirektal	6	12,5
Periaortal	3	6,3
Knochen		
Becken	6	12,5
Femur	1	2,1

85% (n= 41/48) der Patienten wiesen keine Knochenmetastasen auf. Lymphknotenpositive Patienten hatten immer einen iliakalen Befall. Am häufigsten hatten die Patienten zwei Lymphknotenmetastasen, wobei diese mit über 95%

(n=46/48) hauptsächlich iliakal zu finden waren. Eine Lokalisation obturatorisch (16,7% bei n= 8/48) oder perirektal (12,5% bei n=6/48) lag wesentlich seltener vor, Tab. 7. Bei sechs (von sieben) Patienten mit Knochenmetastasen manifestierte sich der Befall im Beckenknochen.

Tabelle 8: Patientencharakteristik Teil 3: patientenspezifisch.
(CA: Karzinom, n: Anzahl)

Merkmal	n	%
Alter bei Diagnose		
<60	6	12,5
60-65	6	12,5
66-70	13	27,1
71-75	15	31,3
76-80	5	10,4
>80	3	6,3
Maligne Vorerkrankung		
Bronchial-CA	1	2,1
Hoden-CA	1	2,1
Rektum-CA	1	2,1
Colon-CA	4	8,3
Mamma-CA	1	2,1
Ösophagus-CA	1	2,1
Neo-/Adjuvante Androgenblockade		
Ja	46	95,8
<i>Rezidiv</i>	12	25,0
Nein	2	4,2
<i>Rezidiv</i>	1	2,1

48% (n=23/48) der Männer waren bei Diagnosestellung älter als 70 Jahre. 9 Patienten hatten bereits eine maligne Vorerkrankung. 95,8% (n=46/48) haben eine Androgenblockade erhalten, davon entwickelten 25% (n=12/48) im Verlauf ein Rezidiv, Tab. 8.

3.2 Therapieregime

In den folgenden Tabellen wurde die applizierte Bestrahlungsdosis an Prostata, Lymphabflusswegen sowie Lymphknoten- und Knochenmetastasen dargestellt, Tab. 9-12.

Tabelle 9: Applizierte Strahlendosis an der Prostata.

Gesamtdosis (in Gy)	Fraktionen	Einzelddosis (in Gy)	Anzahl (n)
78,0	39	2,0	16
76,5	34	2,25	9
74,0	37	2,0	6
72,0	36	2,0	2
70,0	35	2,0	14

Tabelle 10: Applizierte Strahlendosis an den Lymphabflusswegen.

Gesamtdosis (in Gy)	Fraktionen	Einzelddosis (in Gy)	Anzahl (n)
51,5	35	1,5	10
50,4	28	1,8	38

Tabelle 11: Applizierte Strahlendosis an den Lymphknotenmetastasen.

Gesamtdosis (in Gy)	Fraktionen	Einzelddosis (in Gy)	Anzahl (n)
70,0	35	2,0	9
66,0	33	2,0	9
64,0	32	2,0	2
61,2	34	1,8	10
60,0	30	2,0	15
56,0	28	2,0	3

Tabelle 12: Applizierte Strahlendosis an den Knochenmetastasen.

Gesamtdosis (in Gy)	Fraktionen	Einzelddosis (in Gy)	Anzahl (n)
64,0	32	2,0	1
60,0	30	2,0	2
56,0	28	2,0	3

3.3 CTC-Toxizitäten

Therapiebedingte Toxizitäten wurden nach der CTC-Klassifikation erfasst, Tab. 13 (siehe 2.5.2).

Tabelle 13: Früh- und Spättoxizitäten nach CTC. (CTC: Common Toxicity Criteria)

Merkmal	n	%
Frühtoxizität		
Keine	17	35,4
Grad 2 (davon)	28	58,3
Diarrhoe	8	16,6
Miktion	21	43,8
Proktitis	9	18,8
Grad 3 (davon)	3	6,3
Diarrhoe	3	6,3
Miktion	1	2,1
Proktitis	1	2,1
Spättoxizität		
Keine	39	81,3
Grad 2 (davon)	4	8,3
Miktion	2	4,1
Proktitis	3	6,3
Urininkontinenz	1	2,1
Grad 3	2	4,1
Stuhlinkontinenz	1	2,1
Hämatochezie	1	2,1
Grad 4	1	2,1
Blasenhalsstenose	1	2,1
Unbekannt	2	4,2
Erektile Dysfunktion	15	31,3

Bei über 60% (n= 31/48) der Männer wurde eine Frühtoxizität \geq Grad 2 festgestellt. Diese Nebenwirkungen waren zu gleichen Anteilen gastrointestinal (43,5% bei n=21/48) und urogenital (45,9% bei n=22/48) verteilt. Bei 81,3% (n=39/48) der Patienten trat keine Spättoxizität \geq G1 auf, Tab. 13. In einer Untersuchung nach Spearman zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von Akuttoxizitäten und der Bestrahlungsdosis an der Prostata (EQD2/ BED/ GD: gastrointestinal p= 0,94/ 0,94/ 0,63, urogenital p= 0,61/ 0,61/ 0,63).

3.3.1 Akuttoxizitäten und Strahlendosis

Bei der statistischen Auswertung der Akuttoxizitäten wurden Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes von Toxizitäten des Urogenitaltraktes unterschieden.

3.3.1.1 Gastrointestinale Akuttoxizitäten

Der durchgeführte Mann-Whitney-U Test zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den jeweils applizierten Dosen (EQD2, BED und Gesamtdosis) an der Prostata, den betroffenen Lymphknoten oder den ossären Läsionen und dem Auftreten einer gastrointestinalen Frühtoxizität \geq Grad 2, Tab. 14.

*Tabelle 14: Mann-Whitney-U Test auf Signifikanz der Bestrahlungsdosen hinsichtlich des Auftretens einer Akuttoxizität am Darm \geq Grad 2 nach CTC.
(EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, BED: biologisch effektive Dosis, GD: Gesamtdosis, Gy: Gray)*

Akuttoxizität Darm	Nein (n=27) Grad 0-1			Ja (n=21) Grad 2-4			P-Wert
	Median	P25	P75	Median	P25	P75	
EQD2 Prostata (in Gy)	78,00	70,00	78,00	76,32	70,00	78,00	0,940
BED Prostata (in Gy)	182,00	163,30	182,00	178,10	163,30	182,00	0,940
GD Prostata (in Gy)	76,50	70,00	78,00	76,00	70,00	78,00	0,659
EQD2 Lymphknoten (in Gy)	60,00	57,70	66,00	64,19	58,85	70,00	0,083
BED Lymphknoten (in Gy)	140,00	134,60	154,00	149,80	137,30	163,30	0,122
GD Lymphknoten (in Gy)	61,20	60,00	66,00	65,00	60,60	70,70	0,092
EQD2 ossär (in Gy)	60,00	56,00	60,00	58,00	56,00	62,00	1,000
BED ossär (in Gy)	140,00	130,70	140,00	135,35	130,70	144,65	1,000
GD ossär (in Gy)	60,00	56,00	60,00	58,00	56,00	56,00	1,000

3.3.1.2 Urogenitale Akuttoxizitäten

Auch auf den urogenitalen Abflusstrakt fand sich im Mann-Whitney-U Test kein signifikanter Einfluss der Bestrahlungsdosis bezüglich des Auftretens einer Früh-Toxizität. Lediglich die applizierte Gesamtdosis der bestrahlten Lymphknoten erreichte mit einem P-Wert von 0,052 nahezu eine Signifikanz im 95%-Konfidenzintervall. Bei höherer Strahlendosis an den Lymphknoten zeigte sich dementsprechend ein Trend für die Zunahme von urogenitalen Toxizitäten, Tab. 15.

Tabelle 15: Mann-Whitney-U Test auf Signifikanz der Bestrahlungsdosen hinsichtlich des Auftretens einer Akuttoxizität an der Blase \geq Grad 2 nach CTC.
(EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, BED: biologisch effektive Dosis, GD: Gesamtdosis, Gy: Gray)

Akuttoxizität Blase	Nein (n=26)			Ja (n=22)			P-Wert
	Grad 0-1			Grad 2-4			
	Median	P25	P75	Median	P25	P75	
EQD2 Prostata (in Gy)	75,16	70,00	78,00	78,00	70,00	78,00	0,607
BED Prostata (in Gy)	175,40	163,30	182,00	182,00	163,30	182,00	0,607
GD Prostata (in Gy)	74,00	70,00	78,00	76,50	70,00	78,00	0,622
EQD2 Lymphknoten (in Gy)	60,00	57,70	66,00	64,38	58,79	70,00	0,069
BED Lymphknoten (in Gy)	140,00	134,60	154,00	150,30	137,10	154,40	0,099
GD Lymphknoten (in Gy)	61,20	60,00	66,00	66,00	61,20	70,00	0,052
EQD2 ossär (in Gy)	60,00	56,00	60,00	58,00	56,00	62,00	1,000
BED ossär (in Gy)	140,00	130,70	140,00	135,35	130,70	144,65	1,000
GD ossär (in Gy)	60,00	56,00	60,00	58,00	56,00	62,00	1,000

3.3.2 CTC-Spättoxizitäten

Auch bei den Spättoxizitäten - definiert als Nebenwirkungen, die frühestens 90 Tage nach Bestrahlungsende auftraten – wurde differenziert zwischen Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt (GI) und das Urogenitalsystem (GU).

3.3.2.1 Gastrointestinale Toxizitäten

In der vorliegenden Studie lag die Rate einer höhergradigen Spättoxizität (Grad 3 oder 4) bei 4,2%.

3.3.2.2 Urogenital

Eine höhergradige urogenitale Spättoxizität \geq Grad 3 trat in 2,1% der Fälle auf.

3.4 Bestrahlungsdosis und Überleben

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Höhe der Bestrahlungsdosis und dem Überleben zu überprüfen, wurden die jeweils verabreichten Dosen (EQD2, BED und Gesamtdosis) an Prostata, den Lymphknoten und Knochenmetastasen ermittelt. Die Werte wurden getrennt aufgetragen für Patienten mit (n=14/48) und Patienten ohne nachfolgendes (n=34/48) Rezidiv. Hierbei zeigte sich, dass in den Rezidivfällen sogar höhere Strahlendosen an den befallenen Lymphknoten verzeichnet wurden als beim restlichen Kollektiv (Mediane Dosis EQD2 66 vs. 60 Gy/ BED 154 vs. 140 Gy / GD 68 vs. 61 Gy), Tab. 16.

Tabelle 16: Median, 25. Perzentil und 75. Perzentil der Bestrahlungsdosen an unterschiedlichen Lokalisationen unterteilt nach 2 Subgruppen. NED: No evidence of disease vs. Rezidiv nach erfolgter Primärtherapie. (EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, BED: biologisch effektive Dosis, GD: Gesamtdosis, Gy: Gray)

	NED			Rezidiv		
	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	Median	Perzentil 25	Perzentil 75
EQD2 Prostata (in Gray)	78,00	70,00	78,00	74,00	70,00	78,00
BED Prostata (in Gray)	182,00	163,30	182,00	172,70	163,30	182,00
GD Prostata (in Gray)	76,50	70,00	78,00	73,96	70,00	77,25
EQD2 Lymphknoten (in Gray)	60,00	57,70	66,00	66,10	60,00	68,87
BED Lymphknoten (in Gray)	140,00	134,60	150,30	154,20	140,00	160,65
GD Lymphknoten (in Gray)	61,20	60,00	66,00	67,97	60,60	70,00
EQD2 ossär (in Gray)	60,00	60,00	60,00	56,00	56,00	56,00
BED ossär (in Gray)	140,00	140,00	140,00	130,70	130,70	130,70
GD ossär (in Gray)	60,00	60,00	60,00	56,00	56,00	56,00

3.4.1 Gesamtüberleben

Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Bestrahlungsdosis auf das Gesamtüberleben (OS), Tab. 17.

Tabelle 17: Univariate Analyse mit Cox-Regression einzelner Bestrahlungsdosen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.
(EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, BED: biologisch effektive Dosis, GD: Gesamtdosis)

Variable	Hazard Ratio	Konfidenzintervall 95%	P-Wert
EQD2 Prostata in Gray	1,001	0,889-1,128	0,980
BED Prostata in Gray	1,001	0,951-1,053	0,978
GD Prostata in Gray	0,985	0,862-1,126	0,826
EQD2 LN in Gray	1,036	0,951-1,129	0,418
BED LN in Gray	1,035	0,990-1,082	0,130
GD LN in Gray	1,064	0,963-1,176	0,220
EQD2 ossär in Gray	0,927	0,512-1,681	0,804
BED ossär in Gray	0,968	0,750-1,250	0,804
GD ossär in Gray	0,927	0,512-1,681	0,804

3.4.2 Prostatakrebspezifisches Überleben

Eine steigende BED der Lymphknoten war signifikant mit schlechterem prostatakrebspezifischen Überleben (PCSS) korreliert ($p=0,042$, $HR=1,085$), Tab. 18.

Tabelle 18: Univariate Analyse mit Cox-Regression einzelner Bestrahlungsdosen hinsichtlich des prostatakrebspezifischen Überlebens.
(EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, BED: biologisch effektive Dosis, GD: Gesamtdosis)

Variable	Hazard Ratio	Konfidenzintervall 95%	P-Wert
EQD2 Prostata in Gray	0,934	0,771-1,132	0,488
BED Prostata in Gray	0,971	0,895-1,055	0,490
GD Prostata in Gray	0,923	0,747-1,142	0,461
EQD2 LN in Gray	1,134	0,979-1,314	0,094
BED LN in Gray	1,085	1,003-1,174	0,042
GD LN in Gray	1,181	0,986-1,415	0,071
EQD2 ossär in Gray	0,352	0,006-19,592	0,610

BED ossär in Gray	0,638	0,113-3,595	0,610
GD ossär in Gray	0,352	0,006-19,592	0,610

3.4.3 Metastasenfreies Überleben

Eine hohe BED und hohe GD an den Lymphknoten waren signifikant mit einem schlechteren metastasenfreien Überleben (DMFS) korreliert ($p=0,043$, $HR=1,061$ und $p=0,026$, $HR=1,175$), Tab. 19.

*Tabelle 19: Univariate Analyse mit Cox-Regression einzelner Bestrahlungsdosen hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens.
(EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, BED: biologisch effektive Dosis, GD: Gesamtdosis)*

Variable	Hazard Ratio	Konfidenzintervall 95%	P-Wert
EQD2 Prostata in Gray	1,016	0,884 – 1,169	0,821
BED Prostata in Gray	1,007	0,949 – 1,069	0,819
GD Prostata in Gray	1,020	0,862 – 1,206	0,822
EQD2 LN in Gray	1,085	0,975 - 1,208	0,135
BED LN in Gray	1,061	1,002 - 1,124	0,043
GD LN in Gray	1,175	1,019 – 1,354	0,026
EQD2 ossär in Gray	0,381	0,053 – 2,745	0,338
BED ossär in Gray	0,660	0,283 – 1,544	0,338
GD ossär in Gray	0,381	0,053 – 2,745	0,338

3.4.4 Biochemisch rezidivfreies Überleben (Phoenix)

Eine hohe BED an den Lymphknoten war signifikant mit einem schlechteren biochemisch rezidivfreien Überleben (bRFS) Phoenix korreliert ($p=0,039$, $HR=1,070$), Tab. 20.

Tabelle 20: Univariate Analyse mit Cox-Regression einzelner Bestrahlungsdosen hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach der Phoenix-Definition.
(EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, BED: biologisch effektive Dosis, GD: Gesamtdosis)

Variable	Hazard Ratio	Konfidenzintervall 95%	P-Wert
EQD2 Prostata in Gray	0,979	0,840-1,141	0,786
BED Prostata in Gray	0,991	0,928-1,058	0,788
GD Prostata in Gray	1,009	0,837-1,216	0,924
EQD2 LN in Gray	1,099	0,977-1,236	0,117
BED LN in Gray	1,070	1,003-1,142	0,039
GD LN in Gray	1,165	0,999-1,359	0,051
EQD2 ossär in Gray	0,381	0,053-2,745	0,338
BED ossär in Gray	0,660	0,283-1,544	0,338
GD ossär in Gray	0,381	0,053-2,745	0,338

3.4.5 Biochemisch rezidivfreies Überleben (ASTRO)

Eine steigende GD der Lymphknoten war signifikant mit einem schlechteren bRFS ASTRO korreliert ($p=0,032$, $HR=1,231$), Tab 21.

Tabelle 21: Univariate Analyse mit Cox-Regression einzelner Bestrahlungsdosen hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach der ASTRO-Definition.
(EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, BED: biologisch effektive Dosis, GD: Gesamtdosis)

Variable	Hazard Ratio	Konfidenzintervall 95%	P-Wert
EQD2 Prostata in Gray	1,038	0,875-1,232	0,668
BED Prostata in Gray	1,016	0,944-1,094	0,666
GD Prostata in Gray	1,067	0,876-1,299	0,522
EQD2 LN in Gray	1,109	0,964-1,276	0,148
BED LN in Gray	1,070	0,994-1,151	0,071
GD LN in Gray	1,231	1,018-1,489	0,032
EQD2 ossär in Gray	0,932	0,545-1,594	0,797

BED ossär in Gray	0,970	0,770-1,222	0,797
GD ossär in Gray	0,932	0,545-1,594	0,797

In der univariaten Analyse mittels Cox-Regression zeigten sich die stetigen Variablen BED sowie die Gesamtdosis der bestrahlten Lymphknoten als signifikanter Risikofaktor hinsichtlich PCSS, DMFS und BFS, d.h. die höhere Dosis an den behandelten Lymphknoten führte nicht zu einer Verbesserung der genannten Endpunkte. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurde keine Signifikanz erreicht.

3.5 PSA-Werte

Der initiale PSA-Wert zum Zeitpunkt des PET/CTs war bei Patienten mit späterem Rezidiv im Median niedriger als bei Patienten ohne Rezidiv, Abb. 2. Der letzte PSA-Wert unmittelbar vor Start der Radiotherapie lag bei dieser Gruppe minimal über dem Median-Wert von 8,5 ng/ml der anderen Patienten, Abb. 3. Der letzte PSA-Wert vor Beginn der Radiotherapie war niedriger als der initiale PSA-Wert. Ein Großteil der Patienten war zu diesem Zeitpunkt bereits unter neoadjuvanter Androgenblockade. Nach Abschluss der Radiotherapie war bei den Rezidivpatienten mit einem Median von fast 1ng/ml ein wesentlich höherer PSA-Wert festzustellen als bei den Patienten ohne Rezidiv, Abb. 4. Auch der anschließend gemessene Nadir des PSA-Wertes lag mit einer Spanne von 0,1 bis 5,2 ng/ml weit oberhalb der Werte des kontrollierten Patientenkollektivs, Abb 5. Von den 14 Rezidivpatienten waren 21,4% (n=3/14) PSA-negativ mit einem PSA-Wert zur Zeit des PET/CT von <4ng/ml. 50% (n=7/14) hatten einen PSA-Wert <10ng/ml. Nach abgeschlossener Radiotherapie hatten 20,8% (n=10/48) der Patienten einen Nadir >1ng/ml, davon entwickelten wiederum 70% (n=7/10) im Verlauf ein Rezidiv.

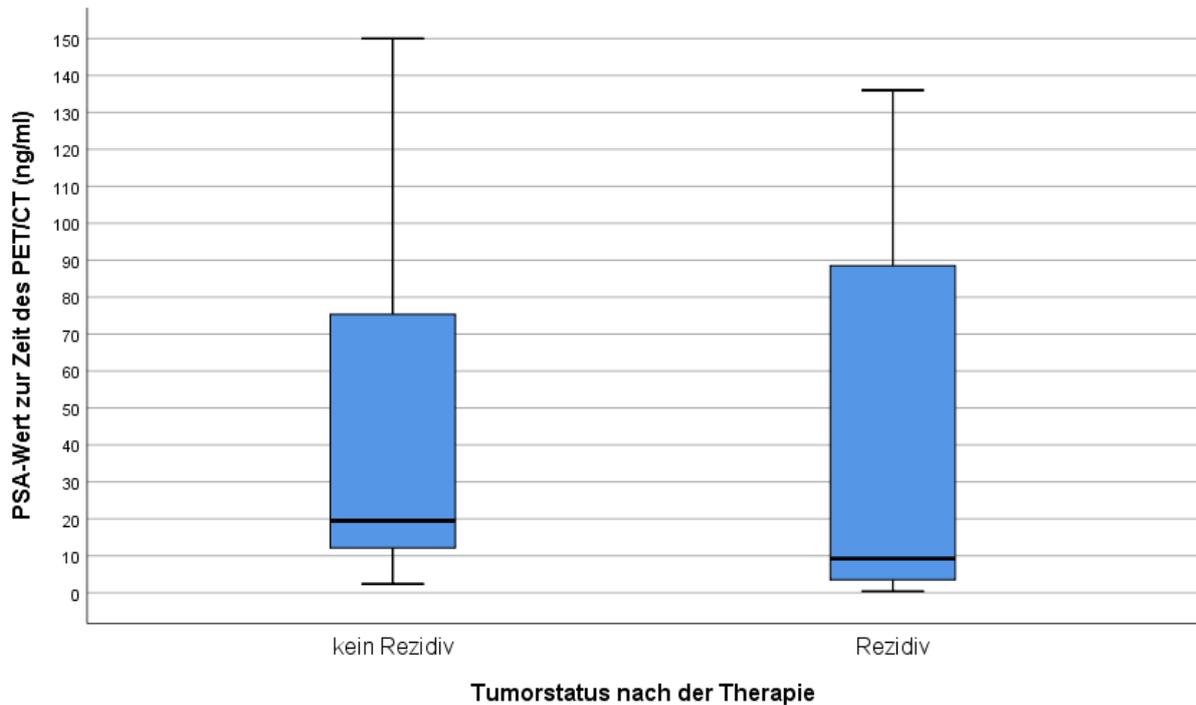


Abbildung 2: Box-Plot der PSA-Werte zum Zeitpunkt des PET/CT unterteilt nach Subgruppen bezüglich des Auftretens eines Rezidivs nach erfolgter Primärtherapie. (PSA: prostataspezifisches Antigen, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie)

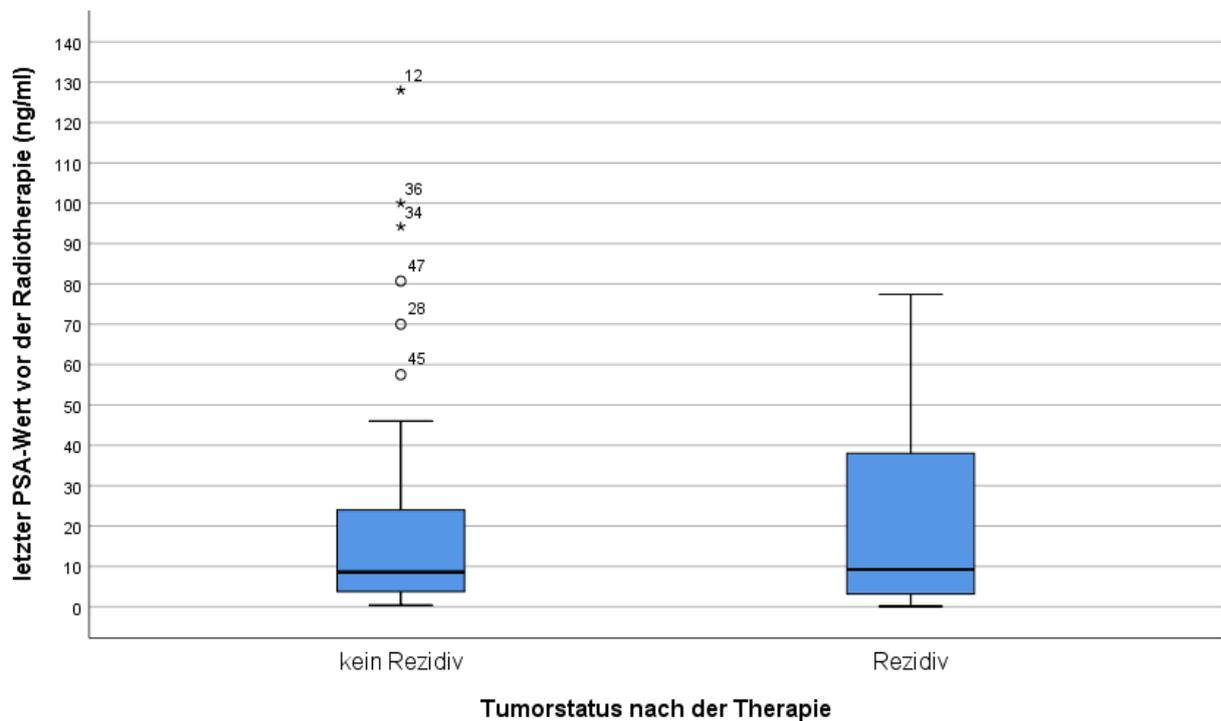


Abbildung 3: Box-Plot der PSA-Werte vor Beginn der Radiotherapie unterteilt nach Subgruppen bezüglich des Auftretens eines Rezidivs nach erfolgter Primärtherapie. (PSA: prostataspezifisches Antigen)

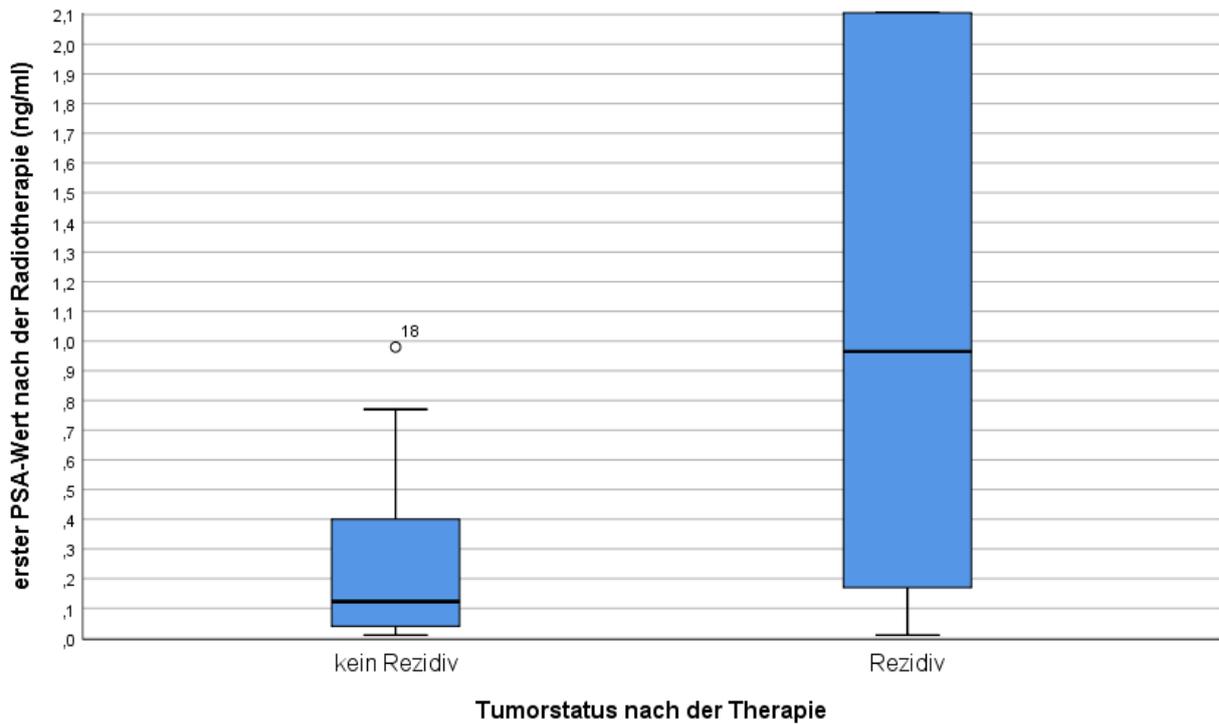


Abbildung 4: Box-Plot der ersten PSA-Werte nach Abschluss der Radiotherapie unterteilt nach Subgruppen bezüglich des Auftretens eines Rezidivs nach erfolgter Primärtherapie. (PSA: prostataspezifisches Antigen)

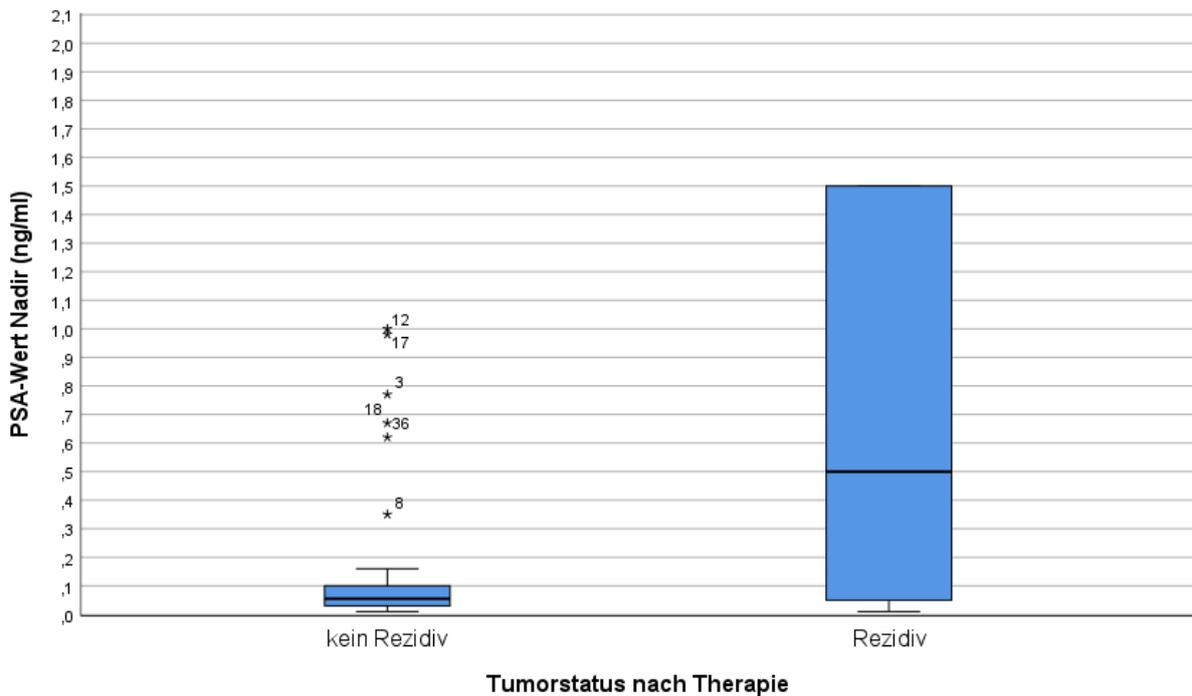


Abbildung 5: Box-Plot der Nadir-PSA-Werte nach Abschluss der Radiotherapie unterteilt nach Subgruppen bezüglich des Auftretens eines Rezidivs nach erfolgter Primärtherapie. (PSA: prostataspezifisches Antigen)

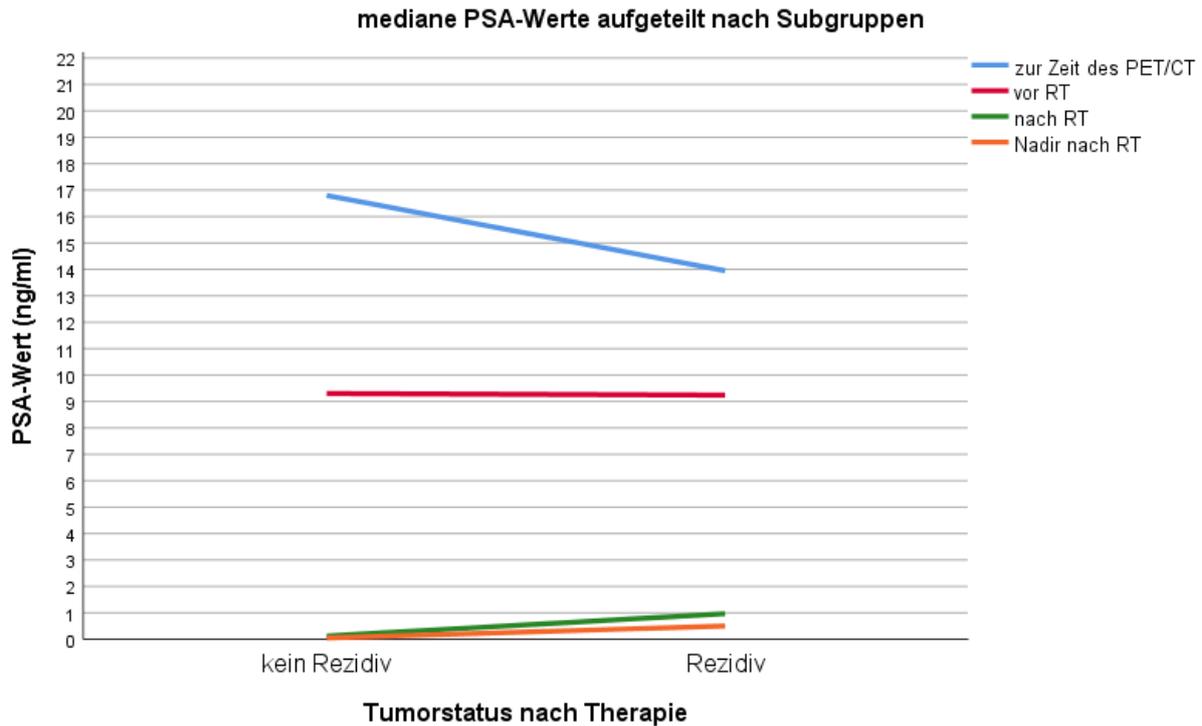


Abbildung 6: Darstellung der medianen PSA-Werte aufgeteilt nach Subgruppen: zum Zeitpunkt des PET/CT, letzter Wert vor Radiotherapie (RT), erster Wert nach Radiotherapie und Nadir bezüglich des Auftretens eines Rezidivs nach erfolgter Primärtherapie. (PSA: prostataspezifisches Antigen)

3.6 Klinische Endpunkte

Nach Beendigung des durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraums von 53,4 Monaten lag bei 70,8% (n=34/48) der Patienten eine kontrollierte Tumorsituation vor. Bei 29,2% (n=14/48) der Männer kam es zu einem Progress der Erkrankung. Verstorben sind insgesamt 39,6% (n=19/48) des Kollektivs. Acht Patienten erlagen ihrem Prostatakarzinom. 22,9% (n=11/48) der Männer starben aufgrund anderer Ursachen, unabhängig von ihrer Krebserkrankung. 60% (n=29/48) haben am Ende des Nachbeobachtungszeitraums noch gelebt, Tab. 22.

Tabelle 22: Nachsorgedaten.
(DOD: dead of disease, DND: dead of not disease, NED: no evidence of disease, n: Anzahl)

Merkmal	n	%
Vitalstatus		
DOD	8	16,7
DND	11	22,9
lebend	29	60,4
Nachsorgestatus		
Progress	14	29,2
NED	34	70,8

Alle Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv mit einer Anzahl von 48 Patienten erstellt. Der Nachsorgezeitraum erstreckte sich median über 50,6 Monate (Spanne: 2,8 bis 152,4 Monate, Mittelwert: 53,4 Monate) bei einem Einschlusszeitraum für die Studienpatienten von 13 Jahren (2004 bis 2017).

3.6.1 Gesamtüberleben

Der Mittelwert für das OS betrug 93,1 Monate, wobei die Hälfte aller Patienten nach 7 Jahren noch am Leben war. Das mediane OS betrug 86,6 Monate. Das zensierte 3- und 5-Jahres-OS erreichte 86,5 und 67,0%, Abb. 7.

Der Anteil Verstorbener innerhalb der ersten 18 Monate lag bei 26,3%.

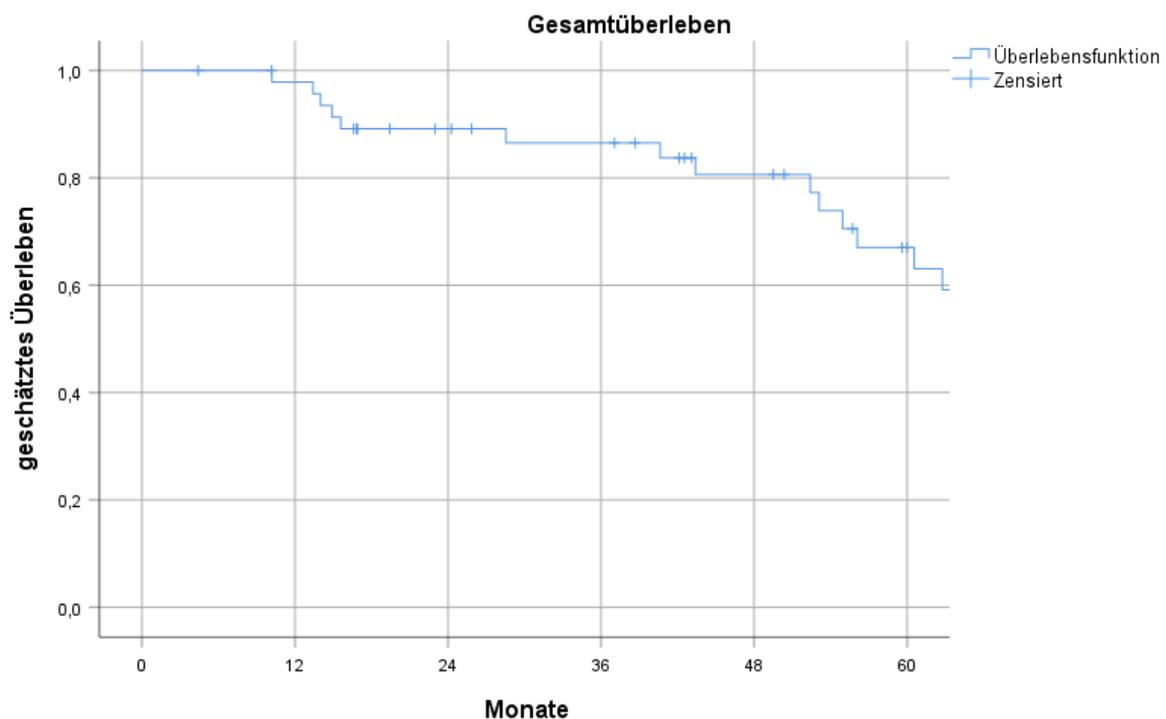


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs.

3.6.2 Prostatakrebspezifisches Überleben

Der Mittelwert für das PCSS betrug 122,5 Monate, das mediane PCSS wurde nicht erreicht. Das zensierte 3- und 5-Jahres-PCSS betrug 95,5 und 80,5%, Abb. 8.

Nach 5 Jahren waren sechs Patienten (12,5%) an ihrem Prostatakarzinom verstorben.

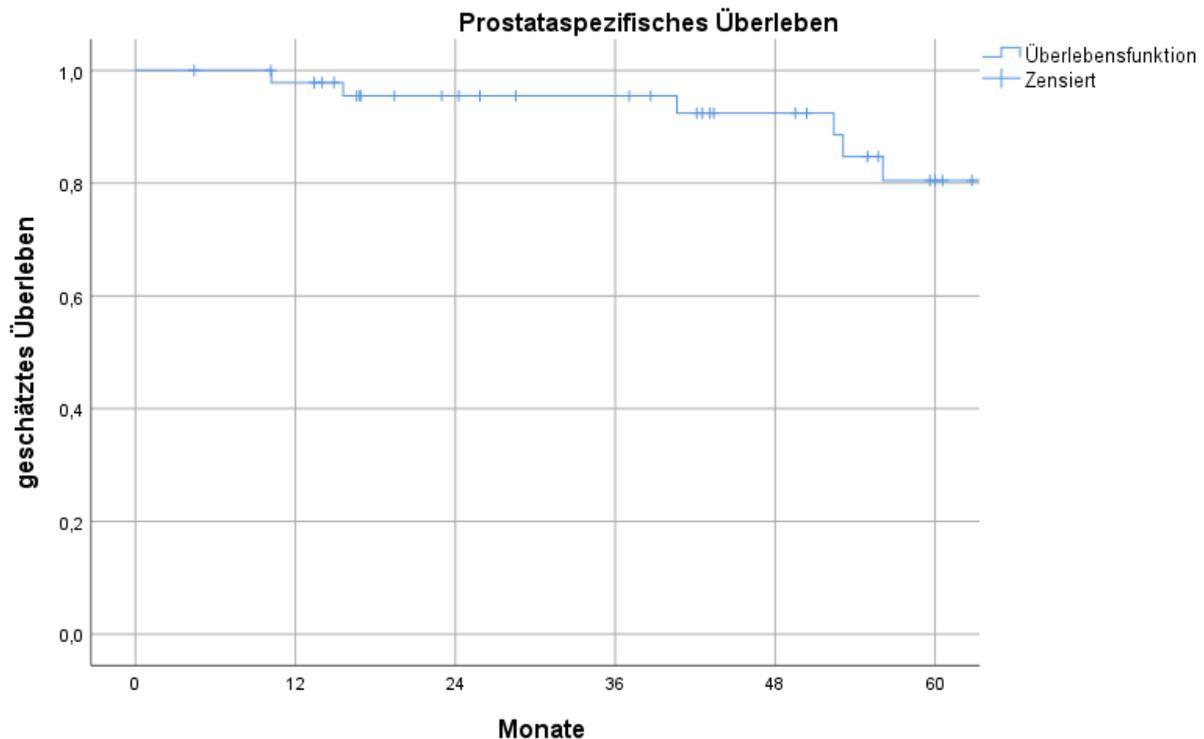


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für das prostatakrebspezifische Überleben des Gesamtkollektivs.

3.6.3 Lokalrezidivfreies Überleben

Der Mittelwert für das lokalrezidivfreie Überleben (LFS) betrug 145 Monate, das mediane LFS wurde nicht erreicht. Das zensierte 3- Jahres-LFS betrug 100%, das 5- Jahres-LFS betrug 91,3%, Abb. 9.

Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums haben nur zwei Männer ein Lokalrezidiv der Prostata entwickelt, 95,8% (n=46/48) der Patienten blieben über den gesamten Zeitraum lokalrezidivfrei.

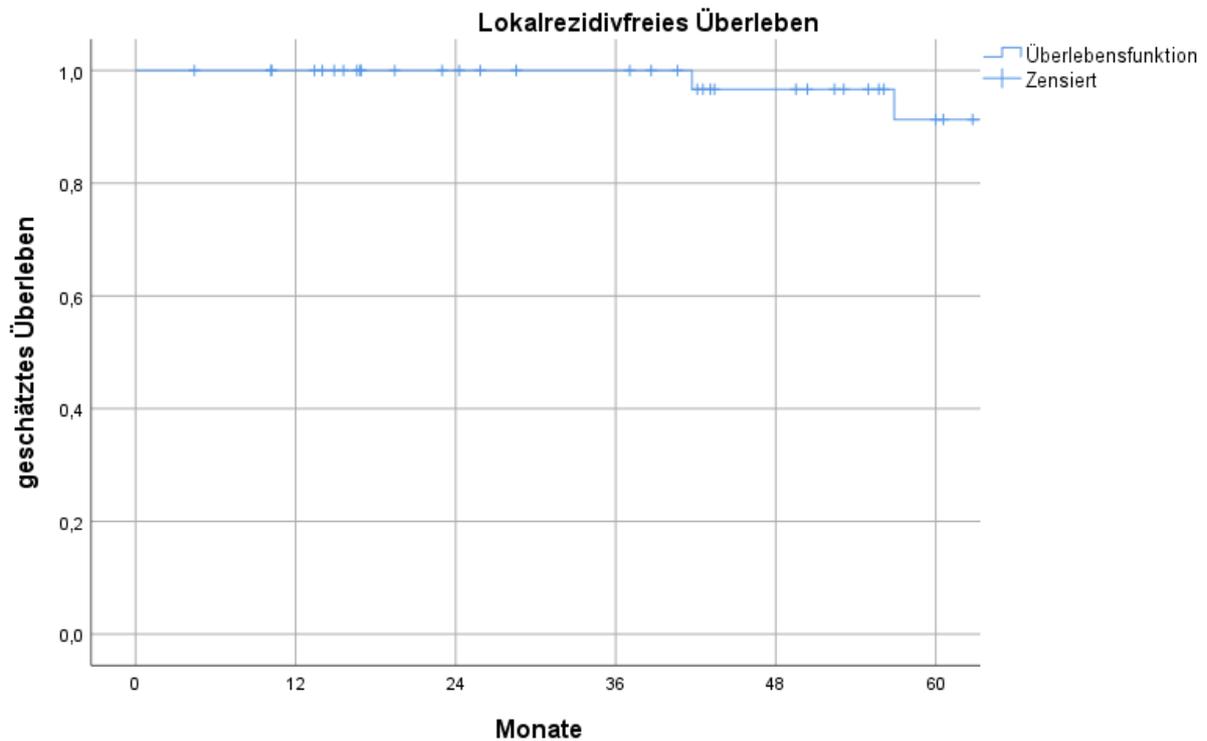


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für das lokalrezidivfreie Überleben des Gesamtkollektivs.

3.6.4 Metastasenfreies Überleben

Der Mittelwert für das DMFS betrug 98,6 Monate, das mediane DMFS 105,3 Monate. Das zensierte 3- und 5-Jahres-DMFS betrug 83,0/ 71,2%, Abb. 10.

70,8% (n=34/48) der Patienten blieben nach abgeschlossener Behandlung metastasenfrei. Bei den 14 Patienten, welche im Verlauf Metastasen entwickelt haben, wurde dieser Endpunkt nach durchschnittlich drei Jahren (41,24 Monate) erreicht. 42,8% dieser Fälle (n=6/14) traten innerhalb der ersten 24 Monate nach Therapie auf.

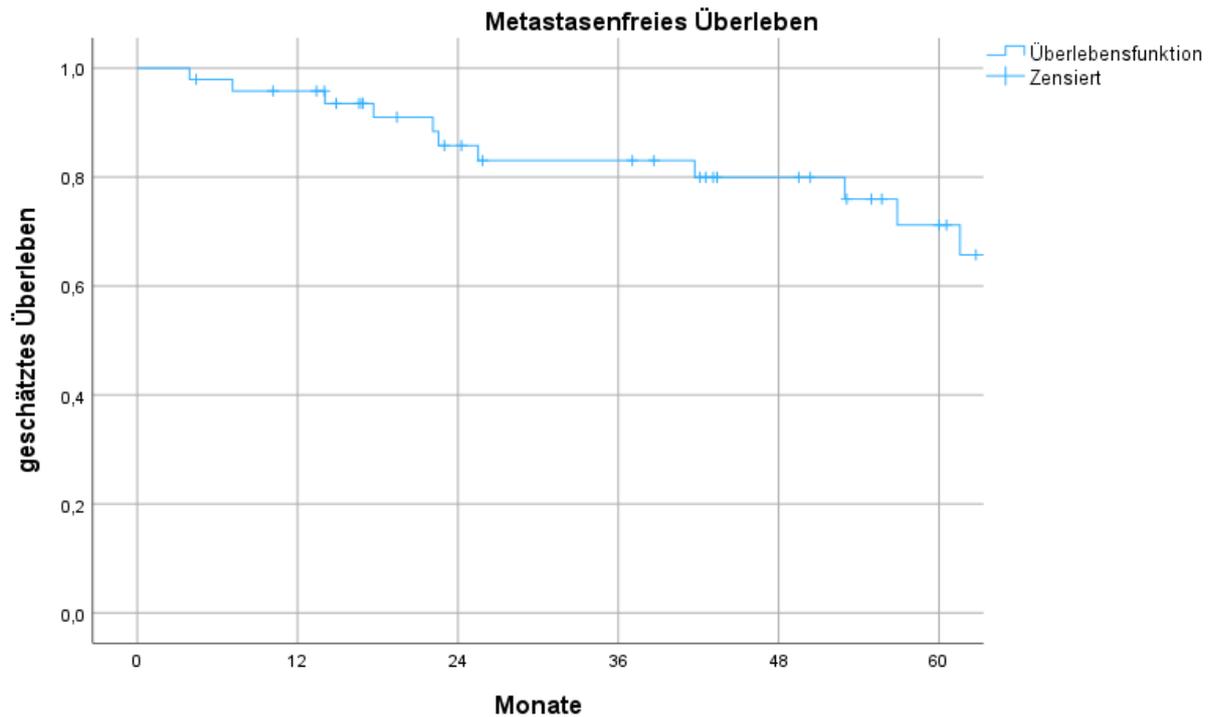


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für das metastasenfremie Überleben des Gesamtkollektivs.

3.6.5 Biochemisch rezidivfreies Überleben

Der Mittelwert für das bRFS nach der **Phoenix**-Definition betrug 113,2 Monate, das mediane bRFS wurde nicht erreicht. Das zensierte 3- und 5-Jahres-bRFS betrug 82,1 und 77,7%, Abb. 11.

Es blieben 79,2% der Patienten (n=38/48) nach Phoenix biochemisch rezidivfrei. Von zehn Männern mit Rezidiv entwickelten es fünf Männer innerhalb von 24 Monaten, davon zwei innerhalb des ersten Jahres nach erfolgter Radiotherapie.

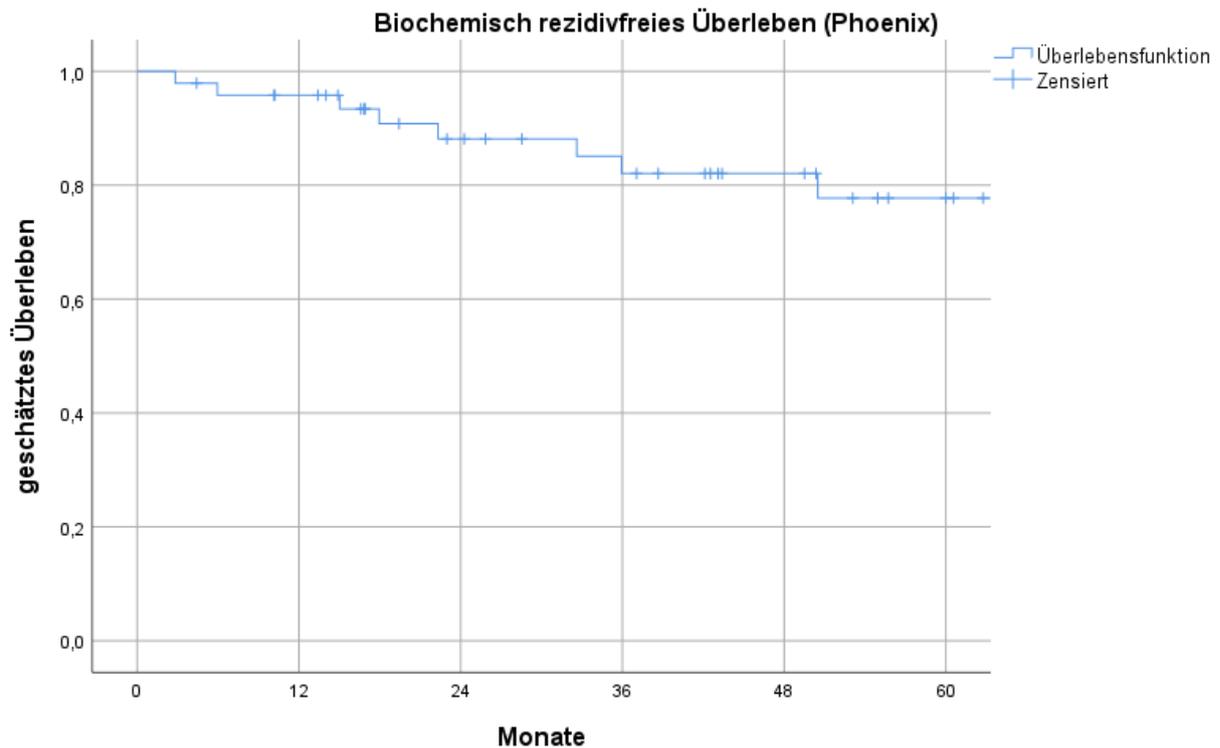


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für das biochemisch rezidivfreie Überleben des Gesamtkollektivs nach der Phoenix-Definition.

Der Mittelwert für das bRFS nach der **ASTRO**-Definition betrug 120,3 Monate, das mediane bRFS wurde nicht erreicht. Das zensierte 3- und 5-Jahres-bRFS betrug 89,8 und 81,5%, Abb. 12.

Acht Patienten (16,6%) erlitten nach durchschnittlich 39 Monaten ein Rezidiv.

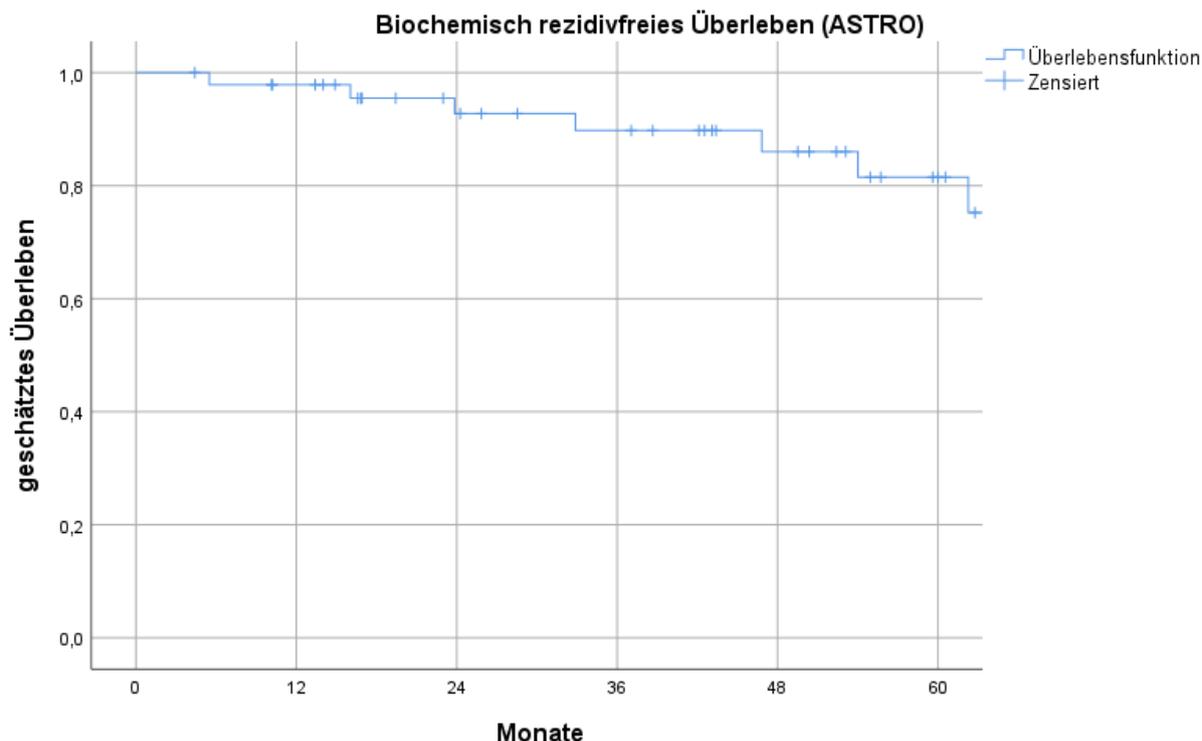


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für das biochemisch rezidivfreie Überleben des Gesamtkollektivs nach der ASTRO-Definition.

3.7 Einflussfaktoren auf das Überleben

Entsprechend der Daten aus der Patientencharakteristik wurden einzelne Faktoren untersucht, die potentiell Einfluss auf das OS, PCSS, DMFS und bRFS der Patienten hatten.

3.7.1 Univariate Analyse

Es wurde eine univariate Analyse mittels Cox-Regression mit Wahrscheinlichkeitsberechnung (Hazard ratio) einzelner unabhängiger Variablen durchgeführt. Als Variablen wurden die Merkmale Alter (\leq Median vs. $>$ Median), TNM-Stadium mit T-Stadium ($\leq 2c$, $3a$ und $\geq 3b$), N-Stadium (N0 vs. N1), M-Stadium (M0 vs. M1), Gleason-Score 1 (≤ 3 vs. ≥ 4), der Gesamt-Gleason-Score (≤ 6 , 7 und > 7), der initiale PSA-Wert (\leq Median vs. $>$ Median), die Bestrahlungsdosis als EQD2 (\leq Median vs. $>$ Median) jeweils für Prostata, Lymphknoten- und ossäre Metastasen, die PSA-Verdopplungszeit (stetig; \leq Median vs. $>$ Median), der PSA-Nadir nach Radiotherapie (stetig; $\leq 0,1$ vs. $> 0,1$ ng/ml und $\leq 0,2$ vs. $> 0,2$ ng/ml), das GTV der Lymphknotenmetastasen (stetig; \leq Median vs. $>$ Median) sowie der Zeitraum bis zum Erreichen des Nadirs (stetig; \leq Median vs. $>$ Median) verwendet.

Des Weiteren wurden die stetigen Faktoren initialer PSA-Wert, Anzahl der initialen Lymphknoten- sowie Anzahl der initialen Knochenmetastasen untersucht. Die Ergebnisse der Cox-Regression sind in Tabelle 23-27 dargestellt.

Tabelle 23: Log-Rank Test für ein Univariates Modell möglicher Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben.
* = klassiert am Median.

(iPSA: initialer prostataspezifisches Antigen-Wert, EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, Gy: Gray, LN: Lymphknoten, DT: doublingtime, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, GTV: gross target volume)

	Univariates Modell		
	Hazard Ratio	Konfidenzintervall 95%	P-Wert
Alter *			
≤ 70 Jahre	1 (ref)		
> 70 Jahre	0,997	0,399-2,487	0,994
T Stadium			
≤2c	1 (ref)		
3a	3,24	0,803-13,1	0,98
≥3b	3,013	1,072-8,471	0,037
N Stadium			
N0	1 (ref)		
N1	21,447	0,0-330619127,8	0,717
M Stadium			
M0	1 (ref)		
M1	0,802	0,181-3,562	0,772
Gleason-Wert 1			
≤3	1 (ref)		
≥4	1,282	0,415-3,960	0,666
Gleason gesamt			
≤6	1 (ref)		
7	0,980	0,111-8,663	0,986
>7	2,049	0,259-16,208	0,497
iPSA *			
≤18,26ng/ml	1 (ref)		
>18,26ng/ml	0,484	0,186-1,261	0,138
EQD2 Prostata *			

≤77Gy	1 (ref)		
>77Gy	0,620	0,217-1,771	0,372
EQD2 LN *			
≤66Gy	1 (ref)		
>66Gy	1,406	0,549-3,599	0,478
EQD2 ossär *			
≤60Gy	1 (ref)		
>60Gy	0,047	0,000-66912,067	0,673
DT at PET/CT (stetig)	1,015	0,985-1,046	0,328
DT at PET/CT *			
≤ 12,3 Monate	1 (ref)		
> 12,3 Monate	2,034	0,504-8,205	0,318
Nadir (stetig)	1,204	0,989-1,465	0,640
Nadir 0,1ng/ml			
≤0,1ng/ml	1 (ref)		
>0,1ng/ml	1,361	0,526-3,526	0,525
Nadir 0,2ng/ml			
≤0,2ng/ml	1 (ref)		
>0,2ng/ml	1,361	0,526-3,526	0,525
Anzahl positiver LN initial (stetig)	0,960	0,737-1,250	0,760
Anzahl ossärer Metastasen initial (stetig)	0,515	0,068-3,919	0,521
Gesamt-GTV LN (stetig)	1,023	0,989-1,059	0,187
Gesamt-GTV LN *			
≤8,3mg/ml	1 (ref)		
>8,3mg/ml	3,086	0,638-14,941	0,161
Time to Nadir (stetig)	0,957	0,916-0,999	0,046
Time to Nadir *			
≤11,75 Monate	1 (ref)		

>11,75 Monate	0,309	0,110-0,870	0,026
-------------------------	--------------	--------------------	--------------

Tabelle 24: Log-Rank Test für ein Univariates Modell möglicher Einflussfaktoren auf das prostata-spezifische Überleben. * = klassiert am Median.
(iPSA: initialer prostata-spezifisches Antigen-Wert, EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, Gy: Gray, LN: Lymphknoten, DT: doublingtime, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, GTV: gross target volume)

	Univariates Modell		
	Hazard Ratio	Konfidenzintervall 95%	P-Wert
Alter *			
≤70 Jahre	1 (ref)		
>70 Jahre	1,100	0,271-4,468	0,894
T Stadium			
≤2c	1 (ref)		
3a	6,017	0,839-43,144	0,74
≥3b	3,661	0,659-20,352	0,138
N Stadium			
N0	1 (ref)		
N1	21,437	0,0-2,166E+12	0,813
M Stadium			
M0	1 (ref)		
M1	0,857	0,103-7,133	0,886
Gleason-Wert 1			
≤3	1 (ref)		
≥4	2,481	0,297-20,716	0,401
Gleason gesamt			
≤6	1 (ref)		
7	16786,648	1,365E+175	0,961
>7	40940,898	3,324E+175	0,958
iPSA*			
≤18,26ng/ml	1 (ref)		
>18,26ng/ml	0,713	0,190-3,140	0,773
EQD2 Prostata *			
≤77Gy	1 (ref)		
>77Gy	0,228	0,028-1,886	0,228

EQD2 LN *			
≤66Gy	1 (ref)		
>66Gy	2,370	0,473	11,869
EQD2 ossär *			
≤60Gy	1 (ref)		
>60 Gy	0,047	0,000-66912,067	0,673
DT at PET/CT (stetig)	1,011	0,967-1,058	0,627
DT at PET/CT *			
≤12,3 Monate	1 (ref)		
>12,3 Monate	1,014	0,504-8,205	0,318
Nadir (stetig)	1,014	0,142-7,228	0,989
Nadir 0,1ng/ml			
≤0,1ng/ml	1 (ref)		
>0,1ng/ml	6,118	1,231-30,398	0,027
Nadir 0,2ng/ml			
≤0,2ng/ml	1 (ref)		
> 0,2ng/ml	6,118	1,231-30,398	0,027
Anzahl positiver LN initial (stetig)	0,949	0,638-1,411	0,797
Anzahl ossärer Metastasen initial (stetig)	0,40	0,0-808,07	0,526
Gesamt-GTV LN (stetig)	1,050	0,991-1,113	0,098
Gesamt-GTV LN *			
≤8,3mg/ml	1 (ref)		
>8,3mg/ml	2,626	0,272-25,388	0,404
Time to Nadir (stetig)	0,932	0,852-1,020	0,126
Time to Nadir *			
≤11,75 Monate	1 (ref)		
>11,75 Monate	0,270	0,054-1,342	0,110

Tabelle 25: Log-Rank Test für ein Univariates Modell möglicher Einflussfaktoren auf das metastasenfreie Überleben. * = klassiert am Median.
 (iPSA: initialer prostataspezifisches Antigen-Wert, EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, Gy: Gray, LN: Lymphknoten, DT: doublingtime, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, GTV: gross target volume)

	Univariates Modell		
	Hazard Ratio	Konfidenzintervall 95%	P-Wert
Alter *			
≤70 Jahre	1 (ref)		
>70 Jahre	0,829	0,257-2,678	0,754
T Stadium			
≤2c	1 (ref)		
3a	6,094	1,465-25,355	0,013
≥3b	1,101	0,251-4,833	0,898
N Stadium			
N0	1 (ref)		
N1	21,275	0,0-339237978,74	0,718
M Stadium			
M0	1 (ref)		
M1	1,621	0,348-7,559	0,539
Gleason-Wert 1			
≤3	1 (ref)		
≥4	1,708	0,364-8,009	0,497
Gleason gesamt			
≤6	1 (ref)		
7	0,452	0,045-4,539	0,500
>7	1,202	0,146-9,876	0,864
iPSA *			
≤18,26ng/ml	1 (ref)		
>18,26ng/ml	0,752	0,228-2,479	0,138
EQD2 Prostata *			
≤77Gy	1 (ref)		
>77Gy	0,728	0,209-2,533	0,618
EQD2 LN *			
≤66Gy	1 (ref)		

>66Gy	2,223	0,664-7,441	0,195
EQD2 ossär *			
≤60Gy	1 (ref)		
>60Gy	0,048	0,000-7416174,035	0,752
DT at PET/CT (stetig)	0,993	0,950-1,038	0,762
DT at PET/CT *			
≤12,3 Monate	1 (ref)		
>12,3 Monate	0,837	0,187-3,747	0,816
Nadir (stetig)	1,314	1,066-1,627	0,013
Nadir 0,1ng/ml			
≤0,1ng/ml	1 (ref)		
>0,1ng/ml	3,504	1,103-11,131	0,033
Nadir 0,2ng/ml			
≤0,2ng/ml			
>0,2ng/ml	3,559	1,121-11,294	0,031
Anzahl positiver LN initial	1,069	0,821-1,391	0,622
Anzahl ossärer Metastasen initial	0,788	0,100-6,181	0,821
Gesamt-GTV LN (stetig)	1,031	0,994-1,070	0,103
Gesamt-GTV LN*			
≤8,3mg/ml	1 (ref)		
>8,3mg/ml	1,259	0,253-6,263	0,778
Time to Nadir (stetig)	0,969	0,927-1,013	0,161
Time to Nadir *			
≤11,75 Monate	1 (ref)		
>11,75 Monate	0,853	0,273-2,661	0,784

Tabelle 26: Log-Rank Test für ein Univariates Modell möglicher Einflussfaktoren auf das biochemisch rezidivfreie Überleben nach der Phoenix-Definition. * = klassiert am Median.
 (iPSA: initialer prostataspezifisches Antigen-Wert, EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, Gy: Gray, LN: Lymphknoten, DT: doublingtime, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, GTV: gross target volume)

	Univariates Modell		
	Hazard Ratio	Konfidenzintervall 95%	P-Wert
Alter *			
≤70 Jahre	1 (ref)		
>70 Jahre	0,782	0,215-2,842	0,709
T Stadium			
≤2c	1 (ref)		
3a	1,185	0,134-10,454	0,878
≥3b	1,329	0,342-5,162	0,681
N Stadium			
N0	1 (ref)		
N1	21,330	0,0-732111056,56	0,730
M Stadium			
M0	1 (ref)		
M1	1,621	0,348-7,559	0,539
Gleason-Wert 1			
≤3	1 (ref)		
≥4	1,487	0,310-7,127	0,620
Gleason gesamt			
≤6	1 (ref)		
7	0,480	0,47-4,861	0,535
>7	0,996	0,119-8,374	0,997
iPSA *			
≤18,26ng/ml	1 (ref)		
>18,26ng/ml	1,213	0,325-4,528	0,774
EQD2 Prostata *			
≤77Gy	1 (ref)		
>77Gy	0,557	0,138-2,248	0,411
EQD2 LN *			
≤66Gy	1 (ref)		

>66Gy	2,745	0,703-10,711	0,146
EQD2 ossär *			
≤60Gy	1 (ref)		
>60Gy	0,047	0,000-2640655,417	0,737
DT at PET/CT (stetig)	1,005	0,963-1,048	0,832
DT at PET/CT *			
≤12,3 Monate	1 (ref)		
>12,3 Monate	1,206	2,43-5,995	0,819
Nadir (stetig)	1,380	1,114-1,711	0,003
Nadir 0,1ng/ml			
≤0,1ng/ml			
>0,1ng/ml	9,537	2,012-45,215	0,005
Nadir 0,2ng/ml			
≤0,2ng/ml			
>0,2ng/ml	9,714	2,050-46,023	0,004
Anzahl positiver LN initial (stetig)	1,195	0,928-1,539	0,167
Anzahl ossärer Metastasen initial (stetig)	0,918	0,114-7,358	0,936
Gesamt-GTV LN (stetig)	1,048	1,007-1,091	0,020
Gesamt-GTV LN *			
≤8,3mg/ml	1 (ref)		
>8,3mg/ml	2,502	0,456-13,729	0,291
Time to Nadir (stetig)	0,961	0,911-1,015	0,151
Time to Nadir *			
≤11,75 Monate	1 (ref)		
>11,75 Monate	0,816	0,234-2,844	0,749

Tabelle 27: Log-Rank Test für ein Univariates Modell möglicher Einflussfaktoren auf das biochemisch rezidivfreie Überleben nach der ASTRO-Definition. * = klassiert am Median.
 (iPSA: initialer prostataspezifisches Antigen-Wert, EQD2: biologisch äquivalente Dosis zu 2Gy pro Fraktion, Gy: Gray, LN: Lymphknoten, DT: doublingtime, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, GTV: gross target volume)

	Univariates Modell		
	Hazard Ratio	Konfidenzintervall 95%	P-Wert
Alter *			
≤70 Jahre	1 (ref)		
>70 Jahre	1,100	0,243-4,971	0,901
T Stadium			
≤2c	1 (ref)		
3a	3,533	0,599-20,825	0,163
≥3b	0,348	0,040-3,036	0,340
N Stadium			
N0	1 (ref)		
N1	21,356	0,0-1,699E+11	0,792
M Stadium			
M0	1 (ref)		
M1	1,860	0,372-9,298	0,450
Gleason-Wert 1			
≤3	1 (ref)		
≥4	0,629	0,147-2,688	0,532
Gleason gesamt			
≤6	1 (ref)		
7	0,173	0,023-1,331	0,092
>7	0,344	0,060-1,978	0,232
iPSA *			
≤18,26ng/ml	1 (ref)		
>18,26ng/ml	2,749	0,451-16,746	2,73
EQD2 Prostata *			
≤77Gy	1 (ref)		
>77Gy	0,143	0,16-1,283	0,082
EQD2 LN *			
≤66Gy	1 (ref)		

>66Gy	1,115	0,210-5,929	0,899
EQD2 ossär *			
≤60Gy	1 (ref)		
>60Gy	0,047	0,000-145801,984	0,689
DT at PET/CT (stetig)	0,994	0,947-1,043	0,798
DT at PET/CT *			
≤12,3 Monate	1 (ref)		
>12,3 Monate	1,848	0,368-9,277	0,456
Nadir (stetig)	1,149	0,902-1,465	0,261
Nadir 0,1ng/ml			
≤0,1ng/ml			
>0,1 ng/ml	1,935	0,483-7,747	0,351
Nadir 0,2ng/ml			
≤0,2ng/ml			
>0,2ng/ml	1,958	0,489-7,842	0,343
Anzahl positiver LN initial (stetig)	1,043	0,728-1,493	0,820
Anzahl ossärer Metastasen initial (stetig)	2,905	0,559-15,088	0,205
Gesamt-GTV LN	1,029	0,965-1,096	0,385
Gesamt-GTV LN *			
≤8,3mg/ml	1 (ref)		
>8,3mg/ml	65,289	0,000-628084630,37	0,610
Time to Nadir (stetig)	0,967	0,915-1,023	0,241
Time to Nadir *			
≤11,75 Monate	1 (ref)		
>11,75 Monate	0,472	0,103-2,164	0,334

Im Folgenden werden die signifikanten Ergebnisse zusammengefasst:

1. PSA-Nadir:

Das Nichterreichen des PSA-Nadirs (Cutoff 0,1ng/ml oder 0,2ng/ml) war mit einem schlechteren PCSS ($p=0,0027$, $HR=6,118$) korreliert. Signifikant schlechteres Überleben zeigte sich auch für das Nichterreichen des PSA-Nadirs beim DMFS (PSA-Nadir 0,1ng/ml: $p=0,033$, $HR=3,504$; PSA-Nadir 0,2ng/ml: $p=0,031$, $HR=3,559$) und beim bRFS nach Phoenix (PSA-Nadir 0,1ng/ml: $p=0,005$, $HR=9,537$). Das OS und bRFS ASTRO erreichten keine signifikanten Ergebnisse.

2. T-Stadium:

Ein höheres T-Stadium war mit einem schlechteren OS (pT3b: $p=0,037$, $HR=3,013$) und schlechteren DMFS (pT3a: $p=0,013$, $HR=6,094$) korreliert. Das T-Stadium hatte keinen Einfluss auf OS, PCSS und bRFS.

3. GTV:

Ein steigendes GTV der Lymphknotenmetastasen war mit einer schlechteren biochemischen Kontrolle nach Phoenix ($p=0,020$, $HR=1,048$) verbunden.

4. Time to Nadir:

Eine längere Zeit zum Erreichen des Nadirs ($>$ Median von 11,75 Monaten, $p=0,026$, $HR=0,309$) und eine steigende Time to Nadir ($p=0,046$, $HR=0,957$) waren mit einem besseren OS assoziiert.

Für die anderen Variablen zeigte sich keine Signifikanz. Das bRFS ASTRO wies keine signifikanten Ergebnisse auf dem 95%-Konfidenzintervall mit einem p-Wert bis maximal 0,05 auf.

3.7.2 Multivariate Analyse

Alle Faktoren, die in der univariaten Analyse eine Signifikanz aufwiesen, wurden multivariat untersucht hinsichtlich der verschiedenen Endpunkte (OS, PCSS, DMFS, bRFS Phoenix+ ASTRO).

Es wurden Modelle mit den Variablen Nadir, T-Stadium, GTV und Time to Nadir erstellt. Die Ergebnisse der Cox-Regression sind in den Tabellen 28-31 dargestellt.

Tabelle 28: Multivariate Cox Regression für Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben.

	Multivariates Modell		
	Hazard Ratio	Konfidenzintervall 95%	P-Wert
Nadir (stetig)	1,164	0,939-1,442	1,166
T-Stadium 3a	4,295	1,006-18,339	0,049
T-Stadium \geq 3b	2,275	0,750-6,905	0,147
Time to Nadir >11,75 Monate	0,401	0,118-1,462	0,143

Tabelle 29: Multivariate Cox Regression für Einflussfaktoren auf das prostatakrebspezifische Überleben.

	Multivariates Modell		
	Hazard Ratio	Konfidenzintervall 95%	P-Wert
Nadir >0,1 oder 0,2ng/ml	8,152	1,496-44,409	0,015
T-Stadium 3a	10,939	1,115-107,329	0,040
T-Stadium \geq 3b	3,043	0,469-19,725	0,243
Time to Nadir >11,75 Monate	0,308	0,057-1,669	0,308

Tabelle 30: Multivariate Cox Regression für Einflussfaktoren auf das metastasenfreie Überleben.
(GTV: gross target volume)

	Multivariate Modelle		
	Hazard Ratio	Konfidenzintervall 95%	P-Wert
Nadir >0,1ng/ml	3,857	1,146-12,985	0,029
T-Stadium 3a	7,168	1,542-33,318	0,012
T-Stadium \geq 3b	1,237	0,253-6,048	0,793
Time to Nadir >11,75 Monate	0,923	0,273-3,121	0,897
Nadir >0,2ng/ml	3,897	1,160-13,087	0,028
T-Stadium 3a	7,153	1,538-33,270	0,012
T-Stadium \geq 3b	1,253	0,257-6,123	0,780
Time to Nadir >11,75 Monate	0,920	0,273-3,102	0,893
Nadir >0,1 oder 0,2ng/ml	19,076	0,871-418,005	0,061
T-Stadium 3a	11,390	0,415-312,860	0,150
T-Stadium \geq 3b	8,26	0,059-11,544	0,887

GTV (stetig)	1,076	1,009-1,155	0,027
---------------------	--------------	--------------------	--------------

Tabelle 31: Multivariate Cox Regression für Einflussfaktoren auf das biochemisch rezidivfreie Überleben nach Phoenix.

Phoenix	Multivariate Modelle		
	Hazard Ratio	Konfidenzintervall 95%	P-Wert
Nadir >0,1ng/ml	9,776	2,058-46,429	0,004
T-Stadium 3a	1,350	0,131-13,862	0,801
T-Stadium ≥3b	1,235	0,289-5,267	0,776
Time to Nadir >11,75 Monate	0,737	0,193-2,819	0,656
Nadir >0,2ng/ml	10,033	2,111-47,694	0,004
T-Stadium 3a	1,327	0,129-13,656	0,812
T-Stadium ≥3b	1,264	0,298-5,368	0,750
Time to Nadir >11,75 Monate	0,716	0,187-2,739	0,625

Im Folgenden werden die signifikanten Ergebnisse zusammengefasst:

1. Modell PSA-Nadir als stetige Variable, Time to Nadir, T-Stadium:
Das T-Stadium 3a war signifikant mit einem schlechteren OS ($p=0,049$, $HR=4,295$) assoziiert.
2. Modell PSA-Nadir mit Cutoff 0,1 sowie 0,2ng/ml, Time to Nadir, T-Stadium:
Das Vorliegen eines pT3a-Stadiums ($p=0,040$, $HR=10,939$) und das Nichterreichen des PSA-Nadirs $< 0,1$ sowie $< 0,2$ ng/ml ($p=0,015$, $HR=8,152$) zeigten eine Signifikanz für ein schlechteres PCSS.
3. Modell PSA-Nadir mit Cutoff 0,1ng/ml, Time to Nadir, T-Stadium:
Signifikant schlechteres DMFS zeigte sich bei Nichterreichen eines PSA-Nadir $< 0,1$ ng/ml ($p=0,029$, $HR=3,857$) und Vorliegen eines pT3a-Stadiums ($p=0,012$, $HR=7,168$). Signifikant schlechteres bRFS zeigte sich ebenfalls bei Nichterreichen eines PSA-Nadir von $< 0,1$ ng/ml ($p=0,004$, $HR=9,776$).
4. Modell PSA-Nadir mit Cutoff 0,2ng/ml, Time to Nadir, T-Stadium:
Signifikant schlechteres DMFS lag bei Nichterreichen des PSA-Nadirs $< 0,2$ ng/ml ($p=0,028$, $HR=3,897$) und bei Vorliegen eines pT3a-Stadium

($p=0,012$, $HR=7,153$) vor. Signifikant schlechteres bRFS zeigte sich ebenfalls bei Nichterreichen eines PSA-Nadir von $<0,2$ ng/ml ($p=0,004$, $HR=10,033$).

5. Modell GTV als stetige Variable, T-Stadium, PSA-Nadir:

Ein steigendes GTV der Lymphknotenmetastasen war mit einem schlechteren metastasenfrem Überleben (DMFS ($p=0,044$, $HR=1,058$)) verbunden.

Die Analysen zum biochemisch rezidivfreien Überleben nach der ASTRO-Definition erbrachten keine signifikanten Ergebnisse.

3.8 Rezidive

Die Rezidive wurden eingeteilt in ein makroskopisches Rezidiv, welches durch eine Verlaufsbildgebung detektiert wurde und ein biochemisches Rezidiv nach den ASTRO- sowie Phoenix-Kriterien. Die Rezidivdefinition nach den Kriterien der ASTRO war bei drei konsekutiven Anstiegen des PSA-Wertes nach Erreichen des Nadir erfüllt. Der Zeitpunkt des Rezidivs wurde auf die Mitte zwischen Nadir und erstem Anstieg zurückdatiert. Ein Rezidiv nach der Phoenixdefinition lag vor bei einem PSA-Anstieg von ≥ 2 ng/ml über dem Nadir.

3.8.1 Allgemeine Charakteristik

Die Anzahl der Rezidivpatienten – definiert nach erstauftretenem Rezidivkriterium – verteilt sich auf bildmorphologische Rezidivfälle (6/14) und biochemische Rezidive nach ASTRO- (2/14) und Phoenix-Definition (6/14). Für jeden Patienten wurde das Zutreffen der drei Rezidivdefinitionen geprüft, die Gesamtzahl der aufgetretenen Rezidive lag für einen bildmorphologischen Nachweis bei 14/14, nach der ASTRO-Definition bei 8/14 und nach der Phoenix-Definition bei 10/14 Patienten. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Rezidivpatienten lag bei 59 Monaten, währenddessen traten 10 von 14 Rezidiven auf. Da Rezidive auch nach der medianen Nachbeobachtungszeit auftraten, wurden die Kaplan-Meier Kurven in der Rezidivanalyse bis zum Ende der gesamten Nachsorge aufgetragen.

Von den Rezidivpatienten entwickelten 78,6% ($n=11/14$) Knochenmetastasen; vorwiegend im Os ileum, dem Femur oder den Rippen. 71,4% ($n=10/14$) der Patienten hatten einen Lymphknotenbefall. Der häufigste Lokalisationsort für regionale Lymphknotenmetastasen war retroperitoneal, nodale Fernmetastasen gab es vor allem mediastinal (6 Patienten mit insgesamt 13 Läsionen) und aortocaval

(einschließlich paraaortal) mit 11 Läsionen bei vier Patienten. Viszerale Metastasen waren bei 28,6% der Rezidivpatienten (n=4/14), das heißt bei 8,3% (n=4/48) aller Patienten zu finden. Sie waren hauptsächlich in der Leber lokalisiert. Ihr Rezidiv erlitten 35,7% (n= 5/14) unter laufender ADT und waren somit kastrationsresistent. 42,9% der Männer (n=6/14) erhielten zum Zeitpunkt ihres Rezidivs keine ADT. Ein Patient hiervon bekam zu keinem Zeitpunkt seiner Therapie eine hormonelle Androgensuppression, da er dies ablehnte. Bei drei Männern (21,9%) ist der Status ihrer ADT nicht bekannt. Die PSA-Verdopplungszeit betrug im Rezidiv durchschnittlich 9,3 Monate mit einem Median von 2,7 Monaten. Die Latenzzeit bis zum Beginn einer Zweitbehandlung betrug im Durchschnitt 32 Monate (Median 27,88), wobei diese in elf von 14 Fällen palliativen Charakter hatte (erneute ADT, Chemotherapie, Xgeva). Die Hälfte der Rezidivpatienten verstarb an ihrer Krankheit, 42,9% sind zum Ende der Nachbeobachtungszeit noch am Leben, Tab. 32.

Tabelle 32: Charakteristika der Rezidive.

(ADT: Androgendeprivationstherapie, BWS: Brustwirbelsäule, LWS: Lendenwirbelsäule, PSA: prostataspezifisches Antigen, DT: doublingtime, RT: Radiotherapie, DOD: dead of disease, DND: dead of not disease, n: Anzahl)

Merkmal	n	%
Rezidivpatienten		
Gesamtzahl	14	100,0
bildmorphologisch	6	42,9
biochemisch Phoenix	6	42,9
biochemisch ASTRO	2	14,3
Anzahl Rezidivarten		
Lokal	2	14,3
morphologisch	14	100,0
biochemisch Phoenix	10	71,4
biochemisch ASTRO	8	57,1
Anzahl Rezidivlokalisierung		
Nodal	10	71,4
Visceral	4	28,6
Knochen	11	78,6
Neoadjuvante ADT		
Ja	13	92,9
Laufend + Rezidiv	5	35,7
nicht laufend + Rezidiv	5	35,7
unbekannt + Rezidiv	3	21,4
Nein	1	7,1
Hierunter Rezidiv	1	7,1
Lokalisation Rezidivherde		
Prostata	2	14,3

<u>Knochen</u>		
Os ilium	5	35,7
Scapula	1	7,1
Humerus	1	7,1
Femur	4	28,6
Costae	4	28,6
Anzahl Läsionen	7	
BWS	2	14,3
LWS	3	21,4
Anzahl Läsionen	4	
<u>Nodal</u>		
iliacal	2	14,3
Anzahl Läsionen	5	
retroperitoneal	6	42,9
Anzahl Läsionen	8	
aortocaval	4	28,6
Anzahl Läsionen	11	
mediastinal	6	42,9
Anzahl Läsionen	13	
cervical	2	14,3
pleural	2	14,3
<u>Lunge</u>	2	14,3
Anzahl Läsionen	5	
<u>Leber</u>	4	28,6
Anzahl Läsionen	7	
<u>Niere</u>	2	14,3
<u>Ureter</u>	1	7,1
PSA-DT bei Rezidiv		
Mittelwert	9,3	
Median	2,7	
PSA-Wert bei Rezidiv		
Definition Phoenix		
Mittelwert	63,73	
Median	7,5	
Definition ASTRO		
Mittelwert	36,46	
Median	9,3	
Zweitbehandlung		
kurativ	1	7,1
unknown	2	14,3
palliativ	11	78,6
Xgeva	3	21,4

ADT	5	35,7
Chemo	7	50,0
RT	4	28,6
ADT+Chemo	6	42,9
T-Stadium		
≤p/c T2b	2	14,3
p/c T2c	3	21,4
p/c T3	2	14,3
p/c T3a	2	14,3
p/c T3b	3	21,4
p/c T4	1	7,1
Gleason		
6	2	14,3
7a	0	0,0
7b	3	21,4
8	4	28,6
9	2	14,3
10	2	14,3
unbekannt	1	7,1
Alter		
Mittelwert	66,21	
Median	69,50	
Latenzzeit Zweitbehandlung		
Mittelwert	31,78	
Median	27,88	
Vitalstatus		
DOD	7	50,0
DND	1	7,1
lebend	6	42,9

3.8.2 Patienten mit Rezidiv vs. ohne Rezidiv nach Primärtherapie

Im Vergleich waren die Patienten mit Rezidiv etwa ein Jahr jünger (median 69,5 vs. 70,5 Jahre) und wurden vermehrt mit einem niedrigeren T-Stadium diagnostiziert als diejenigen Patienten, welche im Verlauf kein Rezidiv entwickelt haben. Ebenso war der PSA-Wert zum Zeitpunkt der Bildgebung durch PET/CT niedriger (median 13,95ng/ml vs. 16,6ng/ml). Die gemessene Time to Nadir (median 12,84 vs. 11,75 Monate nach Start der Radiotherapie und 13,07 vs. 17,08 Monate nach Erstdiagnose) und das GTV der befallenen Lymphknoten (median 24,71 vs. 8,16ml) waren höher, die PSA Doubling-time mit 10,45 Monate vs. 14,1 Monate sowie die Bestrahlungsdosis der Prostata niedriger (median 75 vs. 78Gy EQD2) als die Werte der

progressionsfreien Gruppe. 92,9% (n=13/14) der Rezidivpatienten hatten zu primären Stagingzwecken ein Cholin-PET/CT. Von den insgesamt zehn Patienten, welche ein PSMA-PET/CT erhielten, entwickelte keiner ein Rezidiv im Verlauf, Tab. 33.

Von den Rezidivpatienten waren 71,4% (n=10/14) PSA-negativ: Drei Männer mit einem initialen PSA-Wert <4ng/ml und bei sieben weiteren mit einem Wert <10ng/ml.

Tabelle 33: Patientencharakteristik im Vergleich der beiden Untergruppen „Patienten mit Rezidiv“ und „Patienten ohne Rezidiv“.

(PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen, FDG: Fluordesoxyglucose, PSA: prostataspezifisches Antigen, EQD2: biologische Äquivalenzdosis von 2Gy pro Fraktion, Gy: Gray, GTV: gross target volume, RT: Radiotherapie, ED: Erstdiagnose, DT: doublingtime)

Merkmal	n (Rezidiv)	%	n (kein Rezidiv)	%
Alter				
Mittelwert	66,21		70,12	
Median	69,50		70,50	
T-Stadium				
>2c	1	7,1	6	17,6
2c	5	35,7	8	23,5
3	2	14,3	1	2,9
3a	2	14,3	1	2,9
3b	3	21,4	16	47,1
4	1	7,1	2	5,9
Gleason				
6	2	14,3	1	2,9
7a	0	0,0	5	14,7
7b	3	21,4	9	26,5
≥8	8	57,1	19	55,9
unbekannt	1	7,1	0	0,0
Art des initialen PET/CT				
Cholin	13	92,9	24	70,6
PSMA	0	0,0	10	29,4
FDG	1	7,1	0	0,0
PSA-Wert bei PET/CT (in ng/ml)				
Mittelwert	45,97		39,74	
Median	13,95		16,6	
EQD2 (in Gy)				
Prostata				
Mittelwert	74,87		75,65	
Median	75,16		78,00	
Lymphabflusswege				

Mittelwert	46,83		47,02	
Median	47,52		47,52	
Lymphknoten				
Mittelwert	64,41		61,19	
Median	66,00		60,00	
Knochen				
Mittelwert	58,00		59,00	
Median	58,00		58,00	
Gesamt-GTV (in ml)				
Mittelwert	22,32		12,71	
Median	24,71		8,16	
Time to Nadir RT				
Mittelwert	13,22		19,44	
Median	12,84		11,75	
Time to Nadir ED				
Mittelwert	34,05		26,26	
Median	30,07		17,08	
PSA-DT bei PET/CT				
Mittelwert	17,31		23,26	
Median	10,45		14,10	

3.8.3 Latenzzeit bis zum Rezidiv

Nach erfolgter Primärtherapie erlitten 14 Patienten aus dem Gesamtkollektiv (n=14/48) ein morphologisch korreliertes Rezidiv (=makroskopisches Rezidiv), die Latenzzeit betrug durchschnittlich 37,1 Monate (Median 22 Monate), wobei die Latenzzeit als Zeitspanne zwischen Ende der Radiotherapie und Auftreten eines Rezidivs definiert wurde, Abb.13.

Ein biochemisches Rezidiv nach der Phoenix-Definition trat bei zehn Patienten auf nach durchschnittlich 31,8 Monaten, bei einem Median von 16,1 Monaten, Abb. 14. Acht Männer erlitten nach der ASTRO-Definition ein biochemisches Rezidiv nach durchschnittlich 20,5 Monaten (Median 21,1 Monate), Abb. 15.

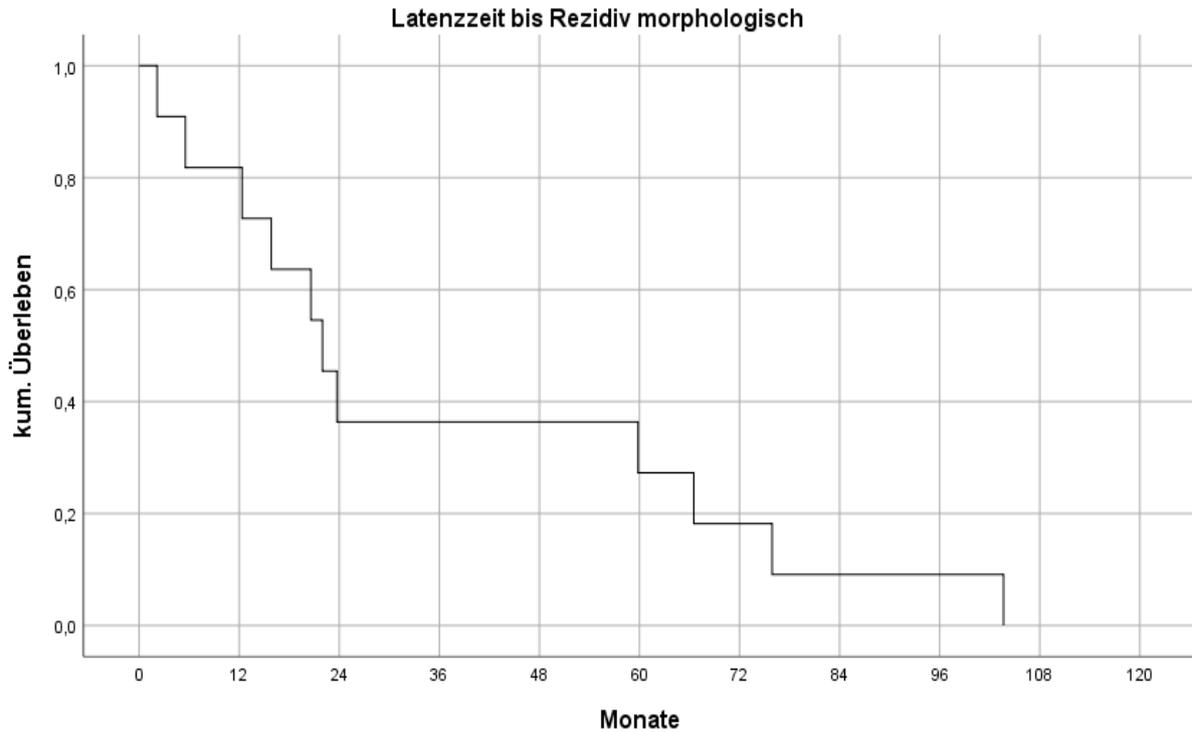


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve zur Darstellung der Latenzzeit bis zum Auftreten eines bildmorphologischen Rezidivs nach erfolgter Primärtherapie von Patienten mit Rezidiv (n=14).

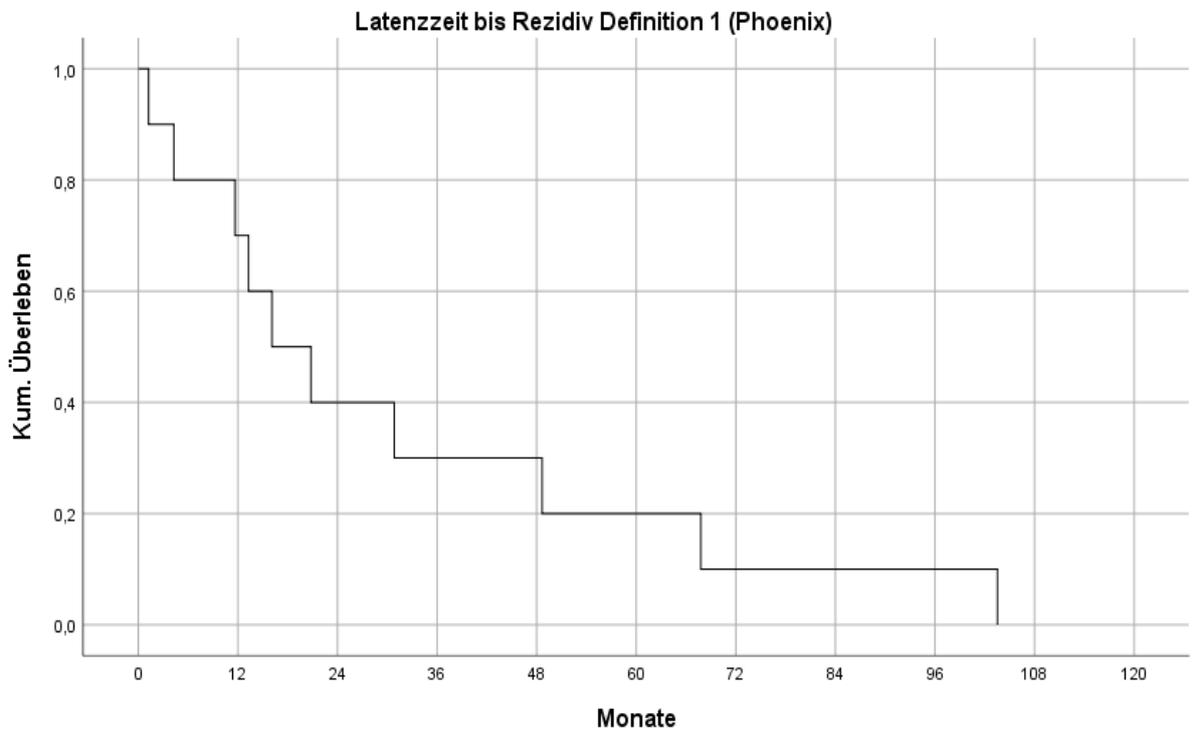


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve zur Darstellung der Latenzzeit bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs der Definition Phoenix nach erfolgter Primärtherapie von Patienten mit Rezidiv (n=14).

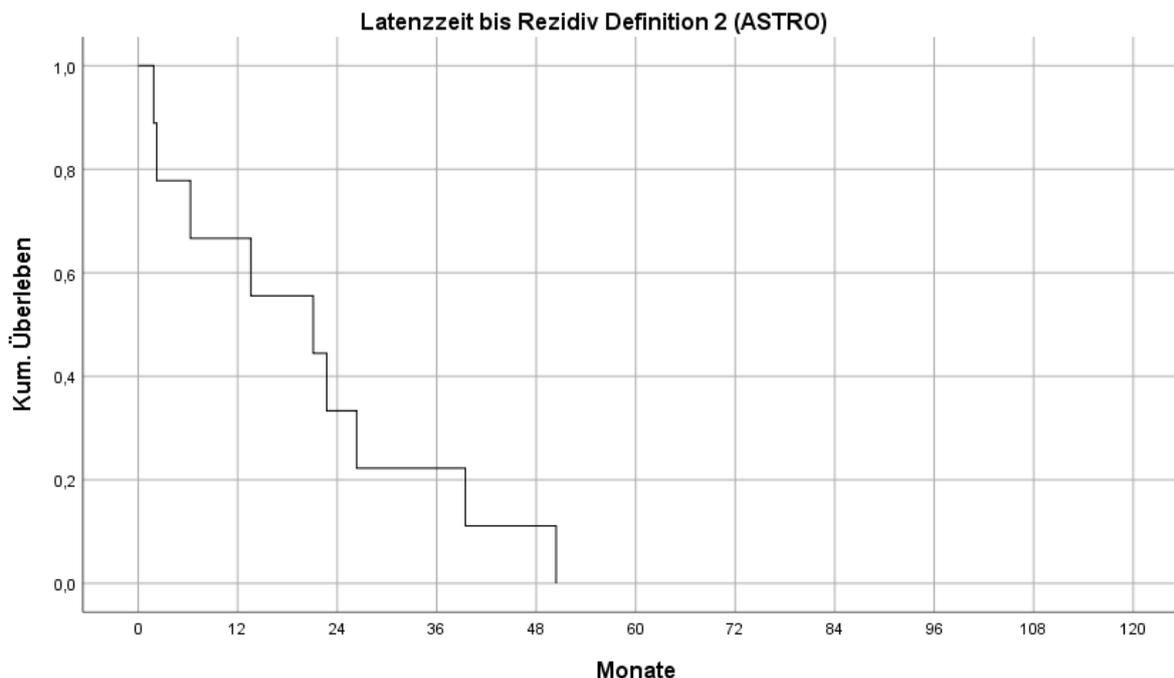


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve zur Darstellung der Latenzzeit bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs der Definition ASTRO nach erfolgter Primärtherapie von Patienten mit Rezidiv (n=14).

3.8.4 Detaillierte Rezidivanalyse

Die 14 Rezidivfälle wurden einzeln betrachtet hinsichtlich der Lokalisation des Rezidivs bezogen auf die Lage der ursprünglichen Läsion. Hier zeigten sich zwei Fälle eines Lokalrezidivs der Prostata mit jeweils deutlich erhöhtem initialen PSA-Wert von 221 und 236ng/ml. Ebenfalls lag in beiden Fällen ein erhöhtes GTV der betroffenen Lymphknoten von 24,7 und 27,4ml sowie ein erhöhter Nadir von 1,24 und 1,5ng/ml vor.

Ein weiteres Rezidiv ereignete sich innerhalb der definitiv bestrahlten Lymphknotenregion. Auch hier zeigte sich der initiale PSA-Wert erhöht mit 23,9ng/ml und einem Nadir von 8,74ng/ml.

Es lagen somit 21% der Rezidive (n=3/14) innerhalb des zuvor bestrahlten Bereiches (=in-field), der Hauptteil befand sich außerhalb (=ex-field) und bezeichnete somit neu aufgetretene Metastasen. Zwei Patienten waren bei Auftreten des makroskopischen Rezidivs unter biochemischer Kontrolle, beide hatten bei Erstdiagnose einen initialen PSA-Wert <10ng/ml, Tab. 34.

Sechs Patienten hatten nach beiden Definitionen (ASTRO und Phoenix) ein biochemisches Rezidiv, davon trat bei vier Patienten das Phoenix-Rezidiv vor dem ASTRO-Rezidiv auf.

Tabelle 34: Rezidive mit initial N1M0.

(PSA: prostataspezifisches Antigen, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, EQD2: biologische Äquivalenzdosis von 2Gy pro Fraktion, Gy: Gray, GTV: gross target volume, LN: Lymphknoten, ADT: Androgendeprivationstherapie)

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
PSA-Wert bei PET/CT (ng/ml)	4,36	6,50	236,0	33,80	2,70	0,40	127,0	50,0	23,9	1,04
PSA-Nadir (ng/ml)	0,01	1,22	1,5	0,01	4,65	0,05	4,5	0,3	8,72	0,07
Zeitpunkt bis Erreichen des Nadir (in Monaten)	22,45	15,65	27,78	25,91	2,83	3,06	1,71	16,11	5,95	6,05
EQD 2 Prostata (in Gy)	82	70	72	78	76	76	70	78	74	70
EQD 2 LN (in Gy)	58	56	60	66	70	70	60	66	68	70
GTV LN (in ml)	1,29	43,0	27,4	-	-	-	6,12	7,98	-	-
Rezidiv makroskopisch	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
- LN	nein	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein
- ossär	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
Rezidiv biochemisch Phoenix	nein	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja
Rezidiv biochemisch ASTRO	nein	ja	nein	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja
Kontrolle in-field (Prostata)	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Kontrolle in-field (LN)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Rezidiv unter ADT	nein	ja	ja	-	nein	nein	-	nein	ja	ja

Tabelle 35: Rezidive mit initial NxM1.

(PSA: prostataspezifisches Antigen, PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, EQD2: biologische Äquivalenzdosis von 2Gy pro Fraktion, Gy: Gray, GTV: gross target volume, LN: Lymphknoten, ADT: Androgendeprivationstherapie)

Patient	1	2	3	4
PSA-Wert bei PET/CT (ng/ml)	221,4	6,28	18,0	9,9
PSA-Nadir (ng/ml)	1,24	0,01	0,7	0,08
Zeitpunkt bis Erreichen des Nadir (in Monaten)	14,47	11,21	10,98	20,94
EQD 2 Prostata (in Gy)	78	78	78	74
EQD 2 LN (in Gy)	66	60	66	66
EQD2 ossär (in Gy)	-	60	-	56
GTV LN (in ml)	24,71	-	45,71	-
Rezidiv makroskopisch	ja	ja	ja	ja
- LN	ja	ja	nein	ja
- ossär	ja	ja	ja	ja
Rezidiv biochemisch Phoenix	ja	nein	ja	ja
Rezidiv biochemisch ASTRO	nein	ja	nein	ja
Kontrolle in-field (Prostata)	nein	ja	ja	ja
Kontrolle in-field (LN)	ja	ja	ja	ja
Rezidiv unter ADT	-	nein	ja	nein

3.9 PSMA- vs. Cholin-PET/CT

Es erhielten 37 Männer ein Cholin-PET/CT zur primären Diagnostik, ein Patient bekam ein FDG-PET/CT. Zehn Patienten (20,7%) aus dem Gesamtkollektiv erhielten ein PET/CT mit PSMA als Tracer.

3.9.1 Überlebens- und Rezidivraten

Die Unterschiede in den Überlebensraten entsprechend der Kaplan-Meier Kurven sind im Folgenden aufgetrennt nach der Art des erfolgten PET/CT dargestellt, Tab. 36-42 und Abb. 16-22. Von den Patienten, welche ein PSMA-PET/CT erhalten haben, entwickelte keiner ein Rezidiv, die Gesamtüberlebensrate nach zwei Jahren war nahezu identisch. Jedoch waren alle gefundenen Unterschiede der jeweiligen Endpunkte auf dem gewohnten Signifikanzniveau von 0,05% nicht signifikant.

Tabelle 36: Gesamtüberleben Cholin vs. PSMA (Log-Rank: 0,868).
(PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)

Monate	1	6	12	24	36	60
Cholin	100%	100%	97,3%	89,2%	89,2%	69,1%
PSMA	100%	100%	100%	87,5%		

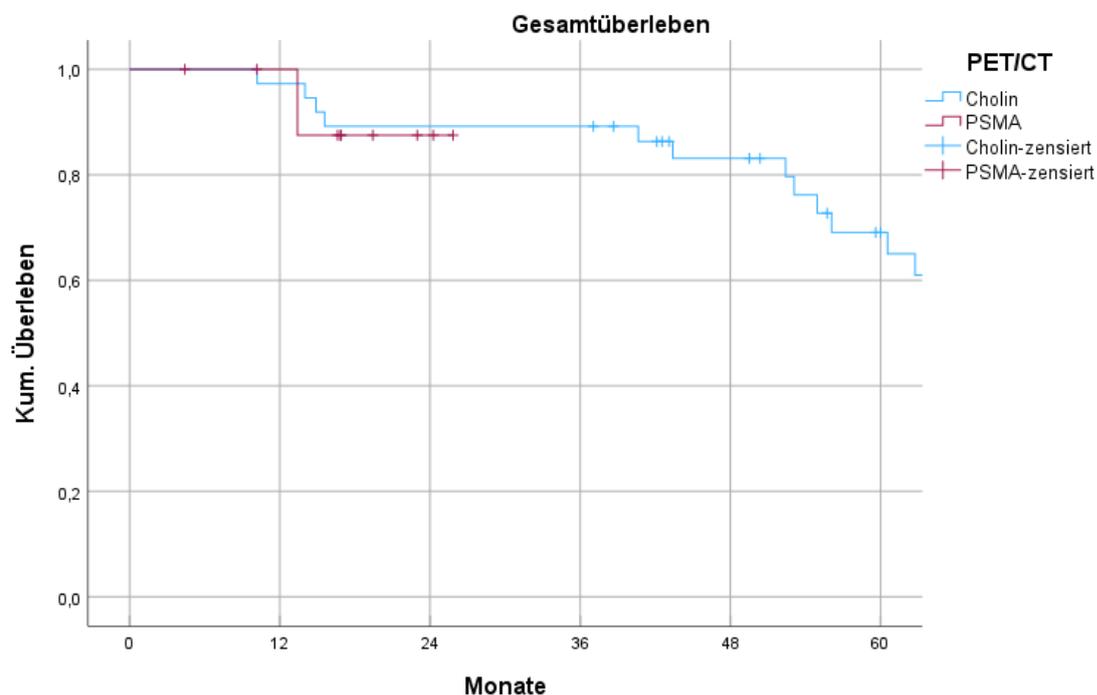


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben unterteilt nach Subgruppen bezüglich des verwendeten PET-Tracers (Cholin vs. PSMA).
(PET: Positronen-Emissions-Tomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)

Tabelle 37: Prostatakrebspezifisches Überleben Cholin vs. PSMA (Log-Rank: 0,516).
(PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)

Monate	1	6	12	24	36	60
Cholin	100%	100%	97,3%	94,4%	94,4%	79,6%
PSMA	100%	100%	100%	100%		

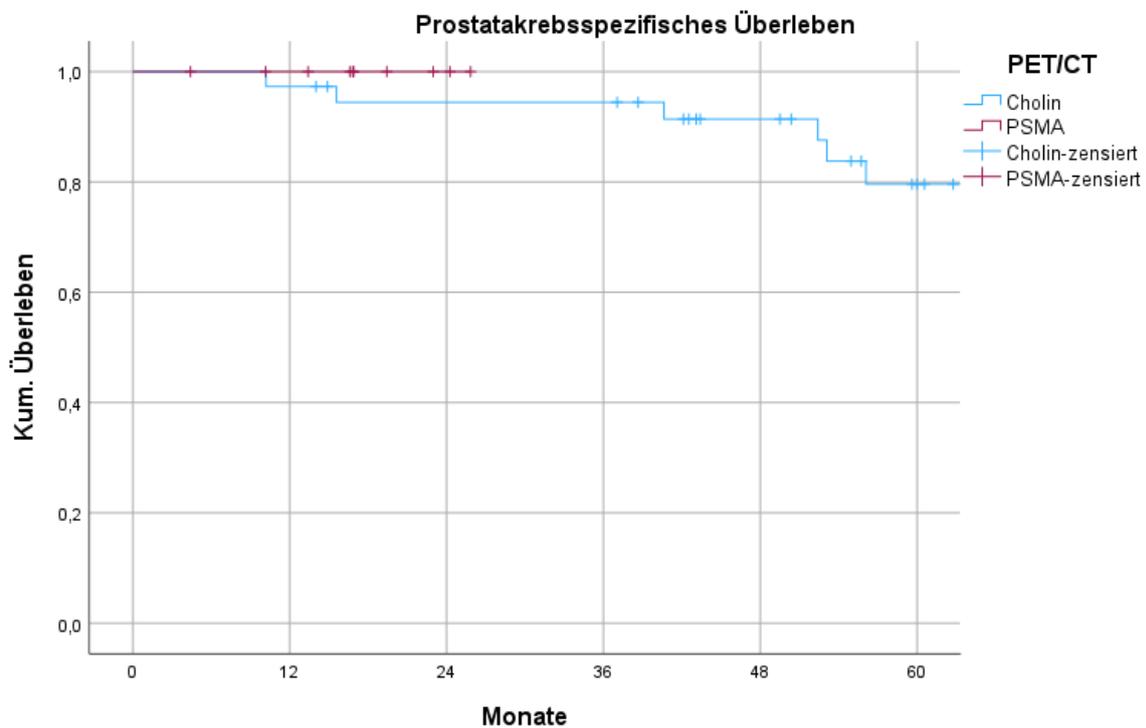


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für das prostatakrebspezifische Überleben unterteilt nach Subgruppen bezüglich des verwendeten PET-Tracers (Cholin vs. PSMA).
(PET: Positronen-Emissions-Tomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)

Tabelle 38: Lokalrezidivfreies Überleben Cholin vs. PSMA.
(PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)

Monate	1	6	12	24	36	60
Cholin	100%	100%	100%	100%	100%	91,3%
PSMA	100%	100%	100%	100%		

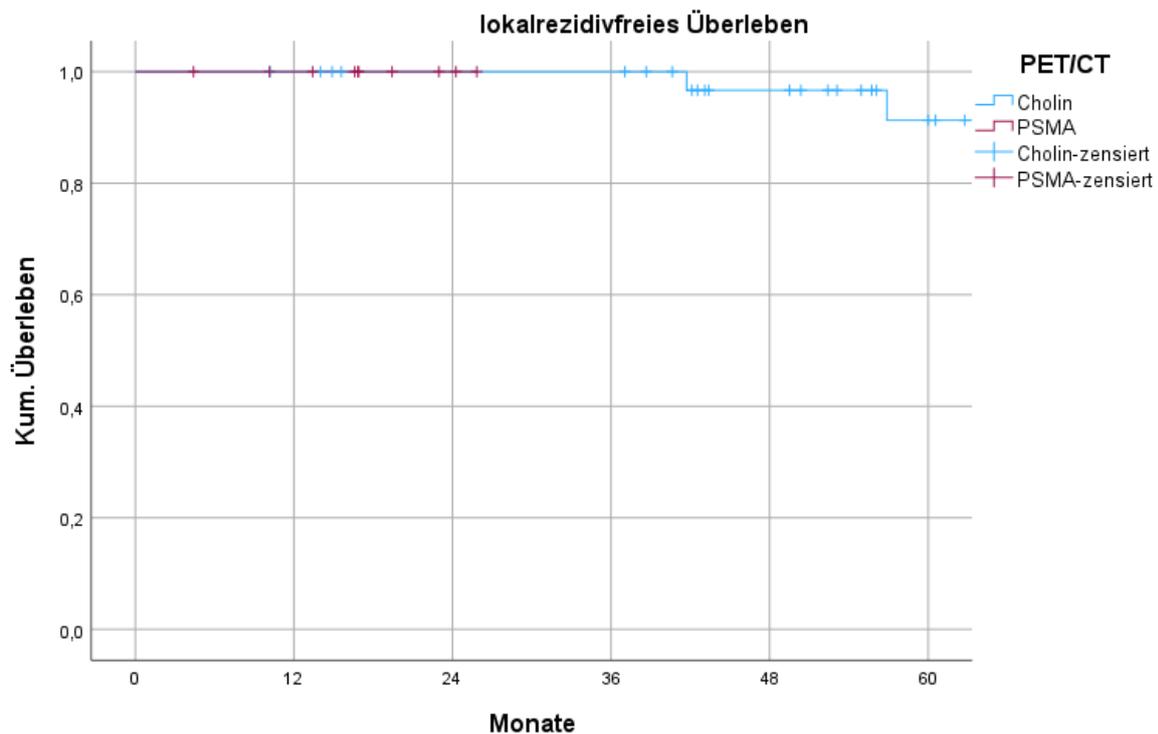


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für das lokalrezidivfreie Überleben unterteilt nach Subgruppen bezüglich des verwendeten PET-Tracers (Cholin vs. PSMA).
(PET: Positronen-Emissions-Tomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)

Tabelle 39: Metastasenfreies Überleben Cholin vs. PSMA (Log-Rank: 0,324).
(PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)

Monate	1	6	12	24	36	60
Cholin	100%	97,3%	94,6%	86,1%	83,2%	80,1%
PSMA	100%	100%	100%	100%		

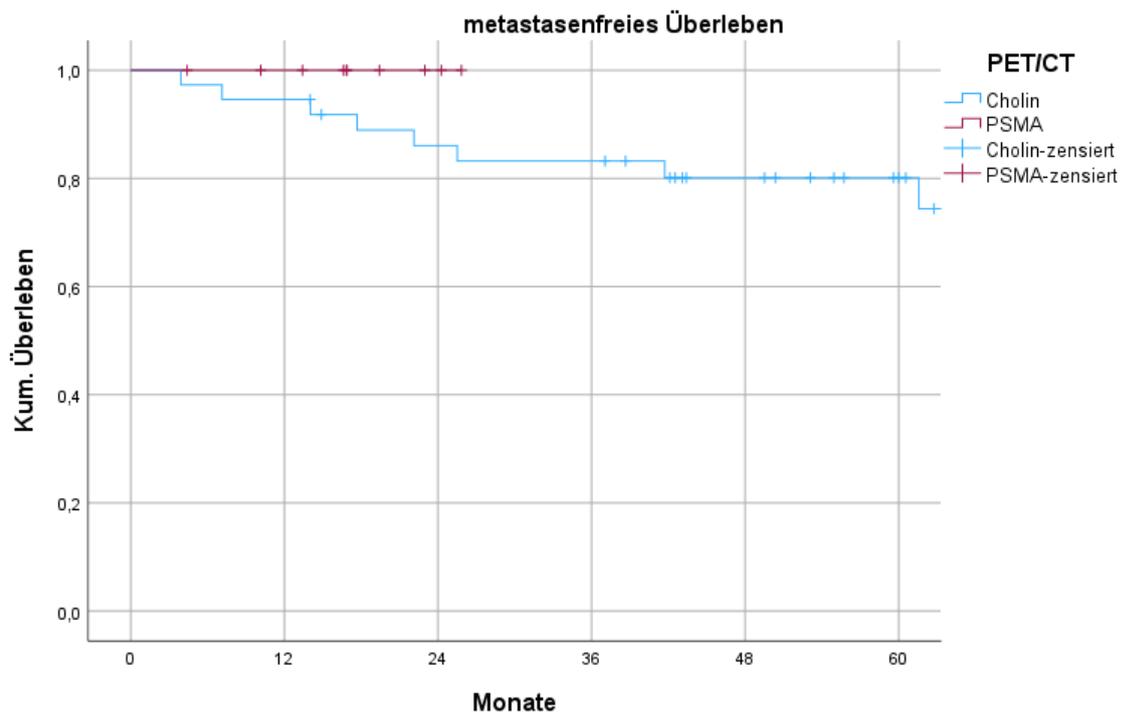


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für das metastasenfrees Überleben unterteilt nach Subgruppen bezüglich des verwendeten PET-Tracers (Cholin vs. PSMA).
(PET: Positronen-Emissions-Tomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)

Tabelle 40: Biochemisch rezidivfrees Überleben (Phoenix) Cholin vs. PSMA (Log-Rank: 0,326).
(PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)

Monate	1	6	12	24	36	60
Cholin	100%	94,6%	94,6%	85,7%	79,8%	75,6%
PSMA	100%	100%	100%	100%		

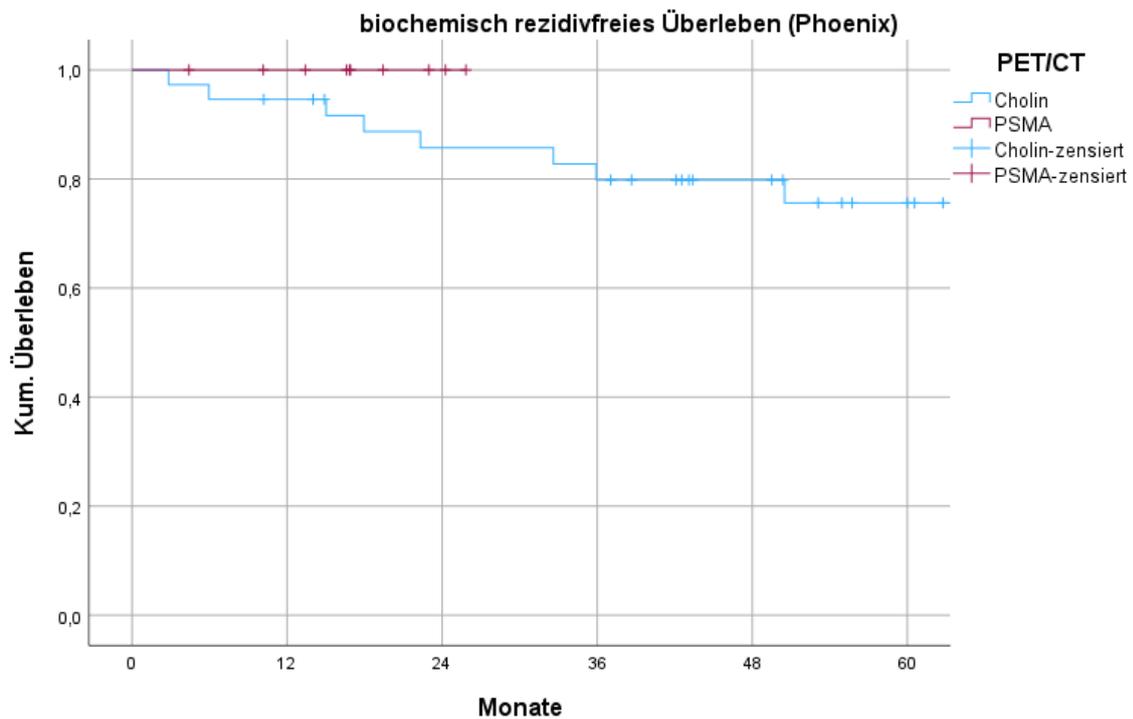


Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für das biochemisch rezidivfreie Überleben nach Phoenix unterteilt nach Subgruppen bezüglich des verwendeten PET-Tracers (Cholin vs. PSMA). (PET: Positronen-Emissions-Tomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)

Tabelle 41: Biochemisch rezidivfreies Überleben (ASTRO) Cholin vs. PSMA (Log-Rank: 0,472). (PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)

Monate	1	6	12	24	36	60
Cholin	100%	97,3%	97,3%	91,4%	88,5%	80,3%
PSMA	100%	100%	100%	100%		

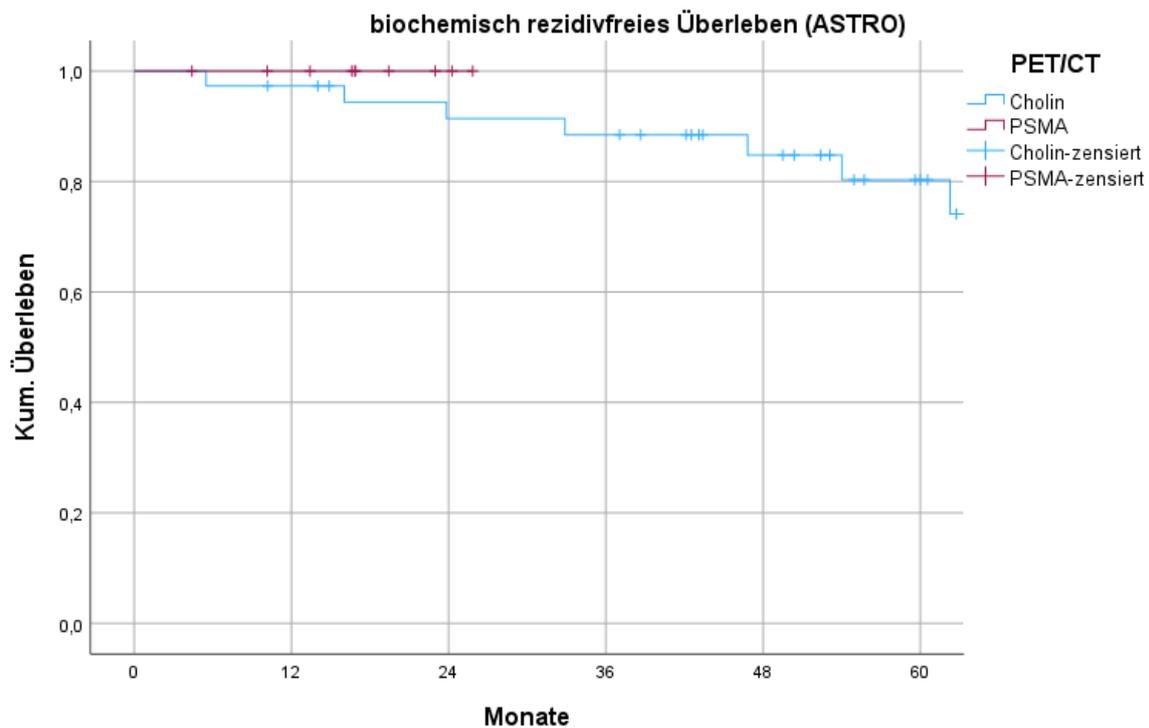


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für das biochemisch rezidivfreie Überleben nach ASTRO unterteilt nach Subgruppen bezüglich des verwendeten PET-Tracers (Cholin vs. PSMA).
(PET: Positronen-Emissions-Tomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)

Tabelle 42: Progressionsfreies Überleben (Log-Rank: 0,268).
(PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)

Monate	1	6	12	24	36	60
Cholin	100%	94,6%	91,9%	83,3%	77,5%	69,7%
PSMA	100%	100%	100%	100%		

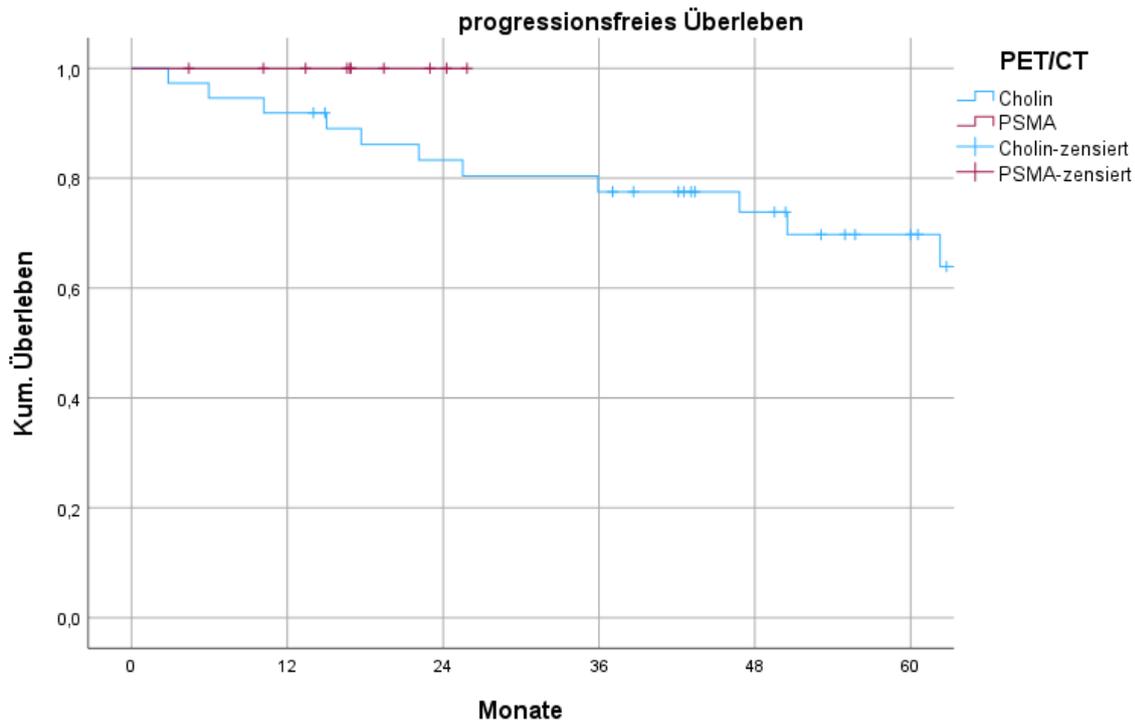


Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben unterteilt nach Subgruppen bezüglich des verwendeten PET-Tracers (Cholin vs. PSMA).
(PET: Positronen-Emissions-Tomographie, PSMA: prostataspezifisches Membranantigen)

3.9.2 Vergleich mit klassischen bildgebenden Verfahren

Es wurde untersucht inwiefern sich die Befunde des durchgeführten PET/CT hinsichtlich der Detektion von Metastasen in Lymphknoten und Knochen unterscheiden im Vergleich zu den Ergebnissen der zuvor angefertigten Bildgebung mittels MRT, CT oder Szintigraphie. Sechs Patienten hatten keine initiale Bildgebung vor dem PET/CT und mussten somit im Vergleich ausgeschlossen werden, Tab. 43. In über 60% der verglichenen Fälle ($n=26/42$) konnten durch das PET/CT weitere Läsionen diagnostiziert werden, bei 52,4% der Fälle ($n=22/42$) bedeutete dies sogar eine Auswirkung auf die Tumorklassifikation im Sinne eines Upstaging. Bei 28,6% der Patienten ($n=12/42$) lieferten die verschiedenen bildgebenden Verfahren übereinstimmende Ergebnisse, Tab. 44.

Tabelle 43: Konventionelle Bildgebung bis zu drei Monate vor dem PET/CT.
(CT: Computertomographie, GKS: Ganzkörperszintigraphie, MRT: Magnetresonanztomographie)

Bildgebung	Anzahl Patienten (n)	Prozent Gesamtkollektiv (%)
CT	18	37,5
Ganzkörperszintigraphie (GKS)	26	54,2
MRT	17	35,4
Mehrere (GKS+x)	22	45,8
keine	6	12,5

Tabelle 44: Unterschiede im Staging durch PET/CT verglichen mit zuvor angefertigter Bildgebung.

Merkmal	Anzahl Patienten (n)	Prozent Patienten mit zuvor angefertigter Bildgebung (%)	Prozent Gesamtkollektiv (%)
Weitere Läsionen (same stage)	4	9,5	8,3
Weitere Läsionen + upstaging	22	52,4	45,8
Weniger Läsionen (same stage)	2	4,8	4,2
Weniger Läsionen + downstaging	2	4,8	4,2
Keine Unterschiede	12	28,6	25

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht das Überleben von therapienaiven Patienten mit Prostatakarzinomerkrankung im Stadium IV, die zusätzlich zur leitliniengerechten Androgenblockade eine PET/CT-gesteuerte Strahlentherapie aller Manifestationen erhalten haben.

Es erfolgte zusätzlich zur lokalen Strahlentherapie des Primärtumors eine nodale Aufsättigung von Lymphknotenmetastasen inklusive stereotaktischer Mitbestrahlung vorhandener ossärer Läsionen. Die Therapie erfolgte hierbei nicht mit dem Ziel einer Protrahierung der Systemtherapie, wie bei vielen Oligometastasierungsstudien, sondern als kurativ intendiertes Konzept mit elektiver Beckenbestrahlung (inklusive simultanem/sequentiellm Boost auf die befallenen Lymphknoten). Die optimale Dosis zur Tumorkontrolle der einzelnen Manifestationen ist Gegenstand aktueller Forschung.

4.1 Patientencharakteristik, Endpunkte und Vergleich der Patienten mit vs. ohne Rezidiv

Das Alter des Kollektivs lag bei 70 Jahren (Median) und ist vergleichbar mit dem mittleren Erkrankungsalter in Deutschland von 72 Jahren [22]. 22,9% der Männer sind an ihrem fortgeschrittenen Tumorleiden nach einer medianen Nachsorgedauer von 50,6 Monaten verstorben. Das 5-Jahres-PCSS betrug 80,5%. Im Literaturvergleich wurden für nodal positive Patienten ein 5-Jahres-PCSS von 64% mit ADT [48] und nach RPE bei Vorliegen von mehr als zwei positiven Lymphknoten von 81% [49] erreicht.

Das 5-Jahres-OS beim Prostatakarzinom im UICC-Stadium IV liegt bei 57% und ist damit deutlich höher als die Überlebenschance der beiden häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Die Raten für Bronchial- und Kolonkarzinom bei Männern im gleichen Stadium liegen nach Angaben des Robert-Koch-Instituts bei 4 und 16% [50]. In der vorliegenden Arbeit erreichte das 5-Jahres-OS sogar 67%.

Im Rezidivfall entwickelten 78,6% (n=11/14) der Patienten Knochenmetastasen; vorwiegend im Os ileum, dem Femur oder den Rippen, welches dem üblichen Metastasierungsmuster entspricht. Bei Erstdiagnose lag im Vergleich lediglich bei 18,8% ein ossärer Befall vor. 71,4% (n=10/14) hatten zum Zeitpunkt der Behandlung

einen Lymphknotenbefall. Das Kollektiv der Rezidive war im Median ein Jahr jünger, hatte eine kürzere PSA-Verdopplungszeit und eine geringere lokale Tumorlast der Prostata. Im Tumorstadium T3b oder T4 befanden sich deutlich weniger Patienten (28,5% vs. 53% der Patienten ohne Rezidiv). Die nodale Tumorlast gemessen am GTV lag jedoch höher als bei den Patienten ohne Rezidiv (Median 24,71ml vs. 8,16ml). Die Patienten mit größerem GTV hatten höhere Bestrahlungsdosen auf die befallenen Lymphknoten erhalten. Trotz der höheren Dosis entwickelten sich Rezidive, sodass die Vermutung nahe liegt, es bestehe ein direkter Zusammenhang zwischen nodaler Tumorlast und dem Auftreten eines Rezidivs, welches auch durch eine höhere Strahlendosis nicht kompensierbar ist. Dieses Phänomen – einer tumorvolumenabhängigen Prognose – wurde bei Patienten ohne Metastasierung (N0, M0) durch Oerther et al. [51] beschrieben. Trotz gleichen Tumorstadiums und identischer Behandlung verschlechterte sich die biochemische Kontrolle mit zunehmendem intraprostatichem Tumolvolumen (intraprostatiches GTV>6ml).

In der vorliegenden Studie erlitten 35,7% (n=5/14) der Patienten das Rezidiv unter laufender ADT und waren somit kastrationsrefraktär. Zum Ende der medianen Nachbeobachtungszeit nach 50,6 Monaten waren 42,9% (n=6/14) der Rezidivpatienten noch am Leben versus 67,6% (n=23/34) im kontrollierten Kollektiv.

In einer logRank-Analyse konnte jedoch kein signifikanter Unterschied im OS zwischen den Patienten mit vs. Patienten ohne nachfolgendes Rezidiv gefunden werden. Dies mag der geringen Fallzahl geschuldet sein, da nur 14 Patienten ein Rezidiv erlitten haben. Ein weiterer Grund könnte in dem insgesamt hohen Lebensalter der Patienten liegen.

4.1.1 Detaillierte Analyse der Rezidivfälle

Innerhalb der 14 Rezidivfälle ereigneten sich nur zwei Lokalrezidive der Prostata mit jeweils deutlich erhöhtem initialen PSA-Wert von 221 und 236ng/ml, das entspricht einem Gesamt-LFS von 91,3%. In beiden Fällen lag zudem ein erhöhtes GTV (24,7 vs. 27,4ml) der betroffenen Lymphknoten- deutlich oberhalb des Median von 8,3ml- sowie ein erhöhter Nadir von 1,24 und 1,5ng/ml vor. Ein weiteres Rezidiv ereignete sich innerhalb der definitiv bestrahlten Lymphknotenregion. Auch hier zeigte sich der initiale PSA-Wert mit 23,9ng/ml und der Nadir von 8,74ng/ml erhöht. Bei allen drei in-

field Rezidiven wurden somit auffallend hohe Werte für das GTV der Lymphknoten, PSA-Wert bei Diagnosestellung und PSA-Nadir verzeichnet, was für eine hohe Tumorlast spricht.

Wenn die Höhe der nodalen Tumorlast in direktem Zusammenhang mit Rezidivfällen steht, stellt sich die Frage, ob Patienten mit einem erhöhtem Disseminationsrisiko (potentieller Surrogatparameter hohes GTV) eine Therapieintensivierung zum Beispiel in Form einer erweiterten Hormontherapie mit Abiraterone benötigen. Denkbar wäre als Indikation ein GTV größer als der Median, wenn gleichzeitig der Nadir von 0,2ng/ml nicht erreicht wird.

Wenngleich der initiale PSA-Wert kein prognostischer Faktor für OS oder bRFS zu sein scheint (siehe 4.7), besteht ggf. ein Einfluss auf das lokalrezidivfreie Überleben bei in-field Rezidiven. Bei allen drei in-field Rezidiven lag der iPSA durchschnittlich bei 160ng/ml. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist bei extrem kleinem Kollektiv mit drei Einzelfällen in der vorliegenden Arbeit jedoch deutlich eingeschränkt. Früher wurden Patienten mit so hohen PSA-Werten primär palliativ behandelt. Bei randomisierten Studien (ADT vs. ADT+RT) zeigte sich jedoch ein Überlebensvorteil mit Radiotherapie auch bei hohen PSA-Werten (Warde et al. [52]). Kürzlich konnte auch ein signifikanter Zusammenhang der PSA-Verdopplungszeit mit in-field Lokalrezidiven nach MR-gesteuerter salvage-Radiotherapie von Prostatakarzinomrezidiven gezeigt werden [53].

Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt des Auftretens eines makroskopischen Rezidivs unter biochemischer Kontrolle (Nadir von 0,01 und 0,05ng/ml). Beide hatten bei Erstdiagnose einen initialen PSA-Wert <5ng/ml. Die Unterlegenheit der biochemischen Rezidivkriterien bei der Metastasendetektion im Vergleich zur Bildgebung im vorliegenden Kollektiv wird an anderer Stelle ausführlicher diskutiert (siehe 4.3).

4.2 PSA-Werte

Im PSA-Verlauf zeigte sich, dass die Patienten mit Rezidiv initial zunächst einen durchschnittlich niedrigeren PSA-Wert hatten, welcher im weiteren Verlauf nach Bestrahlung deutlich höher lag, verglichen mit dem übrigen Kollektiv und der Nadir von 0,2ng/ml bei 57% (n=8/14) nicht erreicht wurde. Der initiale PSA-Wert scheint in der vorliegenden Serie kein allgemeingültiger prognostischer Faktor zu sein (siehe

Abschnitt 4.7), zumal 21% der Rezidivpatienten bei Diagnosestellung PSA-negativ waren mit einem PSA-Wert $<4\text{ng/ml}$. Auch Denham et al. [54] sprechen von einem unklaren Wert des iPSA als Prognosefaktor für das Patientenüberleben. Ein hoher iPSA-Wert sei Prädiktor für das bRFS, aber nicht für das PCSS [54]. Wohingegen andere Arbeiten den iPSA als unabhängigen Prognosefaktor für das OS [55] und DMFS [56] im lokalisierten Stadium beschreiben.

4.3 Latenzzeit bis zum biochemischen Rezidiv

Rezidive traten nach den Phoenix Kriterien im Median nach 16 Monaten auf, mit der ASTRO Definition nach 21 Monaten und morphologisch detektierbar nach 22 Monaten. Wie bereits in anderen Publikationen veröffentlicht, zeichnet sich eine Überlegenheit der Phoenix-Definition gegenüber der ASTRO-Definition ab [57, 58]. Auch in der vorliegenden Arbeit scheint die Definition nach ASTRO mit drei konsekutiven Anstiegen in Folge bei Patienten unter Hormontherapie langsamer zu reagieren und im Falle einer vorliegenden Metastasierung mit schnellen PSA-Anstiegen den dynamischen Verlauf nicht abzubilden. Dieses Ergebnis legt nahe, dass ein Rezidiv somit deutlich verspätet detektiert wird, was gegebenenfalls zu einer Therapieverzögerung und damit verbunden zu einer prognostisch schlechteren Situation für den Patienten führen kann. Umgekehrt betrachtet erklärt sich somit das bessere 5-Jahres-bRFS für die Definition nach ASTRO im Vergleich zur Phoenix-Definition (81,5% vs. 77,7%).

Bereits 2005 empfahlen Horwitz et al. [59] Modifikationen an den ASTRO-Kriterien vorzunehmen, da sie eine geringere Sensitivität und Spezifität in der Detektionsrate aufwiesen. Die Überlegenheit der Rezidivdetektion nach Phoenix konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

Die meisten Rezidive waren distant. Das 5-Jahres-DMFS lag bei 71,2%. Zwischen einem Rezidiv nach den ASTRO-Kriterien und dem makroskopisch sichtbaren Tumor (d.h. hauptsächlich der distanten Metastasierung) lag im Median eine Zeitspanne von weniger als einem Monat. Dies spricht ebenfalls für ein verspätetes Ansprechen der ASTRO-Definition bei bereits fortschreitender Filialisierung. Ein Phoenix-Rezidiv trat jedoch im Median sechs Monate vor dem bildmorphologischen Rezidiv auf. Dies kann auch ein studiendesignbedingtes Artefakt sein, weil die Bildgebung nicht

standardmäßig in der Nachsorge etabliert war und in den meisten Fällen erst nach dem biochemischen Rezidiv die Ausbreitungsdiagnostik erfolgte. Von den 14 Rezidivpatienten hatten sieben Patienten ein erneutes PET/CT jeweils mit Rezidivnachweis erhalten, bei sechs Patienten wurde eine Computertomographie und bei einem Patienten eine Skelettszintigraphie durchgeführt. Ebenso kann bei dem relativ hohen Anteil an PSA-negativen Tumoren die Bildgebung einen höheren Stellenwert haben makroskopische Rezidive zu detektieren. Die biochemische Kontrolle scheint bei aggressiven, metastasierten Tumoren keine verlässliche Verlaufskontrolle darzustellen. Daher wäre für das vorliegende Patientenkollektiv eine regelmäßige Bildgebung zur Verlaufskontrolle rückblickend eine sinnvolle Ergänzung der Nachsorge.

4.4 Vergleich der Therapiestrategien und Überleben

Im Falle des metastasierten Prostatakarzinoms herrscht in der leitliniengerechten Therapie derzeit noch Forschungsbedarf hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieoptionen und dem Vergleich dieser Strategien untereinander. Auch der Stellenwert einer Bestrahlung des Lymphabflussweges, wie sie in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde, bei Vorhandensein einer lymphogenen Metastasierung ist noch unklar [60].

Nach Beurteilung von Müller und Hölscher [3] kann die Mitbehandlung des pelvinen Lymphabflusses bei erhöhtem Risiko für Lymphknotenmetastasen beim lokalisierten Prostatakarzinom erfolgen. Auch Adkison et al. beschreiben einen potentiellen Benefit einer Dosiserhöhung bis 56Gy des pelvinen Abflussweges in Kombination mit IMRT der Prostata bei high-risk-Patienten [61]. Laut Müller et al. zeigten sich keine höhergradigen (\geq Grad 3) Toxizitäten bei zusätzlicher Beckenbestrahlung [62]. In einer Auswertung der POP-RT-Studie von Murthy et al. 2021 zeigte sich eine deutliche Verbesserung des bRFS (95% vs. 81,2%) und des DMFS (95,9% vs. 89,2%) bei einer prophylaktischen Beckenbestrahlung mit 50Gy bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen [63]. Vor allem Patienten mit sehr hohem Metastasierungsrisiko schienen hiervon zu profitieren (Kollektiv mit $>50\%$ „very high risk“ klassifizierten Patienten) [63]. Eine Studie von Warde et al. zeigte eine Verbesserung des OS nach sieben Jahren von 8% (74% vs. 66%) und des PCSS von 11% (90% vs. 79%) bei zusätzlicher Radiotherapie inklusive Beckenbestrahlung vs. alleiniger ADT bei lokal

fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit hohem initialem PSA-Wert [52]. Eingeschlossen wurden Patienten mit PSA-Wert >40ng/ml oder >20ng/ml mit gleichzeitig hohem Gleasonscore ≥ 8 [52]. Da in dieser Studie initial keine PET/CT zur Detektion von Lymphknotenmetastasen durchgeführt wurde, ist der Benefit bei hohen PSA-Werten ggf. auf die Mitbehandlung occulter Filiae zurückzuführen. Dies spricht für eine Mitbestrahlung des Lymphabflussweges in der nodal positiven Situation.

In einer SEER-Metaanalyse von Tward et al. wurde der Zusatznutzen einer Strahlentherapie bei einem Kollektiv von 1100 nodal positiven Patienten zwischen 1988 und 2006 retrospektiv untersucht [64]. Patienten, die keine Radiotherapie erhielten, hatten ein deutlich schlechteres 10-Jahres-PCSS (50,3% vs. 62,7%). Die notwendige Anzahl von Behandlungen, um einen prostatakrebsassoziierten Todesfall innerhalb von 10 Jahren nach Strahlentherapie zu verhindern, lag bei 8 Patienten [64]. Die Radiotherapie von Prostata und LAW inklusive aller nodalen/ossären Läsionen ist jedoch (noch) kein Standard.

Lange Zeit wurden Patienten im metastasierten Stadium (N1/M1) lediglich palliativ therapiert. Einige Forschungsgruppen, unter anderem die Tübinger Universitätsklinik, beschäftigen sich jedoch mit der Annahme, dass eine individualisierte und primär kurativ intendierte radikale Therapie aus verschiedenen Komponenten erfolgversprechend sein könnte. Im Folgenden wurden die Kontrollraten verschiedener Therapieregime beim metastasierten Prostatakarzinoms bezüglich des Überlebens miteinander verglichen. Betrachtet wurde hierbei jeweils das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS).

4.4.1 ADT

Das 5-Jahresüberleben lag in dieser Studie bei 67% und damit deutlich (absolut 17-34%) über den Werten zuvor publizierter Arbeiten mit alleiniger Hormontherapie, Abb. 23. Für den Vergleich der Ergebnisse von Parker et al. [15] und Kyriakopoulos et al. [37] wurde ausschließlich die Subgruppe der low burden Patienten betrachtet, die hinsichtlich der Tumorlast eine gewisse Schnittmenge mit Patienten dieser Serie aufweist.

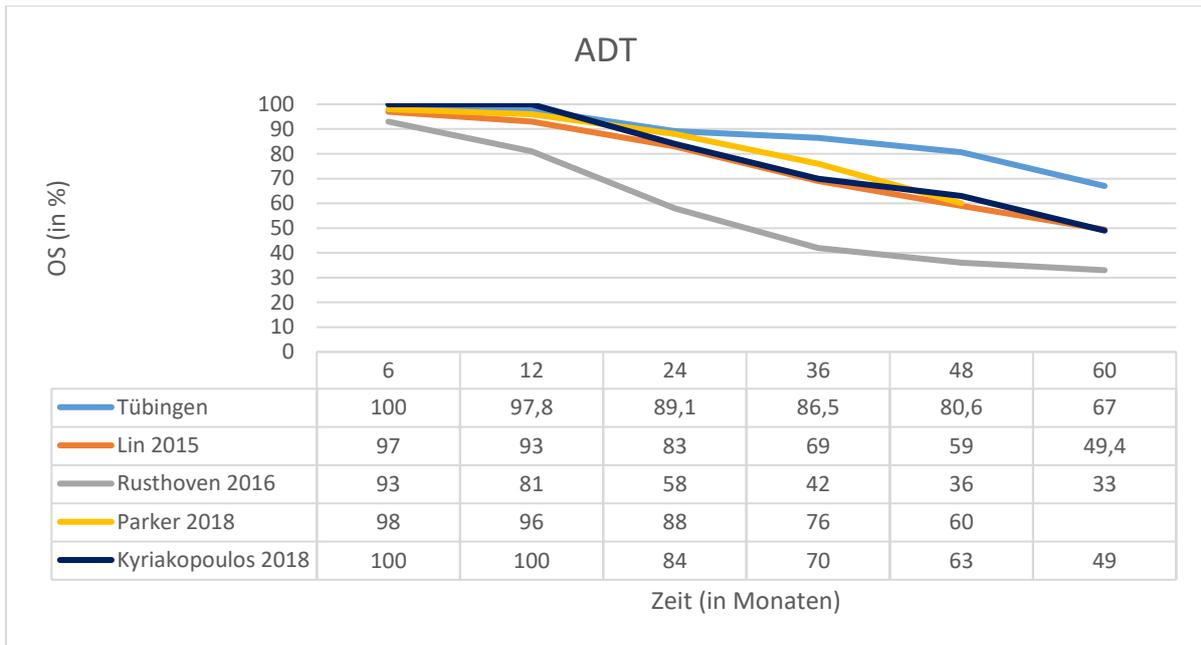


Abbildung 23: Überlebenskurven ADT im Vergleich für OS.
 Lin 2015 [38], Rusthoven 2016 [39], Parker 2018 [15], Kyriakopoulos 2018 [37]
 (ADT: Androgendeprivationstherapie, OS: overall survival)

Das progressionsfreie Überleben lag nach vier Jahren bei 69% und damit ebenfalls deutlich (absolut bis zu 47%) über den Werten der Vergleichsstudien mit alleiniger Hormontherapie. Das 5-Jahres progressionsfreie Überleben lag bei 64,7%, jedoch lag hierzu kein Vergleichswert von Parker et al. [15] oder James et al. [65] vor, Abb. 24.

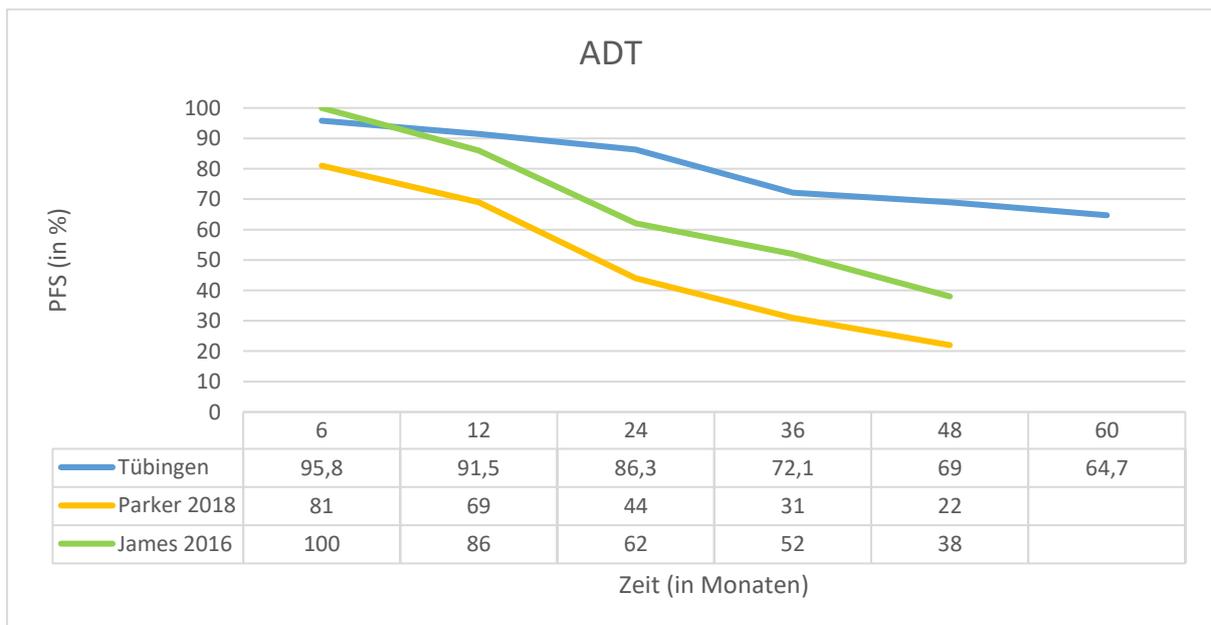


Abbildung 24: Überleben bei alleiniger ADT im Vergleich mit der aktuellen Serie für das PFS.
 Parker 2018 [15], James 2016 [65]
 (ADT: Androgendeprivationstherapie, PFS: progressionfree survival)

Die Charakteristik der Vergleichsstudien wird folgend in Tabelle 45 zusammengefasst.

Tabelle 45: Charakteristik der Vergleichsstudien mit alleiniger ADT.

Lin 2015 [38], Parker 2018 [15], Rusthoven 2016 [39], Kyriakopoulos 2018 [37], James 2016 [65]

(ADT: Androgendeprivationstherapie, iPSA: initialer prostataspezifischer Antigenwert, PFS: progressionsfreies Überleben, OS: overall survival)

	Lin et al. 2015	Parker et al. 2018	Rusthoven et al. 2016	Kyriakopoulos et al. 2018	James et al. 2016
Betrachteter Therapiearm	ADT	ADT lebenslang	ADT	ADT	ADT ≥ 2 Jahre
Patientenanzahl (n)	1141	1029 davon 409 low burden	5844	79	99 davon 86 auswertbar
TNM-Stadium	cN+ M0 56% < T3 37% ≥ T3	M1 + 64% N+ davon 42% low burden 10% < T3 90% ≥ T3	M1 + 25% N1 (30% Nx) 54% < T3 27% ≥ T3	M1 low burden	N+M0
iPSA		Median 98ng/ml			Median 40ng/ml
<20ng/ml	37%		30%		
≥ 20ng/ml	55%		38%		
Überleben (5-Jahres-OS)	49,4%	60%	33%	49%	38% (4-Jahres- PFS)
Bemerkung		Synchron metastasiert, de novo, Endpunkte nur für Subgruppe low burden betrachtet	Synchron metastasiert, de novo	Synchron metastasiert, de novo	

4.4.2 ADT+RT

Mit der Kombination von Hormon- und Strahlentherapie konnte für die Patienten der vorliegenden Arbeit ein 5- Jahres-Gesamtüberleben von 67% erreicht werden, höher (absolut 18%) als bei Rusthoven publiziert [39], was klar auf die höhere Metastasenlast in der Vergleichsarbeit zurückzuführen ist. Die OS-Daten von Lin sowie Goldner et al. nach drei Jahren (88% und 87%) [38, 41] sind mit der vorliegenden Studie

vergleichbar, Abb. 25. In der Studie von Lin et al. wurden nur nodal-positive Patienten (n=1818) ohne Fernmetastasierung (N1M0) eingeschlossen [38]. In der Arbeit von Goldner et al. wurden 38 Fälle von nodal positiven Patienten (N1M0/M1a) nach Bestrahlung der Prostata mit 68Gy ausgewertet [41].

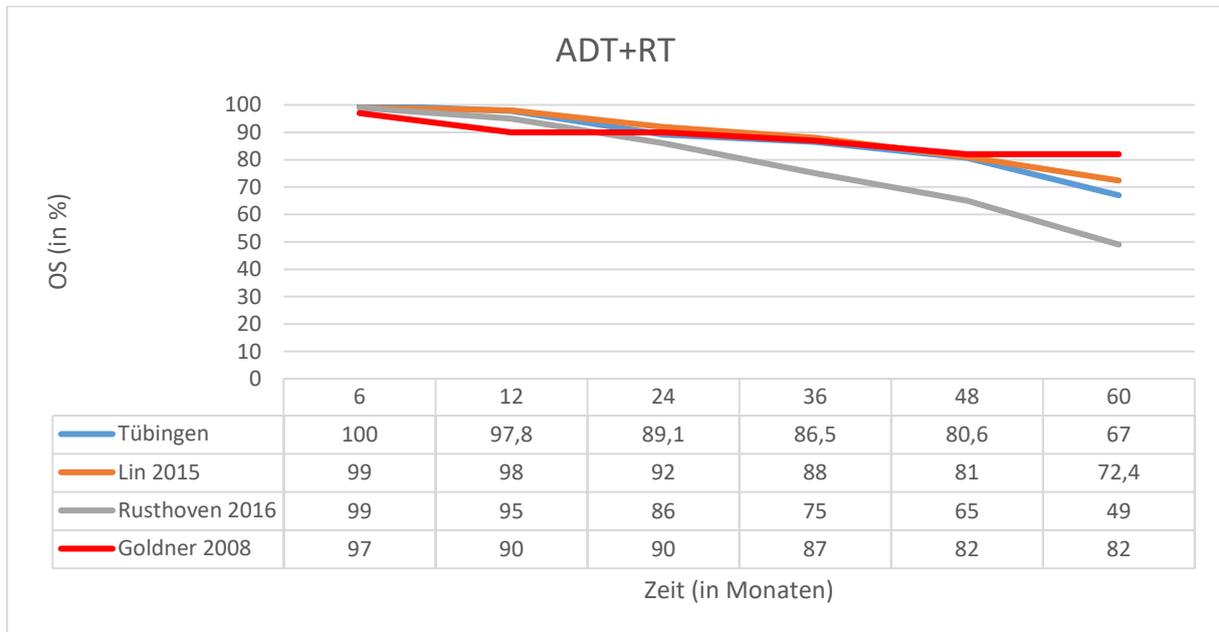


Abbildung 25: Gesamtüberleben bei metastasengerichteter Therapie mit ADT+RT im Vergleich zur aktuellen Serie. Lin 2015 [38], Rusthoven 2016 [39], Goldner 2008 [41]
(ADT: Androgendeprivationstherapie, RT: Radiotherapie, OS: overall survival)

Das progressionsfreie Überleben nach fünf Jahren lag bei 64,7%, vergleichbar mit den Ergebnissen von James et al. mit 65% [65]. Das 3-Jahres-Progressionsfreie Überleben lag 7,9% unterhalb der Vergleichswerte von James et al. [65], Abb. 26.

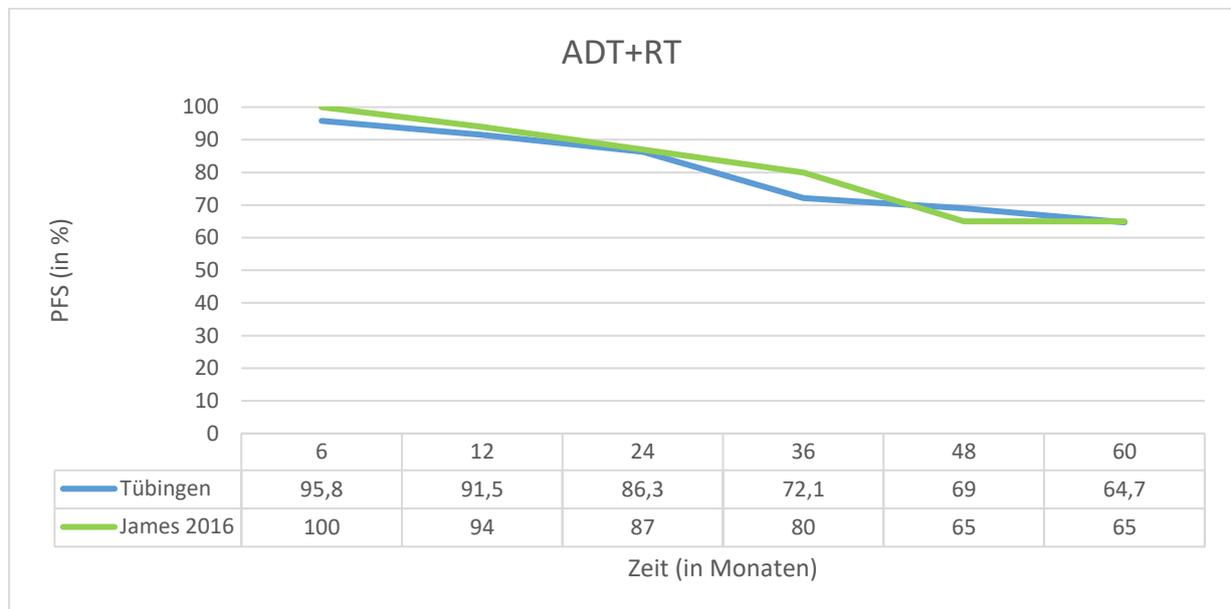


Abbildung 26: PFS bei metastasengerichteter Therapie mit ADT+RT im Vergleich zur aktuellen Serie. James 2016 [65]
(ADT: Androgendeprivationstherapie, RT: Radiotherapie, PFS: progressionfree survival)

Das biochemisch rezidivfreie Überleben nach der ASTRO-Definition lag nach fünf Jahren bei 81,5% und damit deutlich (absolut 23,5%) oberhalb der Werte von Goldner et al. [41], Abb. 27. In der Arbeit von Goldner et al. lagen hierbei vergleichsweise ein höheres T-Stadium ($\geq T3$: 76% vs. 58%) und höhere initiale PSA-Werte ($>20\text{ng/ml}$: 61% vs. 46%) vor.

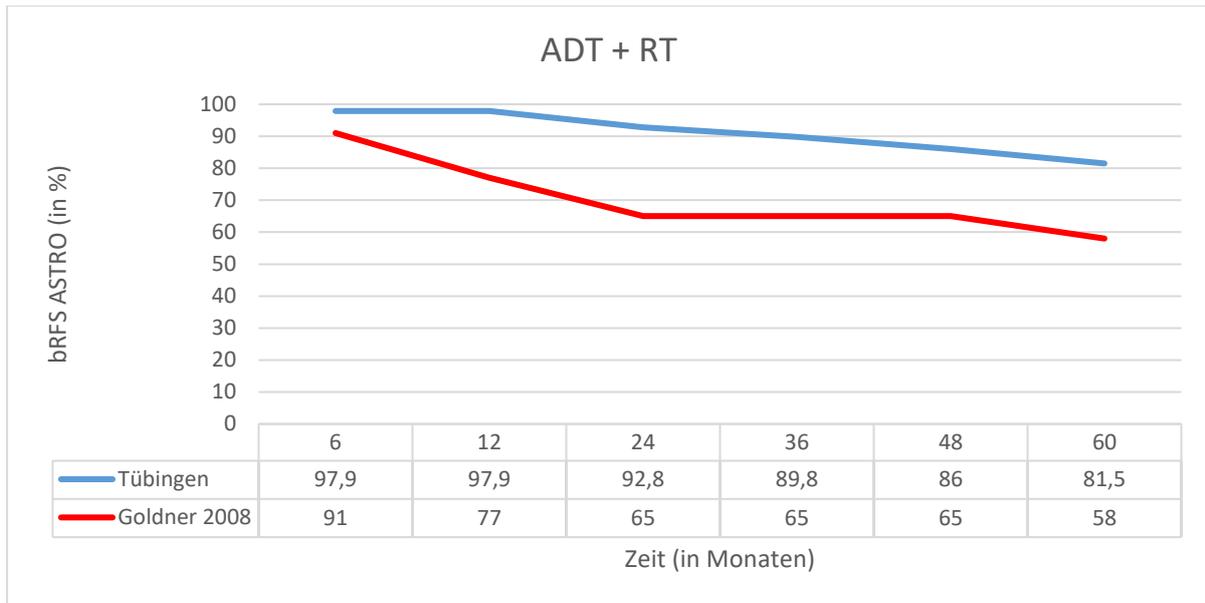


Abbildung 27: bRFS bei metastasengerichteter Therapie mit ADT+RT im Vergleich zur aktuellen Serie. Goldner 2008 [41]
(ADT: Androgendeprivationstherapie, RT: Radiotherapie, bRFS: biochemical recurrencefree survival)

Die Charakteristik der Vergleichsstudien wird folgend in Tabelle 46 zusammengefasst.

Tabelle 46: Charakteristik der Vergleichsstudien mit ADT + RT.

Lin 2015 [38], Rusthoven 2016 [39], James 2016 [65], [41]

(ADT: Androgendeprivationstherapie, RT: Radiotherapie, Gy: Gray, LAW: Lymphabflussweg, RPE: radikale Prostatektomie, iPSA: initialer prostataspezifisches Antigen-Wert, OS: overall survival, PFS: progressionfree survival, bRFS: biochemical recurrencefree survival)

	Lin et al. 2015	Rusthoven et al. 2016	James et al. 2016	Goldner et al. 2008
Betrachteter Therapiearm	ADT + RT 75,6Gy (50Gy LAW)	ADT + RT Median 75Gy	ADT ≥ 2 Jahre + RT 74Gy (46-50Gy LAW)	93% ADT + RT 68Gy (46Gy LAW)
Patientenanzahl (n)	1818	538 Davon 324 mit ≥ 65Gy	97 davon 71 auswertbar	55 davon 17 ohne RPE
TNM-Stadium	cN+ M0 55% < T3 44% ≥ T3	M1 + 28% N1 (21% Nx) 53% < T3 24% ≥ T3	N+ M0	N1 M0/M1a 23% <T3 76% ≥ T3
iPSA <20ng/ml ≥ 20ng/ml	53% 44%	50% 24%	Median 28ng/ml	38% 61%
Überleben (5-Jahres-OS)	72,4%	49%	65% (PFS)	82% 58% (bRFS)

Bemerkung		Synchron metastasiert, de novo, Endpunkte nur für Subgruppe RT \geq 65Gy betrachtet		Endpunkte nur für Subgruppe ohne RPE betrachtet
------------------	--	---	--	---

4.4.3 Vergleich mit Therapieergebnissen bei nichtmetastasierten Prostatakarzinomen

Da die Ergebnisse dieser Arbeit trotz Oligometastasierung mit relativ hohen Überlebensraten und PSA-Kontrollen verbunden waren, wurden in diesem Abschnitt prognostisch besserer Gruppen (high risk Situation) mit den vorliegenden Daten verglichen. In den Vergleichsstudien war das Risikoprofil insgesamt deutlich niedriger (T-Stadium, Gleasonscore, iPSA), die Rate an zusätzlicher ADT zur konformalen Strahlentherapie mit Dosisescalation der Prostata war daher auch unterschiedlich und reichte von 21% bis 100%. Alle Vergleichsstudien beinhalteten eine 3D-konformale oder intensitätsmodulierte Radiotherapie mit einer Gesamtdosis im Vergleichsarm von mindestens 70 Gy.

Tabelle 47: Charakteristik und bRFS bei RT des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms im Vergleich zur aktuellen Serie. [42-45]

(Gy: Gray, IMRT: intensity-modulated radiotherapy, RT: Radiotherapie, ADT: Androgendeprivationstherapie, iPSA: initialer prostataspezifisches Antigen-Wert, PFS: progressionfree survival, bRFS: biochemical recurrencefree survival, OS: overall survival)

	Al-Mamgani et al. 2008	Dearnaley et al. 2007	Zelevsky et al. 2011	Bolla et al. 2010	Tübingen
Therapie regime Prostata	68Gy vs. 78Gy 3D-konformale / IMRT	64Gy vs. 74Gy 3D-konformale RT	64,8-86,4Gy 3D-konformale RT	50Gy LAW+ 20Gy Prostata ± ADT	>70Gy IMRT
Betrachteter Therapiearm	78Gy	74Gy	a) >81Gy + highrisk b) ADT + highrisk	Total 70Gy + ADT	>70Gy
Patientenanzahl (n) im Therapiearm	333	422	a) 503 b) 623	207	48

Alter (a)	Median 69	Median 67	74% ≥ 65	Median 71	Median 70
T-Stadium ≥ T3	38%	18%	15%	91%	58,4%
Risikogruppe highrisk	54%	45%	20%	100%	100%
iPSA (ng/ml) 0-10 10-20 >20	41% 38% 21%	36% 37% 26%	58% 25% 17%	20% 14% 58%	29% 25% 46%
Gleasonscore <7 7 >7	51% 35% 14%	61% 26% 13%	46% 37% 17%	29% (34% ≥ 7)	6% 35% 56%
+ADT	21%	100%	49%	100%	95,8%
Rezidivkriterien	Phoenix (ASTRO)	Phoenix	Phoenix	Klinische Rezidivfreiheit (PFS)	Phoenix (ASTRO)
bRFS 3-Jahres-Überleben 5-Jahres-Überleben	77% (64%) 61% (57%)	82% 73%	a) 83% b) 79% a) 72% b) 70%	85% (PFS) 89% (OS) 76% (PFS) 79% (OS)	82% (90%) 78% (82%)

In der Vergleichsstudie von Al-Mamgani et al. mit nur geringer ADT-Rate (21%) [42] zeigte sich ein mindestens 9% schlechteres bRFS im Vergleich zu den Kollektiven mit ADT [43, 44] und sogar ein 17% schlechteres bRFS als die Ergebnisse aus der aktuellen Serie. Ein Zusatznutzen von Strahlentherapie in Kombination mit zusätzlicher ADT in der metastasierten Situation wurde bereits von Jereczek-Fossa et al. [11] beschrieben. Die Studie von Bolla et al. erreichte trotz durchschnittlich höherem T-Stadium (91% vs. 58% ≥T3) bessere 3- und 5-Jahres-OS-Werte (89% und 79% vs. 86,5% und 67%). Das 5-Jahres- klinisch progressionsfreie Überleben erreichte gleiche Werte wie das DMFS der vorliegenden Serie (79% vs. 79,9%) [45].

Selbst im Vergleich zu Studien ohne Oligometastasierung [42-44], erscheint das Tübinger Therapiekonzept (Mitbehandlung der Oligometastasierung und ADT)

überwiegend mindestens gleich gute bis höhere 3- und 5- Jahres-Überlebensraten zu erzielen, was ebenfalls in hohem Maße für diese Therapiestrategie spricht.

4.5 Sequenz der Metastasierung

Es kann zwischen primären, synchron (=de-novo) aufgetretenen Metastasen bei Erstdiagnose und Rezidiven nach erfolgter Primärtherapie unterschieden werden. Bei der Definition der Oligometastasierung wird der Zeitpunkt der Metastasenbildung jedoch nicht berücksichtigt. Dies sei laut Krausewitz et al. jedoch wichtig, aufgrund der unterschiedlichen Prognosen der einzelnen Subgruppen [66]. Zum Beispiel haben Patienten mit einer metachronen Metastasierung und niedriger Tumorlast eine bessere Prognose als synchron metastasierte Patienten (aktuelle Studie) mit hoher Tumorlast (medianes OS 7,7 vs. 3,6 Jahre) [66, 67]. Dass Patienten mit höherer Tumorlast generell eine potentiell schlechtere Prognose haben, ist jedoch naheliegend. Inwiefern hierbei der Zeitpunkt der Metastasierung ausschlaggebend ist, bleibt unklar. In einer Befragung von Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) aus dem Jahr 2021 wurde von einem Großteil bestätigt, lokale Radiotherapie in Kombination mit MDT in der oligometastasierten Situation bereits routinemäßig einzusetzen, jedoch meist ohne Unterscheidung zwischen synchroner und metachroner Metastasierung [68]. Vielmehr stehe die Differenzierung der Metastasen (z.B. Lymphknoten- vs. Knochenmetastasen) [68] im Vordergrund.

Das untersuchte Kollektiv der vorliegenden Arbeit besteht ausschließlich aus de-novo lymphknotenpositiven und/oder ossär metastasierten Patienten, die ein kurativ intendiertes Therapieregime, mit Bestrahlung aller bildmorphologisch gesicherten Läsionen, erhalten haben. Im Vergleich mit einer anderen Arbeit zur kurativen Bestrahlung (mediane Dosis Prostata: 69Gy, mediane Dosis Metastasen: 45-60Gy) von de-novo oligometastasierten Patienten (≤ 5 Metastasen ossär oder nodal \pm ADT \pm Docetaxel) war das 5-Jahres-bRFS der vorliegenden Arbeit 40% besser als die publizierten Werte von Reverberi et al. (78-82% vs. 39%) [69].

Unabhängig vom Metastasierungszeitpunkt besteht aktuell noch weiterer Forschungsbedarf in der optimalen Dosisfindung für eine kurative Therapie und dem richtigen Timing zum Start einer Systemtherapie und ggf. Erweiterung um ARTA (androgen receptor-targeted agent) im oligometastasierten Stadium [69].

4.6 Dosisescalation

Die Dosisescalation kann in vielfältiger Weise erfolgen. Als lokaler IMRT-Boost, stereotaktisch oder durch Brachytherapie.

4.6.1 Dosisescalation der Prostata

Zahlreiche Studien postulieren höhere biochemische Kontrollraten der Patienten, wenn sie eine Strahlentherapie der Prostata mit lokaler Dosisescalation >74 Gy erhalten haben [44, 70-73]. Die hohen Dosen sind assoziiert mit verbesserter biochemischer Tumorkontrolle, Überlegenheit in der lokalen Kontrolle und geringerem Risiko für Fernmetastasierung [44, 70]. Zelefsky et al. verdeutlichten bereits 2008 den hohen Stellenwert einer effektiven lokalen Therapie mit einer möglichen Reduktion des Auftretens von Fernmetastasen sowie einem prostatakarzinomassoziierten Tod [74]. Es wurden bei 339 Patienten posttherapeutische Prostatabiopsien gewonnen. Bei Hochrisikopatienten mit lokaler Dosisescalation bis mindestens 81Gy waren karzinompositive Biopsien in 15% der Fälle vs. 51% bei einer Dosis bis höchstens 70,2Gy nachweisbar. Dies führte bei den Patienten mit makroskopisch nachgewiesenem Ansprechen auf die Radiotherapie zu deutlich verbesserter biochemischer Kontrolle nach zehn Jahren (49% vs. 3%). Ähnliche Ergebnisse in Hinblick auf die biochemische Kontrolle wurden auch von Viani et al. veröffentlicht, die zeigten, dass eine Dosisescalation von 70 auf 80Gy mit ca. 15% besserer PSA-Kontrolle einhergeht [75].

Die exakte Höhe der benötigten oder empfohlenen Strahlendosis der Prostata für eine Verbesserung der klinischen Endpunkte (OS, DMFS, bRFS) ist bisher noch unklar. In den meisten Studien wird der Grenzwert für die Definition einer Dosisescalation bei >74Gy gesetzt. Es gibt wenige Daten über den Nutzen einer Therapie in IMRT-Technik über eine Dosis von 80Gy hinaus. Zu nennen ist hier die randomisierte FLAME-Studie mit simultanem Boost auf die Prostata bis 95Gy im lokalisierten Tumorstadium [72, 76]. Das 5-Jahres- biochemisch rezidivfreie Überleben lag mit Dosisescalation bei 92% vs. 85% in der Vergleichsgruppe mit einer Gesamtdosis von 77Gy [72]. Kerkmeijer et al. fanden jedoch keine signifikanten Unterschiede im 5-Jahres- OS oder -PCSS zwischen den beiden Kollektiven [72]. Gegebenenfalls ist die Nachsorgedauer noch zu kurz. Auch Michalski et al. publizierten eine fehlende signifikante Verbesserung des OS nach acht Jahren zwischen den Gruppen mit 70Gy vs. 79Gy bei verbessertem DMFS von 2% und bRFS von 15% [77].

Eine weitere Studie von Laughlin et al. 2022 [78] mit Auswertung der Langzeitergebnisse eines MRT-gesteuerten intraprostatatischen Boost bis 83Gy plus ADT bei Hochrisikopatienten zeigte nach 10 Jahren für OS (66%) und bRFS (88%) vergleichbare Werte zu zuvor veröffentlichten Arbeiten (Boost bis 82Gy vs. 75,6Gy Prostata ohne Boost: 10-J-OS 69 vs. 65%, 10-J-bRFS 85% vs. 61% [79]). Daten zum progressionsfreien Überleben stammen aus dem MD Anderson Cancer Center in Texas, wo inzwischen Langzeit-Überlebensraten vorliegen zu Prostatakarzinompatienten, die zwischen 1993 und 1998 eine lokale Strahlentherapie mit Dosisescalation bis 78Gy erhalten haben [73]. 53% der Patienten hatten initial ein hohes Risikoprofil (cT1c-3 cN0 cM0). Durch die Dosisescalation wurde eine Verbesserung des PFS von bis zu 6% beschrieben. Das bRFS / PCSS lag nach 15 Jahren bei 92,9% / 96,8% im Vergleich zur Standardtherapie mit 70Gy (87,7% / 93,8%) [73]. Es handelt sich um eine der größten Studien, welche über eine Zeitspanne von 15 Jahren einen Nutzen durch Dosisescalation dokumentieren konnte. Durch verbesserte Behandlungsmethoden mit bildgeführter Strahlentherapie (IGRT) und Dosisescalation sowie der Nutzung moderner Bildgebung (CT vor Therapiebeginn) wurde auch ein Überlebensvorteil im Hochrisikobereich erzielt.

Auch laut Al-Mamgani et al. verbesserte sich das progressionsfreie Überleben signifikant (bRFS ASTRO 54% vs. 47%, bRFS Phoenix 56% vs. 45%) durch eine verabreichte Dosis von 78Gy vs. 68Gy an der Prostata [42]. Jedoch ist die Datenlage zum metastasenfremigen Überleben in Zusammenhang mit einer Dosisescalation begrenzt. Meist wird das Gesamtüberleben oder biochemisch rezidivfreie Überleben betrachtet. Hintergrund ist der, dass ein biochemisches Rezidiv zeitlich meistens wesentlich früher auftritt, bevor Metastasen detektiert werden. Die Gesamtüberlebenszeit ist der „härteste“ Parameter, um einen Nutzen zu definieren. Aufgrund der guten systemischen Optionen in der metastasierten Situation und des höheren Lebensalters der Patienten ist das OS jedoch ein sehr später Endpunkt, weswegen Surrogatparameter wie biochemische Kontrolle oder TWIST verwendet werden. Diese Parameter können indirekt die mögliche Lebensqualitätseinschränkung durch das Stattfinden einer notwendigen Folgetherapie mitbeleuchten.

Ein zusätzlicher Nutzen wird für einen Brachytherapieboost angenommen. Bei Kombination mit einer IMRT (z.B. 21Gy in 3 Fraktionen) zeigte sich ein verbessertes bRFS (5-Jahres-bRFS 93% vs. 71%) im Vergleich zu alleiniger Hochdosis-IMRT mit

86Gy [80]. Eine Überlegenheit des Hochdosis-Brachytherapieboost im Vergleich zur alleinigen externen Radiotherapie (EBRT) wurde unter anderem auch von Kent et al. [81] und Zaorsky et al. [82] beschrieben.

4.6.2 Synchrone Therapieeskalation im Bereich der Metastasen

Eine synchrone Therapieeskalation im Bereich der nodalen oder ossären Metastasen kann als EBRT in Kombination mit ADT oder als SBRT erfolgen. SBRT, moderate Hypofraktionierung und normale Fraktionierung haben vergleichbare Rezidivraten [83].

Eine Mitbestrahlung von Fernmetastasen bei Primärdiagnose eines Prostatakarzinoms wird selten beschrieben, da die Fallzahl an Patienten gering ist. Ggf. liegt es auch daran, dass das PET/CT in der Hochrisikosituation zu selten angewandt wird und damit diese Konstellation derzeit noch seltener detektiert wird. In der aktuellen S3-Leitlinie von 2022 wird erstmals für Hochrisiko-Patienten das PET-CT zur Diagnostik empfohlen. Peng et al. legen nahe, dass die Bestrahlung knöcherner Metastasen das Gesamtüberleben nicht verlängern könne und somit nicht erste Wahl in der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms darstellen sollte [84]. Wohingegen in der internationalen Phase-II SABR-COMET-Studie eine deutliche Verlängerung des Gesamt- sowie eine Verdopplung des progressionsfreien Überlebens von Median sechs auf 12 Monate bei metastasengerichteter Therapie von verschiedenen oligometastasierten Tumoren (einschließlich des Prostatakarzinoms) verzeichnet werden konnte [85]. Da die Ergebnisse Entitäten wie das kolorektale, das Mamma- oder das Bronchialkarzinom enthielten, dient diese Studie generell zur Hypothesengenerierung bei Oligometastasierung. Aussagen alleine das Prostatakarzinom betreffend, konnten nicht abgeleitet werden. Zudem erfolgte die stereotaktische Metastasenbestrahlung bei lokaler Tumorkontrolle nach erfolgter Therapie des Primarius.

Abgesehen vom Nutzen der metastasengerichteten Therapie ist auch die Wahl der applizierten Dosis an den metastatischen Läsionen unklar. In aktuellen Publikationen werden unterschiedliche Bestrahlungsschemata verwendet. In der SABR-COMET Studie wurden Knochenmetastasen generell mit 35Gy (5 Fraktionen à 7Gy) bestrahlt, Metastasen an der Wirbelsäule haben davon abweichend entweder eine einmalige

Dosis von 16-20Gy oder 30Gy (3 Fraktionen à 10Gy) erhalten. [86]. In der OLI-P Studie (metachrone Oligometastasierung operierter Prostatakarzinome) wurde eine lokal ablativ Strahlentherapie an den PSMA-PET positiven Läsionen appliziert mit einer Gesamtdosis von 50Gy normofraktioniert oder 30Gy als Stereotaxie (3 Fraktionen à 10Gy) bei Lymphknotenmetastasen oder ossären Metastasen [87]. Mit beiden Therapieregimen konnte eine Verlängerung des PSA-progressionsfreien Zeitraums sowie eine Verzögerung des Starts einer notwendigen Systemtherapie erreicht werden [88]. Ob eine höhere Gesamtdosis an den Metastasen bessere Kontrollraten erzielen kann oder auch mit höheren Raten an Nebenwirkungen assoziiert ist, wird derzeit untersucht. Die Ergebnisse bei der sequentiellen Oligometastasierung zeigen sehr geringe Toxizitäten. In der Arbeit von Hölscher et al. zur Auswertung der Ergebnisse aus der OLI-P Studie ergaben sich 57% -hauptsächlich niedriggradige- Spättoxizitäten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums, welche im Verlauf nicht mehr nachweisbar waren (keine Spättoxizität \geq Grad 2 nach 24 Monaten) [89].

In der vorliegenden Arbeit schien die Gesamtdosis eher einen Risikofaktor für ein Rezidiv darzustellen. Am ehesten handelt es sich um einen Artefakt. Umgekehrt formuliert: Mit den Erkenntnissen aus der Oli-P-Studie scheinen 50 Gy zur lokalen Kontrolle ausreichend zu sein [87]. Eine weitere Steigerung der Dosis erbrachte keinen Zugewinn an Kontrolle. Die „in-field“-Kontrolle war gut und lag mit niedrigerer Dosis (bis 50Gy) bei 75% [87]. Nach drei Jahren waren 93,5% der detektierten und behandelten Metastasen progressionsfrei [87]. In der vorliegenden Arbeit lag die „in-field“-Kontrolle bei 78,6%. Daher mag am ehesten die höhere Tumormasse (größeres Lymphknoten-GTV) hierfür ursächlich sein. Ein Tumor mit größeren Lymphknotenmetastasen schien in dieser Arbeit eine andere Tumorbilogie widerzuspiegeln, welche ein höheres Risiko für ein Rezidiv bzw. eine weitere Metastasierung bedingt. Wenn durch eine höhere Dosis die weitere Metastasierung nicht verhindert werden kann, könnte eine Therapieintensivierung auch systemisch durch sog. ARTA (androgen receptor targeted agents) gegebenenfalls die Behandlungsergebnisse verbessern. Laut aktueller S3-Leitlinie soll beispielsweise Enzalutamid bei Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter und asymptomatisch progredienter Erkrankung angeboten werden sowie zusätzlich zur ADT beim nichtmetastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit einer PSA-Verdopplungszeit \leq 10 Monaten und damit hohem Metastasierungsrisiko [1].

4.6.3 Toxizitäten

Bereits 1998 publizierte die Gruppe um Zelefsky erste Ergebnisse zur Dosisescalation beim Prostatakarzinom mit einer 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Grad II Toxizitäten von 10-11% [90]. Auch die Frequenz der einzelnen Bestrahlungssitzungen scheint neben der Höhe der verabreichten Dosis Auswirkungen auf die induzierten Nebenwirkungen zu haben. Der Stellenwert der moderaten Hypofraktionierung ist laut aktueller Leitlinie wegen unzureichender Nachbeobachtungszeit noch nicht abschließend geklärt, vor allem angesichts der Unsicherheit bezüglich urogenitaler Spätfolgen [1]. Die hypofraktionierte Strahlentherapie soll bei lokal fortgeschrittenem Tumorstadium nicht und in der postoperativen Situation sowie bei der Bestrahlung des pelvinen Lymphabflussweges nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen [1]. Lediglich im oligometastasierten Stadium (in der Primärsituation mit synchroner Metastasierung) sollte die EBRT hypofraktioniert verabreicht werden, hierbei jedoch eine EQD2 der Standardfraktionierung von 72Gy nicht überschreiten [1]. Für die Ultrahypofraktionierung (>4Gy pro Fraktion) wurde von vermehrt höhergradigen Toxizitäten (gastrointestinal und urogenital) berichtet [1, 91]. Vor allem die intensitätsmodulierte Bestrahlungstechnik, wie sie in der vorliegenden Arbeit angewendet wurde, war mit signifikant weniger Toxizitäten assoziiert als eine konventionelle Bestrahlung [92, 93]. Dearnaley et al. stellten fest, dass beim lokalisierten Prostatakarzinom mit konformaler 3D-Radiotherapie durch eine Dosisescalation mehr Nebenwirkungen (Spättoxizität \geq G3 gastrointestinal 10% vs. 4%, urogenital 4% vs. 2%) zu verzeichnen sind [43, 94].

4.6.3.1 Frühtoxizitäten

Die meisten Studien betrachten hierbei nur eine lokale Bestrahlung der Prostata. In zwei Arbeiten konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Dosisescalation in IMRT-Technik mit Bestrahlung pelviner Lymphknoten bei High-Risk Patienten [95] bzw. Boost auf bereits befallene Lymphknoten beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom [62] mit moderaten Nebenwirkungen möglich ist.

Wie sieht es jedoch im Falle einer synchronen Metastasierung mit Bestrahlung von nodalen und ossären Fernmetastasen aus, wie es beispielsweise in der vorliegenden Arbeit erfolgte? Hierzu liegen bisher kaum Daten vor. Eine Arbeit von Huynh et al.

berichtete mit <5% vergleichbare Raten von G3⁺-Toxizitäten, dabei entfielen jeweils 2,3% auf die Subgruppe der N1- sowie der M1(a)-Patienten [96].

Die vorliegende Studie kann sich in Häufigkeit des Auftretens und Schwere der Frühtoxizitäten in die Literatur zur dosisesskalierten Prostatabestrahlung einreihen oder teilweise sogar niedrigere urogenitale Toxizitäten aufzeigen, obwohl insgesamt ein größeres Volumen in verschiedenen Regionen bestrahlt wurde (Akuttoxizität \geq G3: 2,1 vs. 2,9%) [95]. In der Vergleichsstudie mit Hochdosisbestrahlung bis 72Gy in IMRT-Technik bei Hochrisikopatienten lag die gastrointestinale G3-Toxizität unter 2%, in der vorliegenden Arbeit wurden jedoch 8,4% beobachtet. Dies bildet am ehesten die höhere Strahlenbelastung im Bereich des Rektums/Dünndarms - bedingt durch den Boost auf die pelvinen Läsionen - ab.

4.6.3.2 Spättoxizitäten

Höhergradige gastrointestinale Toxizitäten \geq Grad 3 traten in lediglich 4,2% der Fälle auf, vergleichbar mit den Werten von Goldner et al. mit 3% [41]. Zwei andere Studien erzielten mit 6% [42] und 8% [43] höhere Raten an Nebenwirkungen, Abb. 28. In einer anderen Tübinger Arbeit von Müller et al. mit IMRT der Prostata und aller makroskopisch sichtbaren Läsionen bis 70Gy konnte gezeigt werden, dass keine höhergradigen Toxizitäten mit gleichzeitiger Dosisesskalation an den Lymphknoten auftraten [62]. Eingeschlossen wurden lymphknotenpositive Patienten in der Primärsituation als auch Patienten mit positivem Lymphkottennachweis in der Lymphadenektomie im Rahmen der Prostatektomie oder im bildmorphologischen Nachweis bei biochemischem Rezidiv nach Operation. Jedoch war die Rate an Grad 2-Toxizitäten entsprechend leicht erhöht (11% vs. 8,3%) [62]. Auch Warde et al. berichteten mit 1% höhergradigen GI-Toxizitäten bessere Ergebnisse, jedoch handelte es sich bei diesem Kollektiv um lokal fortgeschrittene Tumore, die auf Grund deutlich erhöhter PSA-Werte lediglich eine prophylaktische Mitbestrahlung der Lymphabflusswege erhalten haben mit einer Höchstdosis an der Prostata von 65-69 Gy [52].

Eine statistische Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test zur Überprüfung der Signifikanz eines Zusammenhangs von Dosis und verursachter Nebenwirkungen war aufgrund der Datenqualität hinsichtlich standardisierter Untersuchungszeiträume nicht möglich, was eine Limitation in der Aussagekraft der vorliegenden Arbeit darstellt. Zumindest bei Betrachtung der vorhandenen Daten liegt das prozentuale Auftreten

von späten Toxizitäten, vor allem im Bereich \geq Grad 2, unterhalb der Ergebnisse von den zum Vergleich herangezogenen Veröffentlichungen anderer Autoren [41-43, 63, 97, 98] mit Beckenbestrahlung, Abb. 28 und 29.

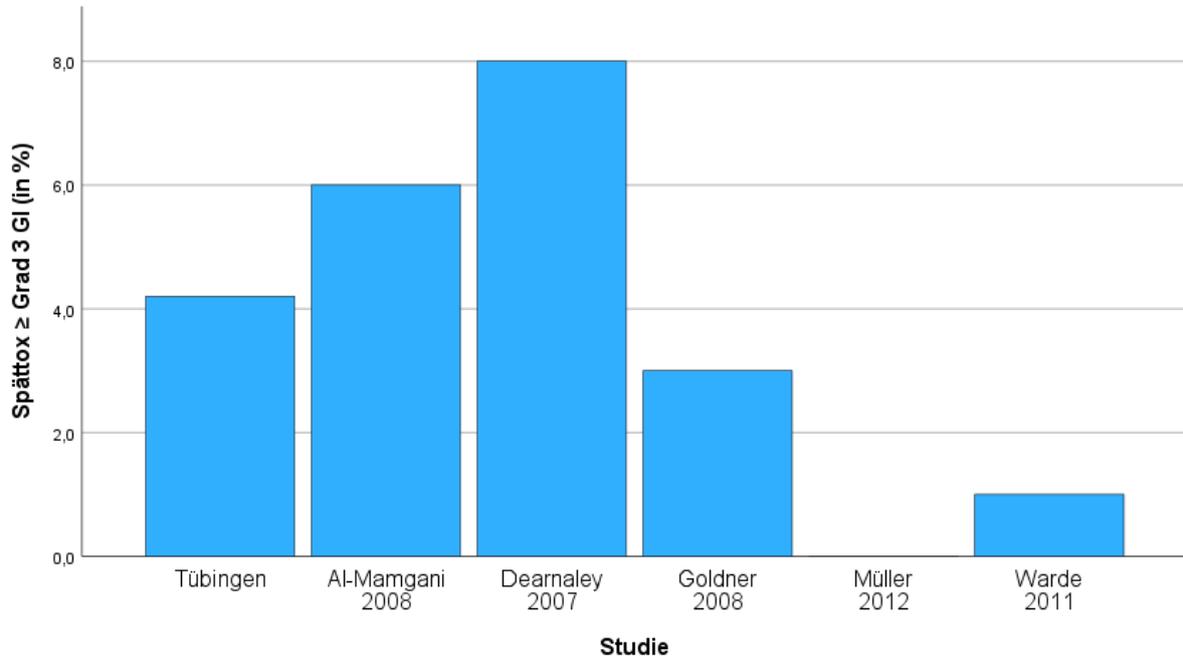


Abbildung 28: Balkendiagramm zum Auftreten gastrointestinaler Spättoxizitäten \geq Grad 3 einzelner Studien in Prozent. (GI: gastrointestinal)
Müller 2012 [62], Al-Mamgani 2008 [42], Dearnaley 2007 [43], Goldner 2008 [41], Warde 2011 [52]

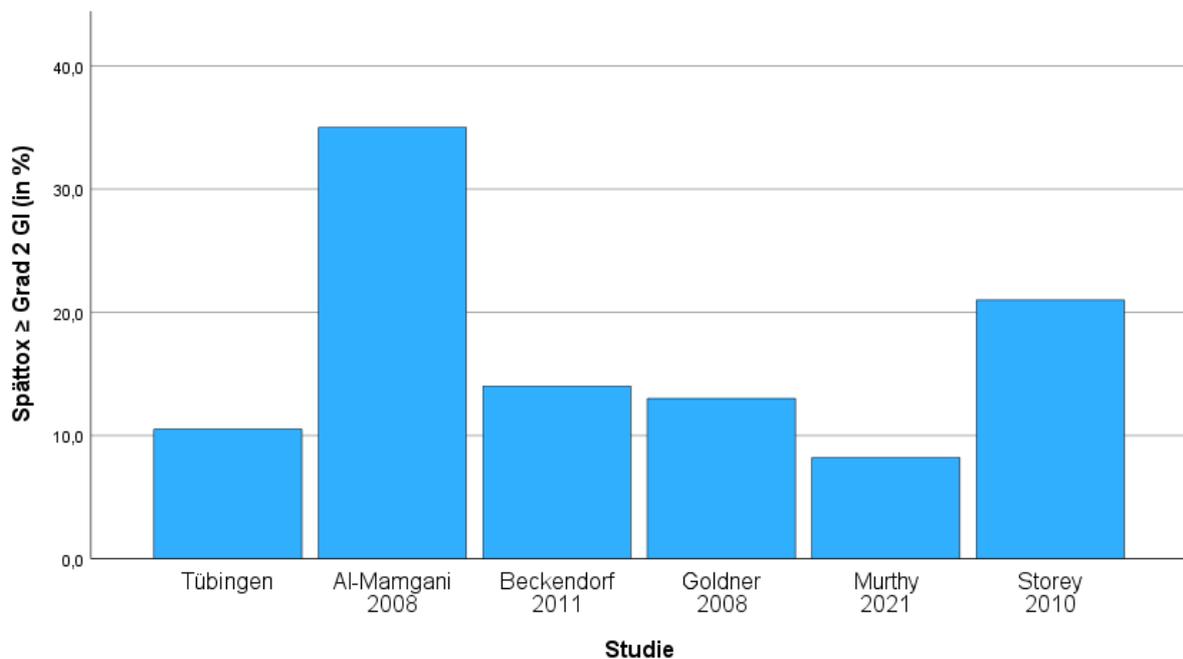


Abbildung 29: Balkendiagramm zum Auftreten gastrointestinaler Spättoxizitäten \geq Grad 2 einzelner Studien in Prozent. (GI: gastrointestinal)
Beckendorf 2011 [97], Al-Mamgani 2008 [42], Storey 2000 [98], Goldner 2008 [41], Murthy 2021 [63]

Die urogenitalen Spättoxizitäten zeigten ein gleichlaufendes Bild mit geringen Raten an höhergradigen Toxizitäten und liegen im Literaturvergleich – dargestellt in Abb. 30 und 31 - im unteren Bereich.

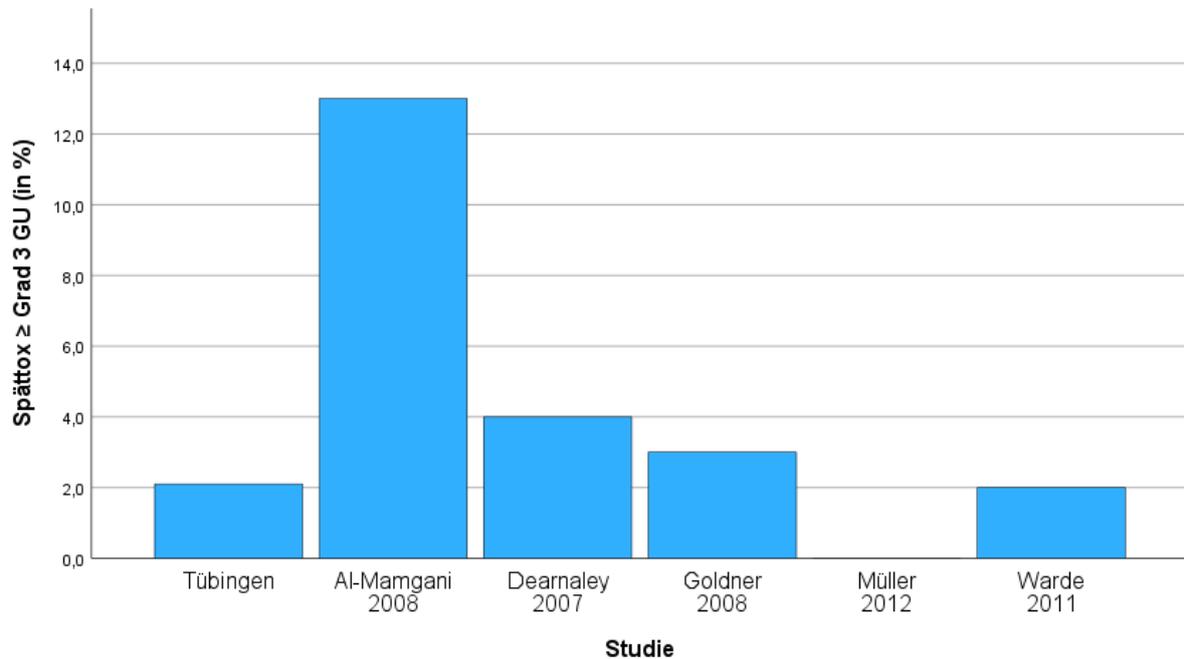


Abbildung 30: Balkendiagramm zum Auftreten urogenitaler Spättoxizitäten ≥ Grad 3 einzelner Studien in Prozent. Müller 2012 [62], Al-Mamgani 2008 [42], Dearnaley 2007 [43], Goldner 2008 [41], Warde 2011 [52] (GU: urogenital)

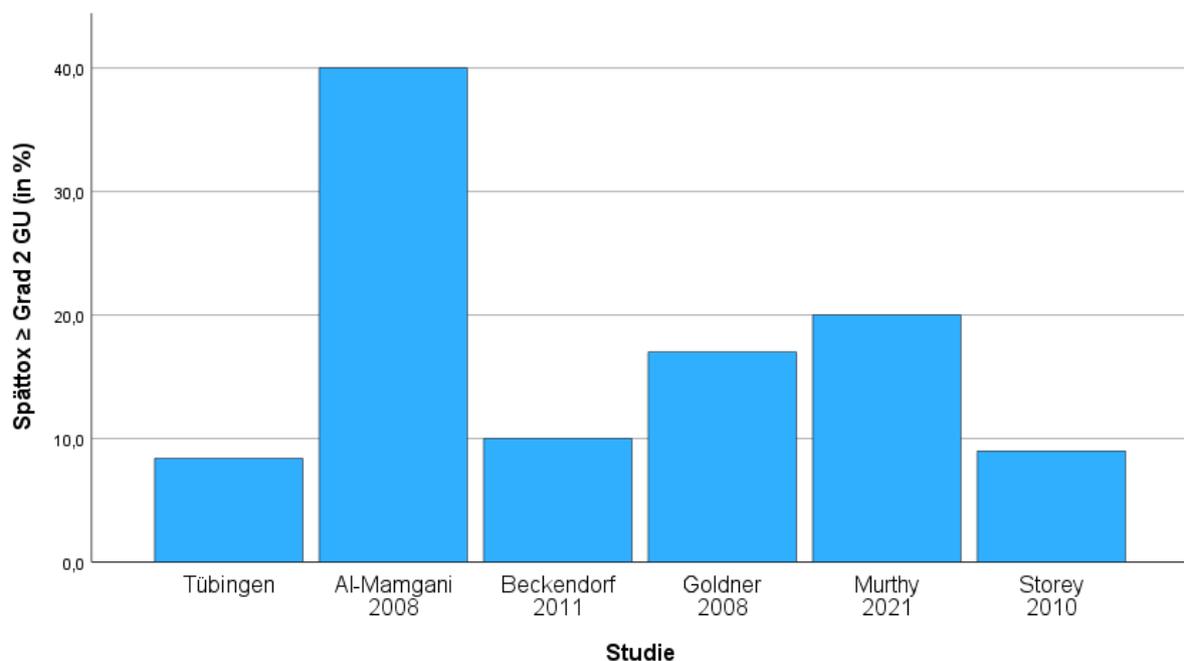


Abbildung 31: Balkendiagramm zum Auftreten urogenitaler Spättoxizitäten ≥ Grad 2 einzelner Studien in Prozent. Beckendorf 2011 [97], Al-Mamgani 2008 [42], Storey 2000 [98], Goldner 2008 [41], Murthy 2021 [63] (GU: urogenital)

4.7 Einflussfaktoren auf das Überleben

Obwohl das Alter als wichtigster Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms gilt, scheint es wenig Einfluss auf das weitere Überleben bei bereits gestellter Diagnose zu haben. Zwar postulierte Berry 1979, dass im Stadium IV ein Lebensalter größer 65 Jahren eine schlechtere Prognose habe [99], in der aktuellen Literatur wird das Alter jedoch nicht mehr genannt [100, 101]. Auch in der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Alter und Überleben der Patienten in den nächsten 5 Jahren hergestellt werden. Etablierte Prognosefaktoren sind der initiale PSA-Wert, das TNM-Stadium und der Gleason-Score [100, 102]. Ost et al. sehen in der PSA-Verdopplungszeit einen relevanten Prognosefaktor für das prostataspezifische Überleben [101]. In der vorliegenden Arbeit erwies sich allerdings bis auf das Tumorstadium cT3a keiner dieser Einflussfaktoren als statistisch signifikant. In der univariaten Analyse war ein T3a Stadium ohne Samenblasenbefall mit einem signifikant schlechteren DMFS assoziiert (pT3a: p=0,013, HR=6,094). In der multivariaten Analyse zeigte sich zudem ein schlechteres OS (p=0,049, HR=4,295), PCSS (p=0,040, HR=10,939) und DMFS (p=0,012, HR=7,153). Eine schlechtere Prognose der Patienten mit cT3a-Stadium kann möglicherweise auch der geringen Fallzahl (T3 oder T3a mit n=6/48) geschuldet sein (4/6 dieser Patienten erlitten ein Rezidiv). Das häufigste diagnostizierte T-Stadium innerhalb des Kollektivs war ein Stadium cT3b (Samenblasenbefall). 84% (n=16/19) der Patienten mit einem T3b-Stadium blieben rezidivfrei.

Als signifikanter Prognosefaktor konnte das Erreichen eines niedrigen PSA-Nadir ausgewiesen werden. Ältere Arbeiten definierten das Erreichen eines PSA-Nadirs von <0,5ng/ml als prognostisch günstig [103, 104]. In dieser Studie wurde das Erreichen der Schwelle von <0,2ng/ml als günstig identifiziert. In der univariaten sowie multivariaten Analyse zeigte sich ein signifikant schlechteres PCSS, DMFS und bRFS Phoenix bei Nichterreichen dieses Schwellenwertes. Es wurde hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen einem Cutoff von 0,1 und 0,2ng/ml gefunden. Eine weitere Absenkung des Nadirs unter 0,1ng/ml scheint hier somit keinen zusätzlichen Benefit zu erbringen.

Auch das GTV der bestrahlten Lymphknoten scheint Einfluss auf die Prognose zu nehmen. Ein steigendes GTV war in der univariaten Analyse mit einem schlechteren bRFS nach Phoenix sowie einem schlechteren DMFS in der multivariaten Analyse

verbunden. Der direkte Zusammenhang zwischen der Höhe der nodalen Tumorlast und dem Auftreten von Rezidiven wurde bereits an anderer Stelle eingehend beleuchtet. Für das Erreichen der anderen prognoserelevanten Endpunkte (PCCS, bRFS und DMFS) zeigte sich jedoch keine Signifikanz.

Zusammenfassend eignen sich nach den vorliegenden Ergebnissen hauptsächlich die PSA-Kontrolle mit Erreichen eines Nadir $<0,2\text{ng/ml}$ und die Größe des GTV als Prognosefaktoren des oligometastasierten Prostatakarzinoms.

Potentielle Einflussfaktoren auf PSA-Kontrolle und Überleben könnten auch die Art der Strahlentherapie, also beispielsweise die Anwendung einer Dosisescalation oder die Verwendung einer intensitätsmodulierten (IMRT) und bildgeführten Bestrahlung (IGRT) sein. Kerkmeijer et al. haben Ergebnisse im Rahmen der FLAME-Studie veröffentlicht, welche ein signifikant besseres bRFS (92% vs. 85%) der Patienten auswiesen, die MRT-basiert einen simultanen Boost bis 95 Gy auf die intraprostatiscche Läsion erhalten haben im Vergleich zum Standardarm mit dosisescalierter Bestrahlung der Prostata mit 77 Gy [72]. Die MR-basierte Dosisescalation schien hierbei sicher und nebenwirkungsarm zu sein bei vergleichbaren Toxizitätsraten und Lebensqualität der Patienten [72, 105]. Die hohe PSA-Kontrolle belegt die Wirksamkeit einer Dosisescalation auf die dominante Läsion innerhalb der Prostata. Zusätzlich waren der Standardarm leicht - und der Experimentalarm moderat hypofraktioniert. Die Wirksamkeit einer hypofraktionierten Radiotherapie wird auch in anderen Arbeiten bestätigt [106-108]. Beispielsweise kam im Rahmen der SMILE-Studie eine stereotaktische MRT-geführte Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatkarzinoms zur Anwendung [109]. In einer anderen Arbeit von Incrocci et al. konnte keine Überlegenheit der Hypofraktionierung in Bezug auf das 5-Jahres-PFS gefunden werden [110]. Ebenso kann die Definition des Zielvolumens einen Einfluss auf den Therapieerfolg nehmen. Durch die Verwendung einer PSMA-PET/CT wird eine Verbesserung der Erkennung von Tumorkläsionen [111] vor allem bei der Abgrenzung von Lymphknotenmetastasen erreicht, was kleinere Zielvolumina ermöglicht [112]. Von Belang für Effektivität und Toxizität einer Radiotherapie bei Prostatakarzinom ist auch die Frage, ob der Lymphabflussweg miteingeschlossen wird.

In einer Arbeit von Adkison et al. zeigte sich ein potentieller Nutzen der nodalen Beckenbestrahlung bei Hochrisiko-Prostatakarzinomen, wenn zu einer IMRT der Prostata mit 70Gy der Lymphabflussweg mit 56 Gy mitbehandelt wurde [61].

Insgesamt trat im Verlauf bei acht von 53 Patienten ein Rezidiv auf, es ereignete sich jedoch keines im bestrahlten Beckenbereich (in-field) [61]. Die Hormontherapie scheint ebenso Einfluss auf den Tumorprogress zu haben. In einer anderen Arbeit von Roach et al. zeigte sich in der Gruppe mit neoadjuvanter ADT und zusätzlicher Bestrahlung des Lymphabflussweges ein besseres Langzeit-PFS als in der Vergleichsgruppe mit ADT und alleiniger Bestrahlung der Prostata (28,4% vs. 23,5%) [113]. Laut Stoyanova et al. ist der geschätzte Nutzen einer zusätzlichen ADT von mindestens 3 Monaten höher als eine Dosiserhöhung an der Prostata um 10Gy (von 70Gy auf 80Gy) bei einer Reduktion des 8-Jahres-Risikos für ein biochemisches Rezidiv von bis zu 20% [71]. Allerdings wurde keine IGRT durchgeführt, so dass nicht vorhersehbar ist, ob dieses Ergebnis mit den heutigen Bestrahlungstechniken (CT-/MRT image guidance und gegebenenfalls Adaptation) reproduziert werden könnte.

Ein weiterer Aspekt wurde von Peter Humphrey [100] beleuchtet. Humphrey teilte bereits 2004 die Prognosefaktoren folgendermaßen auf: Es wird dabei zwischen prognostischen Faktoren - welche ein Rezidiv oder eine Progression voraussagen - und prädiktiven Faktoren, welche das Ansprechen oder Nichtansprechen auf eine spezifische Therapie prognostizieren, unterschieden [100]. Zu der zweiten Gruppe von Faktoren gibt es jedoch bisher kaum Biomarker. Erste Ergebnisse der Transkriptomanalyse mittels Decipher-Test zur Einteilung von Genexpressionen in einen Risikoscore als unabhängigen Prognostikator für das Rezidivrisiko beim operierten Prostatakarzinom sind vielversprechend [83, 114-116]. Dal Pra et al. haben 350 Patienten genetisch untersucht, die nach radikaler Prostatektomie ein biochemisches Rezidiv entwickelten und eine Salvage Radiotherapie der Prostataloge (64 Gy randomisiert gegen 70 Gy) erhielten [114]. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem hohen genomic classifier (GC)-Risikoscore eine zweimal so hohe Wahrscheinlichkeit für einen Progress der Erkrankung hatten als Patienten mit einem niedrigen Risikoscore. Mehr als 40% der intermediate- und high-risk Prostatakarzinompatienten entwickeln im Verlauf ein Rezidiv. Mit den bekannten klinisch-pathologischen Risikofaktoren wie T-Stadium, Gleason-score und PSA-Level wird laut Dal Pra et al. in >25% der Fälle eine falsche Einschätzung der weiteren Prognose erreicht [114]. Sie postulierten, dass die Unterschiede im Ansprechen der Patienten auf eine Salvage-Radiotherapie auf einer intrinsischen biologischen Heterogenität beruhen, die mittels der genannten klinisch-pathologischen Risikofaktoren nicht ausreichend abgebildet werden können. Der in der SAKK-Studie

92

validierte GC-Risikoscore könnte daher zur klinischen Entscheidungsfindung einer Therapieeskalation geeignet sein. Spohn et al. werteten Studien zum Einsatz des GC-Risikoscores nach definitiver Radiotherapie in der lokalisierten Tumorsituation aus [83]. Bei Patienten nach IMRT der Prostata mit Dosisescalation war der GC-Risikoscore der beste Marker zur Vorhersage von Metastasen [115]. Auch in der Arbeit von Nguyen et al. mit 105 Patienten nach Prostatektomie und 139 Patienten nach Radiotherapie ± ADT zeigte sich der Decipher-Risikoscore als signifikanter Prädiktor für das Auftreten von Metastasen und das PCSS [116].

Bisher liegen noch wenige Studien zum Langzeitüberleben nach metastasengerichteter Therapie (MDT) vor. Aber auch hier zeigten sich nach einer Auswertung von Deek et al. Unterschiede zwischen den Subgruppen getrennt nach genetischem Mutationsstatus im PFS nach MDT. Patienten mit Hochrisikomutationen profitierten am meisten von einer MDT [117].

Prognostische Biomarker erscheinen aktuell als hilfreiches Werkzeug zur Identifizierung von Patienten mit niedrigem versus hohem Rezidivrisiko vor allem im postoperativen Setting oder auch nach definitiver Radiotherapie und könnten in der Zukunft zu einer personalisierten Entscheidungsfindung - Therapieintensivierung oder Deeskalation – analog zu anderen Tumoren (z.B. Oncotype-Test beim Mammakarzinom) führen [83]. Der Oncotype-Test generiert einen Score für das Rezidivrisiko als Grundlage zur Entscheidung über eine adjuvante Chemotherapie, da sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Hochrisikopatienten gezeigt hat, während Patienten im Niedrigrisikobereich bei fehlendem Einfluss der Chemotherapie auf die Überlebenschancen potentielle Nebenwirkungen erspart werden können [118].

4.8 Stellenwert des PET/CT in der Primärdiagnostik

Der Stellenwert einer PET/CT-Untersuchung als Grundlage zur Therapieentscheidung wird bisher noch diskutiert. Die aktuelle S3-Leitlinie erkennt den Nutzen der PET/CT-Untersuchung erstmalig als evidenzbasiert in der Hochrisikosituation an und bescheinigt ihr eine höhere Genauigkeit in der Detektion von Prostatakarzinometastasen als die Kombination aus Skelettszintigraphie und Computertomographie zusammen [1]. Sie wurde neu aufgenommen als Empfehlungsgrad 0 zur Ausbreitungsdiagnostik für das Kollektiv der

Hochrisikopatienten (Gleason-Score 8-10 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA \geq 20ng/ml). Ebenfalls wird sie bereits seit einigen Jahren zur genauen Lokalisation von Rezidiven empfohlen [24]. Die flächendeckende Durchführung der PET/CT in der Primärdiagnostik ist weiterhin (noch) kein Standard. Die fehlende Empfehlung zur PET/CT gesteuerten Diagnostik in der Primärsituation bis zum Jahr 2022 bedingt letztlich die Größe der Kohorte in dieser Serie (Einschluss der Patienten bis 2017).

In diesem Zusammenhang steht auch die Frage der möglichen Übertherapie im metastasierten Tumorstadium. Bei der Skelettszintigraphie ist die Schwelle zum Einsatz als Stagingmethode relativ niedrig (PSA $>$ 10 oder high risk), weil die Untersuchung im Vergleich zur PET/CT günstig sowie flächendeckend verfügbar ist und bei Positivität als Konsequenz die Änderung des Therapiekonzepts resultiert. Bei der PET-CT gibt es zusätzlich noch einen Zugewinn an Informationen zum Nodalstatus und der Tumorausdehnung innerhalb der Prostata sowie viszeraler Filiae.

Ziel einer akkuraten Diagnostik ist die korrekte stadienadaptierte Therapie, die Übertherapien vermeidet.

In der Auswertung der vorliegenden Behandlungsfälle zeigt sich in über 50% eine Diskrepanz zwischen dem PET/CT-Befund und der zuvor durchgeführten konventionellen Bildgebung im Sinne eines Upstagings mit Detektion von zusätzlichen Läsionen. Dies ist im Sinne einer höheren Sensitivität der PET-Computertomographie zu werten. Diese höhere Sensitivität der PET/CT (im Vergleich zu CT und als Vergleich zwischen Cholin-/PSMA-Tracer) und der Einfluss auf die Änderung der Therapie wurde in einer weiteren Studie in Tübingen untersucht. Schwenck et al. berichteten bei Prostatakrebspatienten über ein deutliches Upstaging durch die PSMA-PET/CT mit einem relevanten Einfluss auf die Behandlungsstrategie [119]. Bei 21 von 67 Patienten (31,3%) wurden in der PSMA-PET/CT zusätzliche Lymphknotenregionen detektiert, welche mit der Cholin-PET/CT nicht gefunden wurden. 39% aller befallenen Lymphknoten (181 von 468) waren ausschließlich im PSMA-PET/CT sichtbar und 36% (138 von 380) aller Knochenmetastasen. Die Detektionsrate des PSMA-PET/CT lag deutlich höher im Vergleich zur Cholin-PET/CT (absolut: nodal 23%, ossär 34%) [119]. Auch Shakespeare et al. berichten über eine maßgebliche Auswirkung auf die Entscheidungsfindung der Radioonkologen bezüglich einer gezielten Radiotherapie und somit vom Potential einer Verbesserung der Überlebenszeit [120]. Bei einem Kollektiv von 54 Patienten kam es nach Durchführung einer PSMA-PET/CT bei 29

Patienten (53,7%) zu einer Änderung in der Therapieentscheidung. 25 Patienten (46,3%) wiesen PSMA-positive Läsionen auf bei unauffälliger konventioneller Bildgebung. Eine entsprechende lokal-kontrollierende Therapie bei Oligometastasierung konnte demnach durch die PSMA-PET/CT 37% der Patienten angeboten werden, vor der Untersuchung waren lediglich 9,3% als oligometastasierte Patienten selektioniert worden [120].

Von Hardenberg [121] beschreibt die Rolle des PET/CT beim metastasierten Prostatakarzinom unter Bezugnahme auf die bisher größte durchgeführte Studie zu diesem Thema [122], welche dem PSMA-PET/CT eine deutliche bessere Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen im Vergleich zur Diagnostik mittels CT oder MRT ausweist (Sensitivität: 65,9% vs. 43,9%, Spezifität: 98,9% vs. 85,4%), sowie eine frühe Lokalisationsmöglichkeit von Rezidiven. Auch Udovicich et al. [123] beschreibt die Möglichkeit, Läsionen bereits früher und mit geringerer Größe erkennen zu können, jedoch gäbe es nur wenige Studien mit Fokus auf dem klinischen Zusatznutzen dieser Untersuchung in der Primärdiagnostik. Auch wird eine Überlegenheit von PSMA in der diagnostischen Genauigkeit und der Detektionsrate von Metastasen bei niedrigeren PSA-Werten im Vergleich zu Cholin festgestellt [124, 125], was in Einklang mit den entsprechenden Rezidivraten der vorliegenden Arbeit steht (kein Rezidiv nach PSMA-PET/CT). Jedoch kann hier ein Bias vorliegen, da die Nachbeobachtungszeit der PSMA-PET/CT-Patienten deutlich kürzer war und dieser Tracer erst seit dem Jahre 2014 verwendet wurde. Dementsprechend war die Fallzahl der Patienten mit einer PSMA-PET/CT auch vergleichsweise gering (n=10/48). Eine gewisse Anzahl von weniger als 10% aller Prostatakarzinome exprimieren allerdings kein PSMA [126]. Dieser Umstand kann zu Problemen mit falsch negativen Befunden führen.

Die Kosteneffizienz der PSMA-PET/CT wurde im Hinblick auf die Vermeidung einer falschen Behandlungsstrategie beschrieben [127, 128]. Auf Grundlage der CT-Bildgebung wurde bei 67% der Patienten mit kurativen Optionen ein falsch palliatives Konzept gewählt. Wobei hierunter auch Patienten gezählt wurden, die ein insuffizientes kuratives Behandlungsschema erhalten haben, was letztendlich zu einer palliativen Situation führte. Die Wahl der falschen Therapie führt gewöhnlich nicht zur Heilung, so dass Folgekosten durch eine dann notwendige palliative Therapie

verursacht werden. Als unabhängiges Maß für die Effizienz der PSMA-PET/CT bei der Detektion von Metastasen im Vergleich zu anderer Bildgebung wurde von Schwenck et al. [128] die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen berechnet, bei der die PSMA-PET/CT eine falsche Therapieentscheidung vermeidet (NNI=number needed to investigate). Die NNI lag für die Cholin-PET/CT bei 4 und für die CT bei 2 verglichen mit dem Goldstandard PSMA-PET/CT. Die korrekte Therapieentscheidung basierend auf den Ergebnissen der PSMA-PET/CT wurde als kosteneffektiv gewertet, solange die zusätzlich durch die PET anfallenden Kosten (im Vergleich zur CT) eine Summe von 3844€ nicht überschreiten [128].

Mit der PSMA-PET/CT kann potentiell eine Oligometastasierung frühzeitig erkannt werden, welches zu einem früheren Therapiebeginn mit gegebenenfalls verbesserter lokaler Kontrolle führen kann. Ob dies auch gleichbedeutend mit einer Heilung ist oder nur eine Folgetherapie zeitlich protrahiert (TWIST), kann noch nicht abgeschätzt werden.

4.9 Limitationen

Bei dieser Analyse handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung über einen längeren Zeitraum. Eine potentielle Verzerrung der Statistik kann durch die geringe Fallzahl bei kleinem Patientenkollektiv (n=48) bedingt sein. Dies erklärt sich jedoch aus der individuellen Indikation (keine Leitlinienempfehlung) für das PET/CT in der Primärsituation. Dies bedingt auch die Verwendung unterschiedlicher PET-Tracer (Cholin, PSMA und einmalig FDG) entsprechend des langen Untersuchungszeitraums (14 Jahre). Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird durch die etwas unterschiedliche Sensitivität und Spezifität der einzelnen Tracer ebenso beeinflusst. Bei der Auswertung der Knochenmetastasen konnte der untersuchte Parameter Volumen (GTV) nur teilweise aus den Daten extrahiert werden, was die Berechnung der Gesamttumorlast in dieser Situation limitiert.

Die retrospektiv gewonnenen Daten bedingen eine nicht lückenlose Nachsorge mit unterschiedlichen Intervallen in der Dokumentation der Ergebnisse oder bei der Erhebung der aufgetretenen Toxizitäten. Der fehlende Konsens hinsichtlich der Definition einer Oligometastasierung erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse und Endpunkte mit anderen Studien. Lymphknoten-Oligometastasierung war in dieser Untersuchung vorherrschend und ist mit einer besseren Prognose als die ossäre Oligometastasierung beim Prostatakarzinom verbunden.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurde das Therapieergebnis bei nodal und ossär oligometastasierten Prostatakarzinompatienten nach PET/CT-geführter IMRT aller Läsionen untersucht. Es wurden Überlebensraten, Toxizitäten und mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben untersucht.

Eingeschlossen wurden insgesamt 48 Patienten im UICC Stadium IV, die eine Dosisescalation der Prostata bis 78Gy mit größtenteils neo-/adjuvanter Hormontherapie erhalten haben. Eine operative oder anderweitige Vortherapie des Prostatakarzinoms war ein Ausschlusskriterium. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS.

Die Patienten hatten ein medianes Alter von 70 Jahren, einen medianen PSA-Wert von 15,35 ng/ml zum Zeitpunkt des PET/CTs und in mehr als 50% der Fälle einen Gleason-Wert ≥ 8 . Der durchschnittliche Nachsorgezeitraum betrug 53,4 Monate.

Die Rezidivraten nach metastasengerichteter Therapie waren niedrig mit biochemischer Kontrolle nach fünf Jahren von 77,7% (Phoenix) und 81,5% (ASTRO). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben erreichte 67%.

Das hohe prostatakrebspezifische sowie metastasenfreie Überleben (80,5% und 71,2%) spricht für die hohe Effektivität der durchgeführten metastasengerichteten Therapie bei gleichzeitig niedriger Rate an höhergradigen Nebenwirkungen. Die biochemische Kontrollrate lag bis zu 17% oberhalb vergleichbarer Studien mit prognostisch günstigerer Ausgangssituation (NOM0-Stadium). Mit der Durchführung einer PET/CT konnten zusätzlich in 60% der Fälle Metastasen detektiert werden, sodass diese Untersuchung in dieser Serie in der Primärdiagnostik wichtige Informationen für die korrekte Tumorklassifikation und individuelle Therapiewahl generierte.

Es traten bei 14 von 48 Patienten (29,1%) Rezidive auf. Von den Rezidivpatienten entwickelten 79% Knochenmetastasen. Der initiale PSA-Wert lag bei Patienten mit Rezidiv nach metastasengerichteter Therapie im Median niedriger als bei Patienten ohne Rezidiv. Der PSA-Wert zum Zeitpunkt der PET/CT war niedriger, die gemessene Time to Nadir und das GTV der befallenen Lymphknoten waren höher, ebenso die Bestrahlungsdosis der Lymphknoten. Der posttherapeutische PSA-Nadir lag mit einer

Spanne von 0,1 bis 5,2 ng/ml deutlich oberhalb der Werte des kontrollierten Patientenkollektivs (34/48). Bei Rezidivpatienten führte die signifikant höhere Dosis an den behandelten Lymphknoten nicht zu einer Verbesserung der genannten Endpunkte (PCSS, DMFS und bRFS). Dies ist gegebenenfalls auf eine generell erhöhte Tumorlast – indirekt messbar an der Größe der Lymphknotenmetastasen - zurückzuführen.

Des Weiteren wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Akuttoxizitäten und der Höhe der Bestrahlungsdosis detektiert. Die Rate an höhergradigen Spättoxizitäten \geq G3 war moderat (gastrointestinal 4,2% und urogenital 2,1%). Das Nichterreichen eines Nadirs von $<0,2$ ng/ml zeigte sich als signifikanter Risikofaktor bezüglich des prostatakrebspezifischen, biochemisch-rezidivfreien und metastasenfremen Überlebens, womit dieser Endpunkt auch in diesem klinischen Szenario seine Bedeutung hat. Ein steigendes GTV der Lymphknoten erwies sich prognostisch als ungünstig. Hinsichtlich der verwendeten PET-Tracer - Cholin und PSMA - waren die Überlebensraten der Patienten vergleichbar, jedoch blieben alle mittels PSMA-PET/CT diagnostizierten Patienten bei kürzerer Nachbeobachtungszeit rezidivfrei.

Die onkologisch - im Vergleich zu anderen Publikationen - vielversprechenden Ergebnisse bei niedriger Toxizität rechtfertigen den individuellen Einsatz der PET/CT-geführten Therapie aller Manifestationen in dieser Patientengruppe, wenn auch die Daten keine Aussage zur Lebensqualität der Patienten zulassen. Für die abschließende Wertung dieser neuartigen Behandlungsform müssen Langzeitergebnisse - auch im Hinblick auf das potentiell kurative Potential - aus kontrolliert randomisierten Studien noch abgewartet werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Onkologie, L., *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 6.0, AWMF-Registernummer: 043/022OL*. 2021.
2. Brierley, J.D., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*. 2017: John Wiley & Sons.
3. Müller, A.-C. and T. Hölscher, *Stellenwert der Fraktionierung, Strahlenart und Wahl der Zielvolumenkonzepte bei der perkutanen Radiotherapie*. *Der Onkologe*, 2015. **21**(9): p. 815-824.
4. D'Amico, A., et al., *Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer*. *The Journal of Urology*, 1999. **161**(4): p. 1393-1393.
5. Mohler, J.L., et al., *Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2019. **17**(5): p. 479-505.
6. Epstein, J., 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*. *The American journal of surgical pathology*, 2016. **40**(2): p. 244-252.
7. Mottet, N., R. Van den Bergh, and E. Briers, *EAU Guidelines: Prostate Cancer 2019*. *EUROPEAN UROLOGY*, 2019. **76**: p. 868-873.
8. Hellman, S. and R.R. Weichselbaum, *Oligometastases*. *Journal of Clinical Oncology*, 1995. **13**(1): p. 8-10.
9. Milano, M.T., et al., *Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2012. **83**(3): p. 878-886.
10. Singh, D., et al., *Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases?* *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2004. **58**(1): p. 3-10.
11. Jereczek-Fossa, B.A., et al., *Salvage stereotactic body radiotherapy for isolated lymph node recurrent prostate cancer: single institution series of 94 consecutive patients and 124 lymph nodes*. *Clinical genitourinary cancer*, 2017. **15**(4): p. e623-e632.
12. Ost, P., et al., *Pattern of progression after stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer nodal recurrences*. *Clinical Oncology*, 2016. **28**(9): p. e115-e120.
13. Decaestecker, K., et al., *Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence*. *Radiation oncology*, 2014. **9**(1): p. 135.
14. Battaglia, A., et al., *Novel insights into the management of oligometastatic prostate cancer: a comprehensive review*. *European urology oncology*, 2019. **2**(2): p. 174-188.
15. Parker, C.C., et al., *Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial*. *The Lancet*, 2018. **392**(10162): p. 2353-2366.
16. Fizazi, K., et al., *Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **377**(4): p. 352-360.

17. Palacios-Eito, A., et al., *Oligometastases in prostate cancer: Ablative treatment*. World journal of clinical oncology, 2019. **10**(2): p. 38.
18. Onkologie, L., *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, AWMF Registernummer: 043/022OL*. 2018.
19. Scharl, S., et al., *Die Therapie des primär oligometastasierten Prostatakarzinoms*. Der Urologe, 2021: p. 1-6.
20. Ost, P., et al., *Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence (STOMP): Five-year results of a randomized phase II trial*. 2020, American Society of Clinical Oncology.
21. Phillips, R., et al., *Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: the ORIOLE phase 2 randomized clinical trial*. JAMA oncology, 2020. **6**(5): p. 650-659.
22. Kaatsch, P., et al., *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 2019.
23. Bertz, J., et al., *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland*. 2010.
24. Deutsche Krebsgesellschaft, A., *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, AWMF Registernummer: 043/022OL*. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)(<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>(abgerufen am: 20.08. 2018)), 2018.
25. Schicha, H. and O. Schober, *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. 2013: Schattauer Verlag. Seite 97.
26. Sökeland, J., *Taschenlehrbuch Urologie, Auflage 14*. 2008: Georg Thieme Verlag. Seite 74.
27. Sökeland, J. and C.-E. Alken, *Taschenlehrbuch Urologie, Auflage 14*. 2008: Thieme Verlag. Seite 74.
28. Hara, T., A. Bansal, and T.R. DeGrado, *Choline transporter as a novel target for molecular imaging of cancer*. Molecular imaging, 2006. **5**(4): p. 7290.2006. 00032.
29. Zengerling, F., et al., *Diagnostische Wertigkeit der Cholin-PET/CT bei Patienten mit Prostatakarzinom*. TumorDiagnostik & Therapie, 2012. **33**(07): p. 423-428.
30. Knorr, K., et al., *PET-CT/-MRT der Prostata*. Der Radiologe, 2017. **57**(8): p. 631-636.
31. Picchio, M., et al., *The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer*. European urology, 2011. **59**(1): p. 51-60.
32. Basha, M.A.A., et al., *⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in newly diagnosed prostate cancer: diagnostic sensitivity and interobserver agreement*. Abdominal Radiology, 2019. **44**(7): p. 2545-2556.
33. Perera, M., 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.
34. Hofman, M.S., et al., *Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study*. The Lancet, 2020. **395**(10231): p. 1208-1216.

35. De Bleser, E., P.T. Tran, and P. Ost, *Radiotherapy as metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer*. *Current opinion in urology*, 2017. **27**(6): p. 587-595.
36. James, N.D., et al., *Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial*. *JAMA Oncology*, 2016. **2**(3): p. 348-357.
37. Kyriakopoulos, C.E., et al., *Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial*. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. **36**(11): p. 1080.
38. Lin, C.C., et al., *Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2015. **107**(7): p. djv119.
39. Rusthoven, C.G., et al., *Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer*. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. **34**(24): p. 2835-2842.
40. Schick, U., 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.
41. Goldner, G. and R. Pötter, *Radiotherapy in Lymph Node-Positive Prostate Cancer Patients—A Potential Cure?*, in *Controversies in the Treatment of Prostate Cancer*. 2008, Karger Publishers. p. 68-76.
42. Al-Mamgani, A., et al., *Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2008. **72**(4): p. 980-988.
43. Dearnaley, D.P., et al., *Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial*. *The lancet oncology*, 2007. **8**(6): p. 475-487.
44. Zelefsky, M.J., et al., *Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases—free survival outcomes*. *European urology*, 2011. **60**(6): p. 1133-1139.
45. Bolla, M., et al., *External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study*. *The lancet oncology*, 2010. **11**(11): p. 1066-1073.
46. Roach III, M., 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*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2006. **65**(4): p. 965-974.
47. Müller, R.-P., et al., *Common toxicity criteria (ctc): dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie*. *Dtsch Arztebl Int*, 1999. **96**: p. 489.
48. Kimura, T., et al., *Prognostic impact of young age on stage IV prostate cancer treated with primary androgen deprivation therapy*. *International Journal of Urology*, 2014. **21**(6): p. 578-583.
49. Briganti, A., 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*. *European urology*, 2009. **55**(2): p. 261-270.
50. Erdmann, F., et al., *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. 2021.

51. Oerther, B., et al., *Predicting Biochemical Failure in Irradiated Patients With Prostate Cancer by Tumour Volume Measured by Multiparametric MRI. in vivo*, 2020. **34**(6): p. 3473-3481.
52. Warde, P., et al., *Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial*. *The Lancet*, 2011. **378**(9809): p. 2104-2111.
53. Rasing, M.J., et al., *Recurrence characteristics after focal salvage HDR brachytherapy in prostate cancer*. *Radiotherapy and Oncology*, 2023. **180**: p. 109495.
54. Denham, J.W., et al., *Why are pretreatment prostate-specific antigen levels and biochemical recurrence poor predictors of prostate cancer survival?* *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2009. **115**(19): p. 4477-4487.
55. Kupelian, P.A. *13. Are Pretreatment PSA Levels Predictive of Overall Survival after Prostatectomy or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer?* in *The Cancer Journal*. 2003. LWW.
56. Kupelian, P.A., et al., *Factors affecting recurrence rates after prostatectomy or radiotherapy in localized prostate carcinoma patients with biopsy Gleason score 8 or above*. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2002. **95**(11): p. 2302-2307.
57. Abramowitz, M.C., et al., *The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer*. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2008. **112**(1): p. 55-60.
58. Stephenson, A.J., *Is the Phoenix definition superior to ASTRO for predicting clinical outcomes in prostate cancer?* *Nature Clinical Practice Urology*, 2008. **5**(7): p. 356-357.
59. Horwitz, E.M., et al., *Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis*. *The Journal of urology*, 2005. **173**(3): p. 797-802.
60. Pommier, P., et al., *Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01*. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. **25**(34): p. 5366-5373.
61. Adkison, J.B., et al., *Phase I trial of pelvic nodal dose escalation with hypofractionated IMRT for high-risk prostate cancer*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2012. **82**(1): p. 184-190.
62. Muller, A.C., et al., *Toxicity and outcome of pelvic IMRT for node-positive prostate cancer*. *Strahlenther Onkol*, 2012. **188**(11): p. 982-9.
63. Murthy, V., et al., *Prostate-only versus whole-pelvic radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer (POP-RT): outcomes from phase III randomized controlled trial*. *Journal of Clinical Oncology*, 2021. **39**(11): p. 1234-1242.
64. Tward, J.D., K.E. Kokeny, and D.C. Shrieve, *Radiation therapy for clinically node-positive prostate adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival*. *Practical radiation oncology*, 2013. **3**(3): p. 234-240.
65. James, N.D., et al., *Failure-free survival and radiotherapy in patients with newly diagnosed nonmetastatic prostate cancer: data from patients in the control arm of the STAMPEDE trial*. *JAMA oncology*, 2016. **2**(3): p. 348-357.

66. Krausewitz, P., M. Ritter, and M. Essler, *Diagnostik und Stadieneinteilung beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom*. Die Urologie, 2023. **62**(4): p. 347-353.
67. Francini, E., et al., *Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC)*. The Prostate, 2018. **78**(12): p. 889-895.
68. Rogowski, P., et al., *Radiotherapy in oligometastatic prostate cancer—a pattern of care survey among members of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO)*. Strahlentherapie und Onkologie, 2022. **198**(8): p. 727-734.
69. Reverberi, C., et al., *Local and metastatic curative radiotherapy in patients with de novo oligometastatic prostate cancer*. Scientific Reports, 2020. **10**(1): p. 17471.
70. Zelefsky, M.J., et al., *Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2008. **71**(4): p. 1028-1033.
71. Stoyanova, R., et al., *The impact of dose-escalated radiotherapy plus androgen deprivation for prostate cancer using 2 linked nomograms*. Cancer, 2013. **119**(5): p. 1080-1088.
72. Kerkmeijer, L.G., et al., *Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: Results from the FLAME randomized phase III trial*. Journal of Clinical Oncology, 2021. **39**(7): p. 787-796.
73. Pasalic, D., et al., *Dose escalation for prostate adenocarcinoma: a long-term update on the outcomes of a phase 3, single institution randomized clinical trial*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2019. **104**(4): p. 790-797.
74. Zelefsky, M.J., et al., *Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer*. The Journal of urology, 2008. **179**(4): p. 1368-1373.
75. Viani, G.A., E.J. Stefano, and S.L. Afonso, *Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2009. **74**(5): p. 1405-1418.
76. Monninkhof, E.M., et al., *Standard whole prostate gland radiotherapy with and without lesion boost in prostate cancer: Toxicity in the FLAME randomized controlled trial*. Radiotherapy and Oncology, 2018. **127**(1): p. 74-80.
77. Michalski, J.M., et al., *Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: the NRG oncology RTOG 0126 randomized clinical trial*. JAMA oncology, 2018. **4**(6): p. e180039-e180039.
78. Laughlin, B.S., et al., *Long-term outcomes of prostate intensity-modulated radiation therapy incorporating a simultaneous intra-prostatic MRI-directed boost*. Frontiers in Oncology, 2022. **12**: p. 921465.
79. Schild, M.H., et al., *A prospective trial of intensity modulated radiation therapy (IMRT) incorporating a simultaneous integrated boost for prostate cancer: long-term outcomes compared with standard image guided IMRT*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2017. **97**(5): p. 1021-1025.

80. Deutsch, I., et al., *Comparison of PSA relapse-free survival in patients treated with ultra-high-dose IMRT versus combination HDR brachytherapy and IMRT*. Brachytherapy, 2010. **9**(4): p. 313-318.
81. Kent, A.R., B. Matheson, and J.L. Millar, *Improved survival for patients with prostate cancer receiving high-dose-rate brachytherapy boost to EBRT compared with EBRT alone*. Brachytherapy, 2019. **18**(3): p. 313-321.
82. Zaorsky, N.G., et al., *High dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: a systematic review*. Cancer treatment reviews, 2014. **40**(3): p. 414-425.
83. Spohn, S.K., et al., *Genomic classifiers in personalized prostate cancer radiotherapy approaches—a systematic review and future perspectives based on international consensus*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2022.
84. Peng, B., C. Yang, and J. He, *Radiotherapy cannot prolong overall survival of young prostate cancer patients with bone metastases*. J Transl Med, 2016. **14**: p. 102.
85. Palma, D.A., et al., *Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial*. The Lancet, 2019. **393**(10185): p. 2051-2058.
86. Palma, D.A., et al., *Stereotactic ablative radiotherapy for comprehensive treatment of oligometastatic tumors (SABR-COMET): study protocol for a randomized phase II trial*. BMC cancer, 2012. **12**(1): p. 1-8.
87. Hölscher, T., 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, 2022. **14**(9): p. 2073.
88. Hölscher, T., et al., *OLI-P: Toxicity and efficacy of local ablative radiotherapy in PSMA-PET staged, oligometastatic prostate cancer—A phase II trial*. 2021, American Society of Clinical Oncology.
89. Hölscher, T., 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*. European urology oncology, 2022. **5**(1): p. 44-51.
90. Zelefsky, M., et al., *Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1998. **41**(3): p. 491-500.
91. Koontz, B.F., et al., *A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer*. European urology, 2015. **68**(4): p. 683-691.
92. Al-Mamgani, A., et al., *Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2009. **73**(3): p. 685-691.
93. Arcangeli, S., et al., *Analysis of toxicity in patients with high risk prostate cancer treated with intensity-modulated pelvic radiation therapy and simultaneous integrated dose escalation to prostate area*. Radiotherapy and Oncology, 2007. **84**(2): p. 148-155.
94. Dearnaley, D.P., et al., *Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial*. The lancet oncology, 2014. **15**(4): p. 464-473.

95. Bayley, A., et al., *Clinical application of high-dose, image-guided intensity-modulated radiotherapy in high-risk prostate cancer*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2010. **77**(2): p. 477-483.
96. Huynh, L.M., et al., *Survival Outcomes After Radiotherapy for the Treatment of Synchronous Oligometastatic Prostate Cancer*. JAMA Network Open, 2022. **5**(10): p. e2235345-e2235345.
97. Beckendorf, V., et al., *70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2011. **80**(4): p. 1056-1063.
98. Storey, M.R., et al., *Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2000. **48**(3): p. 635-642.
99. Berry, W.R., et al., *Prognostic factors in metastatic and hormonally unresponsive carcinoma of the prostate*. Cancer, 1979. **44**(2): p. 763-775.
100. Humphrey, P.A., *Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate*. Modern pathology, 2004. **17**(3): p. 292-306.
101. Ost, P., et al., *Prognostic factors influencing prostate cancer-specific survival in non-castrate patients with metastatic prostate cancer*. The Prostate, 2014. **74**(3): p. 297-305.
102. Matzkin, H., P. Perito, and M. Soloway, *Prognostic factors in metastatic prostate cancer*. Cancer, 1993. **72**(S12): p. 3788-3792.
103. Zelefsky, M.J., et al., *Predictors of improved outcome for patients with localized prostate cancer treated with neoadjuvant androgen ablation therapy and three-dimensional conformal radiotherapy*. Journal of Clinical Oncology, 1998. **16**(10): p. 3380-3385.
104. Sheth, N., et al., *Association of nadir prostate-specific antigen > 0.5 ng/mL after dose-escalated external beam radiation with prostate cancer-specific endpoints*. Cureus, 2018. **10**(6).
105. Klautke, G., *Dosiseskalation beim Prostatakarzinom: Standarddosis versus Dosiseskalation mit simultan integriertem Boost auf die intraprostatische Tumorformation: Ergebnisse der FLAME-Studie*. 2022, Springer.
106. Dearnaley, D., et al., *Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial*. The Lancet Oncology, 2016. **17**(8): p. 1047-1060.
107. Lee, W.R., et al., *Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2016. **34**(20): p. 2325.
108. Pollack, A., et al., *Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2013. **31**(31): p. 3860.
109. Ristau, J., et al. *SMILE: Stereotaktische MRT-geführte Radiotherapie von lokal begrenzten Prostatakarzinomen*. in *Forum*. 2023. Springer.
110. Incrocci, L., et al., *Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2016. **17**(8): p. 1061-1069.
111. Langbein, T. and M. Eiber, *Einsatz von PSMA-PET/CT beim Prostatakarzinom*. Der Nuklearmediziner, 2020. **43**(04): p. 289-302.
112. Walacides, D., 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.* Strahlentherapie und Onkologie, 2019: p. 1-10.
113. Roach, M., et al., *Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial.* The lancet oncology, 2018. **19**(11): p. 1504-1515.
 114. Dal Pra, A., et al., *Validation of the Decipher genomic classifier in patients receiving salvage radiotherapy without hormone therapy after radical prostatectomy—an ancillary study of the SAKK 09/10 randomized clinical trial.* Annals of oncology, 2022. **33**(9): p. 950-958.
 115. Berlin, A., et al., *Genomic classifier for guiding treatment of intermediate-risk prostate cancers to dose-escalated image guided radiation therapy without hormone therapy.* International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2019. **103**(1): p. 84-91.
 116. Nguyen, P.L., et al., *Ability of a genomic classifier to predict metastasis and prostate cancer-specific mortality after radiation or surgery based on needle biopsy specimens.* European urology, 2017. **72**(5): p. 845-852.
 117. Deek, M.P., et al., *Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials.* Journal of Clinical Oncology, 2022. **40**(29): p. 3377-3382.
 118. McVeigh, T.P. and M.J. Kerin, *Clinical use of the Oncotype DX genomic test to guide treatment decisions for patients with invasive breast cancer.* Breast Cancer: Targets and Therapy, 2017: p. 393-400.
 119. Schwenck, J., et al., *Comparison of 68 Ga-labelled PSMA-11 and 11 C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2017. **44**(1): p. 92-101.
 120. Shakespeare, T.P., *Effect of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography on the decision-making of radiation oncologists.* Radiation Oncology, 2015. **10**(1): p. 233.
 121. von Hardenberg, J., et al., *[The role of PSMA PET-CT in patients with metastatic prostate cancer].* Radiologe, 2018. **58**(3): p. 226-232.
 122. Maurer, T., et al., *Diagnostic efficacy of 68gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer.* The Journal of urology, 2016. **195**(5): p. 1436-1443.
 123. Udovicich, C., et al., *(68)Ga-prostate-specific membrane antigen-positron emission tomography/computed tomography in advanced prostate cancer: Current state and future trends.* Prostate Int, 2017. **5**(4): p. 125-129.
 124. Afshar-Oromieh, A., 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.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2014. **41**(1): p. 11-20.
 125. Morigi, J.J., 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.* Journal of nuclear medicine, 2015. **56**(8): p. 1185-1190.
 126. Mannweiler, S., et al., *Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis.* Pathology & Oncology Research, 2009. **15**(2): p. 167-172.

127. Schwenck, J., et al., *Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on treatment in patients with recurrent prostate cancer: comparison with 11C-choline PET and diagnostic CT*. *Nuklearmedizin*, 2019. **58**(02): p. P22.
128. Schwenck, J., et al., *Intention-to-Treat Analysis of 68Ga-PSMA and 11C-Choline PET/CT Versus CT for Prostate Cancer Recurrence After Surgery*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2019. **60**(10): p. 1359-1365.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Radioonkologie an der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Professor Dr. med. Arndt-Christian Müller durchgeführt.

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

Die Datenerhebung sowie Datenauswertung erfolgten durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich nach Beratung durch Frau Lina Maria Serna Higueta und Herrn Dr. Dipl.-Psych. Johann Jacoby vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie und mit Betreuung durch Prof. Dr. med. Arndt-Christian Müller.

Die Literaturrecherche wurde eigenständig von mir durchgeführt.

Korrekturen erfolgten durch Herrn Prof. Arndt-Christian Müller und Frau Dr. med. Jolanta Marzec.

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

Tübingen, den 31.10.2023

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen, die zur Fertigstellung der vorliegenden Arbeit beigetragen haben, herzlichst bedanken.

Mein besonderer Dank gilt hierbei Herrn Prof. Dr. Arndt-Christian Müller für die Bereitstellung des Themas, die freundliche Betreuung und langjährige Zusammenarbeit sowie die konstruktiven Verbesserungsvorschläge.

Ebenso möchte ich mich herzlich bei Frau Dr. Jolanta Marzec für die Unterstützung in der Durchführung meiner Promotionsarbeit bedanken.

Danken möchte ich auch Frau Lina Maria Serna-Higueta und Herrn Dr. Johann Jacoby vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie Tübingen für die hilfreiche statistische Beratung.

Vor allem aber gilt mein Dank meinen Eltern Stefanie und Uwe Rebmann, die mir in allen Belangen des Lebens immer zur Seite standen und mich auf meinem Weg begleitet haben. Ohne ihre Unterstützung wäre mir die Fertigstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen. Zudem möchte ich auch meiner Schwester, Lara Rebmann-Meinzer für ihr Interesse an meiner Arbeit, ihre aufbauenden Worte und ihr positives Wesen von Herzen danken.

Zum Schluss soll mein Dank auch Vera für die Hilfestellung bei der Formatierung und vor allem Jessica für ihren Zuspruch und die Begleitung aller Phasen meiner Doktorarbeit gelten. Danke für eure Freundschaft.