

**Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Michael Flentje

Evaluierung der Rezidivbestrahlung des Prostatakarzinoms

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Leonie Constanze Zehner
aus Ebertshausen**

Würzburg, August 2023

Referentenblatt

Referent: PD Dr. med. Bülent Polat

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Kübler

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2024

Die Promovendin ist Zahnärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Das Prostatakarzinom</i>	<i>1</i>
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Risikofaktoren.....	1
1.2	<i>Diagnostik.....</i>	<i>2</i>
1.2.1	Prostata-spezifisches Antigen.....	2
1.2.2	Digital-rektale Untersuchung.....	4
1.2.3	Bildgebende Untersuchung	4
1.2.4	Biopsie	5
1.2.5	TNM-Klassifikation.....	6
1.2.6	Gleason-Score.....	7
1.2.7	Risikoklassifizierung nach D'Amico.....	8
1.3	<i>Therapie des Prostatakarzinoms</i>	<i>8</i>
1.3.1	Therapiekonzepte	8
1.3.2	Operative Therapie.....	9
1.3.3	Strahlentherapie.....	10
1.3.4	Hormontherapie	13
1.4	<i>Ziel der Arbeit</i>	<i>14</i>
2	Material und Methoden	15
2.1	<i>Patientenkollektiv und -charakteristika.....</i>	<i>15</i>
2.2	<i>Methoden.....</i>	<i>16</i>
2.3	<i>Statistik.....</i>	<i>20</i>
3	Ergebnisse	21
3.1	<i>Patienten- und Tumorcharakteristika</i>	<i>21</i>
3.1.1	Gesamtkollektiv	21
3.1.2	Gruppe 1: Biochemische Rezidive	24
3.1.3	Gruppe 2: Nodale Rezidive	24
3.1.4	Gruppe 3: Makroskopische Lokalrezidive.....	24
3.2	<i>Therapiecharakteristika.....</i>	<i>26</i>
3.2.1	Gesamtkollektiv	26
3.2.2	Gruppe 1: Biochemische Rezidive	27

3.2.3	Gruppe 2: Nodale Rezidive	28
3.2.4	Gruppe 3: Makroskopische Lokalrezidive.....	29
3.3	<i>Therapieergebnisse im Gesamtkollektiv</i>	31
3.3.1	Therapieansprechen und onkologische Ergebnisse	31
3.3.2	Toxizitäten	47
3.4	<i>Therapieergebnisse in Gruppe 1 (biochemische Rezidive)</i>	58
3.4.1	Therapieansprechen und onkologische Ergebnisse	58
3.4.1	Toxizitäten	64
3.5	<i>Therapieergebnisse in Gruppe 2 (Lymphknotenrezidive)</i>	66
3.5.1	Therapieansprechen und onkologische Ergebnisse	66
3.5.1	Toxizitäten	74
3.6	<i>Therapieergebnisse in Gruppe 3</i>	76
3.6.1	Therapieansprechen und onkologisches Outcome	76
3.6.1	Toxizitäten	82
4	Diskussion	85
4.1	<i>Gesamtkollektiv</i>	85
4.1.1	Therapieansprechen	85
4.1.2	Toxizitäten	90
4.2	<i>Gruppe 1: Biochemische Rezidive</i>	94
4.2.1	Therapieansprechen	94
4.2.2	Toxizitäten	97
4.3	<i>Gruppe 2: Nodale Rezidive</i>	97
4.3.1	Therapieansprechen	97
4.3.1	Toxizitäten	99
4.4	<i>Gruppe 3: Makroskopische Lokalrezidive</i>	100
4.4.1	Therapieansprechen	100
4.4.1	Toxizitäten	101
4.5	<i>Vergleich der Therapiegruppen</i>	102
4.6	<i>Einschränkungen der Studie</i>	108
5	Zusammenfassung	110
6	Literaturverzeichnis	113

7	Anhang	123
----------	---------------------	------------

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation.....	6
Tabelle 2: Risiko nach D'Amico.....	8
Tabelle 3: Übersicht über das Patientenkollektiv.....	21
Tabelle 4: Übersicht über Patienten- und Tumorcharakteristika.....	25
Tabelle 5 Verteilung der Patienten mit/ohne ADT auf die Risikofaktoren PSA vor sRT, Gleason-Gruppe, Risiko nach D'Amico in Gruppe 1.....	28
Tabelle 6: Verteilung der Patienten mit/ohne ADT auf die Risikofaktoren PSA vor sRT, Gleason-Gruppe, Risiko nach D'Amico in Gruppe 2.....	29
Tabelle 7: Verteilung der Patienten mit/ohne ADT auf die Risikofaktoren PSA vor sRT, Gleason-Gruppe, Risiko nach D'Amico in Gruppe 3.....	30
Tabelle 8: Übersicht über die Therapiecharakteristika.....	30
Tabelle 9: Zusammenfassung PSA-Nadir.....	32
Tabelle 10: Zusammenfassung sADT.....	32
Tabelle 11: Einfluss auf das Auftreten eines PSA-Rezidivs von Nadir + 0,5 ng/ml.....	35
Tabelle 12: Einfluss auf das Auftreten eines PSA-Rezidivs von 2 ng/ml.....	38
Tabelle 13: Zusammenfassung der Einflüsse auf Fernmetastasen.....	40
Tabelle 14: Zusammenfassung der Einflüsse auf das Gesamtüberleben.....	44
<i>Tabelle 15: Zusammenfassung Therapieergebnisse.....</i>	<i>46</i>
Tabelle 16: Zusammenfassung über signifikante Unterschiede der GI-/GU-Toxizitäten.....	55
Tabelle 17: Einflüsse auf ein biochemisches Rezidiv (Nadir + 0,5 ng/ml) in Gruppe 1.....	61
Tabelle 18: Einflüsse auf ein biochemische Rezidiv (2 ng/ml) in Gruppe 1.....	62
Tabelle 19: Einflüsse auf die Fernmetastasierung in Gruppe 1.....	63
Tabelle 20: Einflüsse auf das Gesamtüberleben in Gruppe 1.....	64
Tabelle 21: Einflüsse auf ein biochemisches Rezidiv (Nadir + 0,5 ng/ml) in Gruppe 2.....	71
Tabelle 22: Einflüsse auf ein biochemisches Rezidiv (2 ng/ml) in Gruppe 2....	72
Tabelle 23: Einflüsse auf die Fernmetastasierung in Gruppe 2.....	73
Tabelle 24: Einflüsse auf das Gesamtüberleben in Gruppe 2.....	74

Tabelle 25: Einflüsse auf ein biochemisches Rezidiv (0,5 ng/ml) in Gruppe 3 .	79
Tabelle 26: Einflüsse auf ein biochemisches Rezidiv (2 ng/ml) in Gruppe 3	80
Tabelle 27: Einflüsse auf die Fernmetastasierung in Gruppe 3	81
Tabelle 28: Einflüsse auf das Gesamtüberleben in Gruppe 3	82
Tabelle 29: Übersicht über Studien zum biochemisch progressionsfreien Überleben.....	104
Tabelle 30: Übersicht über Studien zum fernmetastasenfreien Überleben	105
Tabelle 31: Übersicht über Studien zum Gesamtüberleben	105
Tabelle 32: Vergleich der akuten Toxizitäten nach CTCAE mit der Literatur..	106
Tabelle 33: Vergleich der chronischen Toxizitäten nach CTCAE mit der Literatur	107

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der T-Stadien in den Therapiegruppen.....	23
Abbildung 2: Verteilung der N-Stadien in den Therapiegruppen	23
Abbildung 3: Biochemisch progressionsfreies Überleben (PSA-Rezidiv Nadir + 0,5 ng/ml)	33
Abbildung 4: Einfluss des PSA-Werts auf das biochemisch progressionsfreie Überleben (PSA-Rezidiv Nadir + 0,5 ng/ml)	34
Abbildung 5: Biochemisch progressionsfreies Überleben (PSA-Rezidiv 2ng/ml)	36
Abbildung 6: Einfluss des PSA-Werts auf das biochemisch progressionsfreie Überleben (PSA-Rezidiv 2 ng/ml).....	37
Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben (Fernmetastasen)	39
Abbildung 8: Einfluss des PSA-Werts auf das Auftreten von Fernmetastasen. .	41
Abbildung 9: Gesamtüberleben der Therapiegruppen.....	42
Abbildung 10: Einfluss des PSA-Werts auf das Gesamtüberleben	43
Abbildung 11: Klinisches progressionsfreies Überleben.....	45
Abbildung 12: Zusammenfassung der prätherapeutischen GI-/GU-Toxizitäten	48
Abbildung 13: Prätherapeutische maximale Toxizitäten im Detail (Gesamtkollektiv).....	49
Abbildung 14: Zusammenfassung der akuten GI- und GU-Toxizitäten	50
Abbildung 15: Akute Toxizitäten im Detail (Gesamtkollektiv).....	51
Abbildung 16: Zusammenfassung der chronischen GI-/GU-Toxizitäten.....	52
Abbildung 17: Chronische Toxizitäten >5 Jahre im Detail (Gesamtkollektiv)...	54
Abbildung 18: GI-Toxizitäten im Verlauf (Gesamtkollektiv)	56
Abbildung 19: GU-Toxizitäten im Verlauf (Gesamtkollektiv).....	57
Abbildung 20: Einfluss des PSA-Werts auf das biochemisch progressionsfreie Überleben (PSA-Rezidiv Nadir + 0,5 ng/ml) in Gruppe 1	59
Abbildung 21: Einfluss einer ADT auf das progressionsfreie Überleben hinsichtlich Fernmetastasen in Gruppe 1	60
Abbildung 22: GI-Toxizitäten im Verlauf (Gruppe 1).....	65
Abbildung 23: Verlauf der GU-Toxizitäten (Gruppe 1).....	66

Abbildung 24: Einflusseiner ADT in Gruppe 2 auf das biochemisch progressionsfreie Überleben (PSA-Rezidiv 0,5 ng/ml)	67
Abbildung 25: Einfluss der Anzahl befallener LK auf die Fernmetastasierung .	69
Abbildung 26: Einfluss der Anzahl befallener LK in Gruppe 2 auf das Gesamtüberleben.....	70
Abbildung 27: Darstellung der GI-Toxizitäten im Verlauf (Gruppe 2).....	75
Abbildung 28: Verlauf der GU-Toxizitäten (Gruppe 2).....	76
Abbildung 29: Unterschied des biochemisch progressionsfreien Überlebens zwischen Gruppe 3a und 3b.....	77
Abbildung 30: GI-Toxizitäten im Verlauf (Gruppe 3).....	83
Abbildung 31: GU-Toxizitäten im Verlauf (Gruppe 3)	84

Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT:	dreidimensional konformale Strahlentherapie
ADT:	Androgendeprivationstherapie
aRT:	adjuvante Radiotherapie
BCR:	biochemisches Rezidiv
BPH:	Benigne Prostatahyperplasie
CT:	Computertomographie
DRU:	Digital rektale Untersuchung
GD:	Gesamtdosis
GI:	gastrointestinal
GU:	genitourethral
Gy:	Gray
HDR:	High-Risk-Dose-Brachytherapie
IGRT:	bildgestützte Strahlentherapie
IMRT:	intensitätsmodulierte Radiotherapie
iPSA:	initiales PSA
LAW:	Lymphabflusswege
LDR:	Low-Risk-Dose-Brachytherapie
MR:	Magnetresonanz
MRT:	Magnetresonanztomographie
mpMRT:	multiparametrische Magnetresonanztomographie
NW:	Nebenwirkungen
PCa:	Prostatakarzinom
PET:	Positronenemissionstomographie
Prät.:	prätherapeutisch
PSA:	Prostata-spezifisches Antigen
RP:	Radikale Prostatektomie
RT:	Strahlentherapie
sADT:	Salvage-Androgendeprivationstherapie
sRT:	Salvage-Strahlentherapie
TRUS:	Transrektale Ultraschalluntersuchung

VMAT: volumenmodulierte Strahlentherapie

1 Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist in Deutschland mit 24,6% die häufigste Krebsneuerkrankung bei Männern und mit 12,0% die zweithäufigste Krebstodesursache. Seit 2011 ist die Anzahl der Neuerkrankungen leicht rückgängig und befindet sich nun seit wenigen Jahren auf einem konstanten Niveau.(1) Dennoch ist mit einem Anstieg der Neuerkrankungen zu rechnen, was vor allem auf den demographischen Wandel zurückzuführen ist.(2) Während es 2018 65.200 Neuerkrankungen waren, was einer standardisierten Neuerkrankungsrate von 99,1 je 100.000 Personen entspricht, ist für 2022 mit 70.100 Erstdiagnosen und einer Neuerkrankungsrate von 100,3 zu rechnen. Betroffen sind dabei insbesondere ältere Männer mit einem mittleren Erkrankungsalter von 71 Jahren.(1)

Weltweit erkrankten 2018 über 1,2 Millionen Männer, knapp 359.000 starben am PCa.(3) Die Inzidenz variiert dabei global stark. Am stärksten betroffen sind die Industrieländer, insbesondere die Vereinigten Staaten mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 124,8, bei der afroamerikanischen Bevölkerung sogar bis zu 185,4. Am niedrigsten ist die Inzidenz in Asien, z. B. China mit 1,7.(4, 5) Innerhalb Europas zeigt sich bei der Inzidenz ein Gefälle von Nord nach Süd, sowie von West nach Ost mit Raten von beispielsweise 193 in Norwegen, 25 in Albanien, 187 in Frankreich und 30 in Moldawien.(6, 7)

1.1.2 Risikofaktoren

Trotz der hohen Prävalenz ist die Ätiologie des PCa noch kaum erforscht und das Krankheitsgeschehen multifaktoriell bedingt. Wichtigster Risikofaktor ist das Alter. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein 35-jähriger Patient innerhalb von 10 Jahren am PCa erkrankt, beträgt 0,1%, bei einem 75-jährigen Patienten sind es bereits 6%. Das Risiko steigt also mit zunehmendem Alter. Eine wichtige Rolle spielt auch die familiäre Prädisposition.(1) Dabei spielt es eine Rolle, wie viele

Personen in der Familie erkrankt sind und ob es sich dabei um Verwandte ersten oder zweiten Grades handelt. Zudem erhöht sich das Risiko, wenn das PCa bei den Betroffenen bereits in jungen Jahren diagnostiziert wurde.(8, 9) Das eigene Risiko am PCa zu erkranken kann sich dementsprechend bis um das 3,5-fache erhöhen.(10) Neben den genetischen Risikofaktoren werden hinsichtlich der globalen Divergenz der Inzidenzen, die sich in Asien im Gegensatz zu Europa oder Nordamerika besonders niedrig zeigen,(11) auch Umwelt- und Lebensstilfaktoren in Betracht gezogen, die die Bildung eines PCa fördern könnten. Zaridze et al. zeigten in einer Studie, dass das bei Japanern eigentlich geringe Erkrankungsrisiko wesentlich ansteigt, wenn diese in die USA ziehen.(12) Diskutiert wird auch der Einfluss des Ernährungsstils, wie z.B. eine sojareiche Ernährung und eine damit verbundene Aufnahme protektiv wirkender Phytoöstrogene. (13)

1.2 Diagnostik

1.2.1 Prostataspezifisches Antigen

Das Prostataspezifische Antigen (PSA), das erstmals im Jahr 1979 durch Wang beschrieben wurde (14), ist der meistverwendete Tumormarker beim PCa.(15) Es handelt sich dabei um eine Glykoprotein-Serin-Protease, die zur Familie der Kallikreine gehört.(16) Von den Drüsenzellen der Prostata produziert, wird es in die Samenflüssigkeit sezerniert und dient der Verflüssigung des Ejakulats.(15, 17) Nur zu einem geringen Anteil, der insbesondere beim PCa erhöht ist, gelangt das PSA durch Diffusion auch ins Blut.(18)

Die Sensitivität und Spezifität für ein PCa sind bei einer Vorsorgeuntersuchung bei Bestimmung des PSA-Werts signifikant größer als bei alleiniger digital rektaler Untersuchung (DRU).(19) So können Karzinome frühzeitig und vielleicht in einem im Vergleich zu anderen Methoden noch nicht ganz so weit fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert werden. Jedoch ist zu beachten, dass es sich beim PSA um einen gewebespezifischen Marker handelt,(14) der jedoch nicht spezifisch für das PCa ist, da der Wert auch bei einer benignen

Prostatahyperplasie (BPH), durch eine transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) oder eine Biopsie erhöht sein kann. (20, 21)

Gleichzeitig ist die hohe Sensitivität des PSA-Tests mit einer Überdiagnostik verbunden. So werden auch PCa-Fälle diagnostiziert, die vielleicht im Laufe der Zeit gar nicht symptomatisch geworden wären und die dann aber mit einer oft invasiven und radikalen Therapie verbunden sind. In der Studie von Schröder et al. waren es 27 zusätzliche Diagnosen, die gestellt werden mussten, um einen Todesfall durch das PCa zu verhindern.(22) Die höchste Spezifität bei der Früherkennung erhält man bei der Kombination aus PSA-Bestimmung und DRU.(23)

Ab einem PSA von 4 ng/ml sollte eine weitere Diagnostik und Abklärung erfolgen.(24) Zu beachten ist, dass der Serum-PSA-Wert zum einen mit dem Tumorstadium korreliert (20), zum anderen auch mit dem Volumen der Prostata und somit mit steigendem Alter, weshalb altersentsprechende Grenzwerte für das PSA festgelegt werden, um die Spezifität bei der Diagnostik zu erhöhen.(25) Eine weitere Möglichkeit der Diagnostik ist die Bestimmung des freien PSA, das nicht als Komplex vorliegt, also nicht an Proteine gebunden ist. Der Anteil des freien PSA am Gesamt-PSA ist bei Patienten mit einem PCa verringert, während er bei Patienten mit BPH erhöht ist.(26) Unter Einbezug des freien PSA in die Diagnostik können weitere unnötige Biopsien vermieden werden.(27) Auch die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit eignet sich zur Diagnostik. Signifikante Änderungen des PSA-Wertes treten bereits bis zu zehn Jahre vor einer PCa-Diagnose auf. Im Vergleich dazu kommt es bei altersbedingter Vergrößerung der Prostata oder bei einer BPH zu einem langsameren Anstieg des PSA. Wird als Kriterium zur PCa-Diagnostik die Anstiegsrate herangezogen statt der PSA-Grenze von 4 ng/ml, kann ein PCa mit einer Spezifität von 90% statt 60% von einer BPH differenziert werden.(28) Eine weitere Möglichkeit zur Erhöhung der Spezifität des PSA-Werts ist die Bestimmung der PSA-Dichte, die mit dem Quotienten aus Prostatavolumen und Gesamt-PSA berechnet wird.(29)

1.2.2 Digital-rektale Untersuchung

In Zusammenhang mit der ab dem 45. Lebensjahr einmal jährlich empfohlenen Früherkennungsuntersuchung für das PCa wird die DRU durchgeführt, bei der es sich um ein kostengünstiges, einfaches und risikoarmes Verfahren handelt.(2) Jedoch ist die Aussagekraft der DRU von mehreren Faktoren abhängig: zum einen von der Größe des Tumors – kleinere Karzinome werden leichter übersehen, da sie nicht getastet werden können – zum anderen auch von der Erfahrung des Untersuchers. Bei einem auffälligen Befund werden weniger signifikante PCa erkannt als durch einen erhöhten PSA-Wert. Mit alleiniger DRU können so nur 55,8% aller Karzinome entdeckt werden. Auch das PSA hat Einfluss auf das Ergebnis der DRU. Bei einem Wert kleiner als 3 ng/ml werden deutlich weniger Karzinome - nur circa 20% - entdeckt als bei einem höheren PSA-Wert.(30)

1.2.3 Bildgebende Untersuchung

Ein wichtiger Bestandteil der initialen Diagnostik des PCa ist mittlerweile die multiparametrischen MRT (mpMRT). Hiermit lässt sich im Vergleich zur alleinigen Biopsie der primäre Tumornachweis verbessern und eine genauere Diagnose stellen bzw. exakter zwischen einem PCa niedrigen und hohen Risikos differenzieren. Durch Heranziehen der mpMRT als Indikationsstellung für eine Prostatabiopsie können unnötige Probeentnahmen und damit eine Überdiagnostik verhindert werden. Mittels der mpMRT können suspektere Areale genauer lokalisiert und deren Ausdehnung auch hinsichtlich einer Organüberschreitung besser bestimmt werden. Die mpMRT, die mit 1,5-T - oder 3,0-T-MR (Magnetresonanz)-Tomografen durchgeführt wird, besteht aus einer T2-gewichteten MR-Sequenz zur Beurteilung der Struktur der Prostata, einer diffusionsgewichteten MR-Sequenz zur Differenzierung von Bereichen mit erhöhter Zelldichte also von karzinomatösem Gewebe und aus einer dynamischen kontrastmittelangehobenen MR-Sequenz zur Differenzierung von Arealen mit gesteigerter Durchblutung.(31-33)

Bei der Diagnostik von Rezidiven kommt vor allem das PSMA (Prostata-Spezifisches-Membran-Antigen)-PET-CT (Positronenemissionstomographie/ Computertomographie) zum Einsatz, welches einer konventionellen Bildgebung wie einer CT überlegen ist.(34) Neben dem PSMA-Liganden kann das PET-CT auch mit einem Cholin-Tracer durchgeführt werden. Diese Methode findet allerdings heutzutage immer weniger Anwendung, da die PSMA-PET-CT eine höhere Detektionsrate bezüglich signifikanter Läsionen und einen höheren negativen prädiktiven Wert bei lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen hat.(35) Insbesondere bei niedrigen PSA-Werten ist die PSMA-PET-CT der Cholin-PET-CT überlegen. Bei PSA-Werten < 0,5 ng/ml ließen sich in einer Studie von Morigi et al. nur 12,5% der Rezidive mittels Cholin-PET-CT nachweisen, während es mittels PSMA-PET-CT 50% diagnostiziert wurden. Erst bei einem PSA-Wert > 2,0 ng/ml liegt die Detektionsrate beim Cholin-PET-CT bei 57%.(36)

1.2.4 Biopsie

Eine Biopsie der Prostata sollte bei einem PSA-Wert von 4 ng/ml, bei einem auffälligen Anstieg oder bei verdächtigen Befunden der DRU erfolgen.(37) Laut aktueller S3-Leitlinie sollte die Biopsie aufgrund einer höheren Sensitivität mittels TRUS statt digital-gesteuert durchgeführt werden.(2, 38) Palpatorisch oder in der Bildgebung auffällige Bereiche können zusätzlich biopsiert werden.(2) Man erhält eine um 31% höhere Diagnoserate für das PCa, wenn bei der Biopsie zwölf statt sechs Stenzen und diese insbesondere im lateralen Bereich der Prostata entnommen werden.(39) Die Biopsie sollte unter Lokalanästhesie(40) und unter Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden.(41) Der S3-Leitlinie nach soll neben der systematischen Biopsie eine gezielte Biopsie nach einer Untersuchung mit mpMRT durchgeführt werden(2), da diese die Detektion signifikanter PCas unterstützt, gleichzeitig weniger PCa mit niedrigem Risiko entdeckt werden und die Anzahl der Biopsien so minimiert werden kann. Eine gezielte Biopsie sollte insbesondere bei einer negativen systematischen Erstbiopsie und weiterhin bestehendem Tumorverdacht erfolgen.(42) Im Sinne einer Fusionsbiopsie, bei der die US- und MR-Bilder überlagert werden, ist es möglich, gezielt Gewebe

mittels TRUS zu entnehmen.(43) Durch einer Rebiopsie kann bei weiteren 19% der Patienten ein PCa diagnostiziert werden. (44)

1.2.5 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) ist das weltweit meist verbreitete Schema zur Klassifizierung der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren. T steht dabei für Tumor, N für Nodus/Lymphknoten und M für Metastase.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation

Tumorausdehnung (T)	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, nicht tast-/sichtbar
T1a	Histologischer Zufallsbefund, in maximal 5% des Gewebepräparats
T1b	Histologischer Zufallsbefund, in mehr als 5% des Gewebepräparats
T1c	Tumordiagnose durch Nadelbiopsie (z. B. aufgrund eines erhöhten PSA)
T2	Tumor tastbar, auf Prostata begrenzt
T2a	Tumorausdehnung auf maximal die Hälfte eines Prostatalappens
T2b	Tumorausdehnung auf mehr als die Hälfte eines Prostatalappens
T2c	Tumorausdehnung auf beide Prostatalappen
T3	Tumorausdehnung über Prostatakapsel hinaus
T3a	Tumorausdehnung ein-/beidseitig über Prostatakapsel hinaus
T3b	Tumorausdehnung bis in die Samenblase

T4	Tumor ist fixiert oder Tumorausbreitung in angrenzende Strukturen außer der Samenblase wie z. B. Schließmuskeln, Rektum, Beckenwand
Lymphknotenmetastasen (N)	
Nx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
Fernmetastasen (M)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastasierung in nichtregionale Lymphknoten
M1b	Ossäre Metastasierung
M1c	Metastasierung in andere Organe

Tabelle 1: Übersicht über die Einteilung des Tumor- (T) / Lymphknoten- (N) und Metastasenstadiums (M) des Prostatakarzinoms nach der TNM-Klassifikation(45)

1.2.6 Gleason-Score

Der Gleason-Score ist eine weltweit bekannte Klassifizierung zur histopathologischen Beurteilung des Malignitätsgrades des PCas. Es werden fünf Grade anhand der Drüsenmorphologie unterschieden. Je größer der Grad ist, desto größer ist die Veränderung der Zellen hinsichtlich Wachstum und Differenzierung. Bei einem Prostataektomiepräparat werden die beiden häufigsten vorkommenden Grade zum Gleason-Score addiert. Mit zunehmendem Gleason-Score verschlechtert sich dabei die Prognose. Bei einer Stanzbiopsie werden der häufigste und der höchste vorkommende Grad addiert. Liegt nur ein Gleason-Grad vor, wird dieser verdoppelt. (46, 47) Die Grade 1 und 2 werden kaum noch vergeben, da der Grad bei der radikalen Resektion im Nachhinein meist höher ausfällt als bei der Biopsie.(48) Demzufolge können sich Gleason-Scores von minimal 3+3=6 mit der besten Prognose bis maximal 5+5=10 mit der schlechtesten Prognose ergeben.

Um die Malignität des PCas genauer widerspiegeln zu können, wurde von Pierorazio et al. ein neues System basierend auf den Gleason-Scores entwickelt. Dabei werden die Grade wie folgt definiert: Grad 1 = Gleason-Score ≤ 6 , Grad 2 = Gleason-Score 3+4=7, Grad 3 = Gleason-Score 4+3=7, Grad 4 = Gleason-Score 4+4=8, Grad 5 = Gleason-Score 9 und 10.(49)

1.2.7 Risikoklassifizierung nach D'Amico

In der 1998 von D'Amico durchgeführten Studie sollte das Risiko für einen PSA-Anstieg, also ein biochemisches Rezidiv, bei Patienten mit PCa nach Therapien wie radikaler Prostatektomie (RP), Bestrahlung oder Hormonbehandlung ermittelt werden. Patienten mit lokalisiertem PCa werden anhand des initialen PSA-Werts (iPSA), des Gleason-Scores und des T-Stadiums in drei Risikogruppen eingeteilt, die in nachfolgender Tabelle dargestellt werden.(50)

Tabelle 2: Risiko nach D'Amico

Risiko nach D'Amico	iPSA [ng/ml]	Gleason-Score	T-Stadium
Niedriges Risiko	≤ 10	≤ 6	1c, 2a
Intermediäres Risiko	$> 10 - 20$	7	2b
Hohes Risiko	> 20	≥ 8	2c

Tabelle 2: Übersicht über die Einteilung des Risikos nach D'Amico (50)
iPSA = initialer PSA-Wert; T = Tumor

1.3 Therapie des Prostatakarzinoms

1.3.1 Therapiekonzepte

Für das PCa stehen als primäre Therapie verschiedene Konzepte zur Verfügung. Es kann zwischen kurativen und nicht kurativen Verfahren unterschieden. Zu ersteren zählen die operative Therapie, die Radiotherapie und die aktive Überwachung (Active Surveillance). Die Wahl der Therapie sollte dabei in Abhängigkeit vom Grad der Erkrankung, vom Allgemeinzustand, vom Alter und von den Erwartungen des Patienten getroffen werden. Insbesondere gilt es auch bei der Entscheidung für eine Therapieoption die Bedeutung der damit

verbundenen Nebenwirkungen zu berücksichtigen und den Nutzen der Behandlung gegen einen möglichen Verlust an Lebensqualität abzuwägen.(2) Die aktive Überwachung kann bei Patienten mit geringem Risiko nach D'Amico durchgeführt werden.(51) Das Prinzip beruht darauf, diese Gruppe von Patienten klinisch durch regelmäßige PSA-Bestimmung, DRU und Biopsien zu überwachen, um eine Behandlung hinauszuzögern, aber rechtzeitig einen Progress der Krankheit festzustellen und eine kurative Therapie einzuleiten.(52) Ein Konzept mit nichtkurativer Intention ist das „Watchful waiting“, das bei Patienten mit einer eingeschränkten Lebenserwartung von unter zehn Jahren aufgrund des Alters oder andere Komorbiditäten indiziert ist.(53) Im Gegensatz zur aktiven Überwachung werden keine regelmäßigen klinischen Untersuchungen durchgeführt, sondern abgewartet und palliativ behandelt, sobald die Krankheit symptomatisch wird.(52)

1.3.2 Operative Therapie

Eines der gängigsten Verfahren bei der Behandlung des PCa ist die operative Therapie. In einer großen Studie mit 1643 Patienten wurden die operative und die Strahlentherapie gegenübergestellt. Nach zehn Jahren zeigten sich für beide Therapieoptionen gleichwertige onkologischen Ergebnisse und damit verbunden eine ähnliche Sterberate.(54) Dabei erfolgt meist eine radikale Prostatektomie (RP), bei der eine komplette Exstirpation der Prostata vorgenommen wird. Wenn möglich sollte die Operation nervenschonend durchgeführt werden, um eine erektile Dysfunktion und eine Harninkontinenz - die häufigsten Nebenwirkungen - zu vermeiden. Gelingt dies aufgrund einer zu starken Invasion des Tumors in gewisse anatomische Strukturen nicht, führt die Operation zu einer starken Verminderung der Lebensqualität des Patienten. Ziel sollten dabei immer tumorfreie Resektionsränder (R0-Resektion) sein, die mit nachweislich weniger Rezidiven verbunden sind.(2, 55) Die Operation kann mit einem retropubischen oder perinealen Zugang, laparoskopisch oder roboter-assistiert und damit minimalinvasiv erfolgen. Zudem kann bei Verdacht auf Lymphknotenbefall eine Lymphadenektomie durchgeführt werden, auf die allerdings vor allem bei Niedrigrisikopatienten verzichtet werden kann.(2) Im Vergleich zur nichtkurativen

Therapie reduziert die RP die PCa-spezifische- und die Gesamtmortalität und verlängert das metastasenfremde Überleben.(56)

Nach einer RP sollte das PSA in der Regel im Nullbereich liegen, der in den meisten Studien mit einem Wert $<0,1$ ng/ml definiert wird. Sinkt das PSA nicht ab, spricht man von einer PSA-Persistenz. Diese wird oft mit einem biochemischen Rezidiv (BCR), also einem Anstieg des PSA-Werts ohne klinisch oder radiologisch erkennbare Anzeichen für ein PCa und einer erhöhten PCa-spezifischen Mortalität in Verbindung gebracht.(57)

1.3.3 Strahlentherapie

Mit der perkutanen Strahlentherapie (RT) steht neben der RP ein weiterer kurativer Therapieansatz sowohl für das lokal begrenzte als auch für das fortgeschrittenen nichtmetastasierten PCa zur Verfügung.(54, 58)

Die RT kann dabei in verschiedenen Techniken durchgeführt werden. Eine Möglichkeit ist die dreidimensional konformale Strahlentherapie (3D-CRT), bei der eine CT-Simulation zur Behandlungsplanung zum Einsatz kommt, um Strahlendosen gezielt und präzise an den Tumor abzugeben und die Strahlenbelastung des umgebenden Gewebes minimieren zu können.(59) Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) ist eine Weiterentwicklung der 3D-CRT. Dabei können Strahlen aus mehreren Winkeln mit einer variablen Intensität abgegeben werden. Dies ermöglicht eine genaue Anpassung an den Tumor und eine Optimierung der Dosis. Die IMRT ist der 3D-CRT auch im Hinblick auf Bestrahlungsrisiken überlegen.(60, 61) Eine neuere Form der IMRT ist die volumenmodulierte Strahlentherapie (VMAT). Die Strahlung wird dabei bei einer Rotation um 360° abgegeben, was mit einer kürzeren Behandlungsdauer einhergeht.(62) Um die tägliche Strahlendosis zu präzisieren, kann im Rahmen der bildgestützten Strahlentherapie (IGRT) eine CT, Magnetresonanztomographie (MRT) oder PET-CT durchgeführt werden, um auf eine abweichende Position der Prostata, die beispielsweise vom Füllungszustand des Rektums abhängt, zu reagieren und strahlensensible Nachbarorgane zu schützen.(63) So können mit der Bestrahlung verbundenen Nebenwirkungen weiter minimiert werden.

Die Dosis der Bestrahlung sollte laut S3-Leitlinie insgesamt zwischen 74 und 80 Gray (Gy) betragen.(2) Pollack et al. wiesen in einer Studie eine um 6% geringere Versagensrate bei einer Erhöhung der Dosis von 70 Gy auf 78 Gy nach. Bei Patienten mit einem hohen prätherapeutischen PSA-Wert von > 10 ng/ml konnte sogar eine Verbesserung um 19% festgestellt werden.(64) Bei einer Dosisescalation in diesem Bereich ist der Nutzen der RT mit einem möglichst langem progressions- und rezidivfreiem Überleben am größten. Gleichzeitig kommt es dabei allerdings zu vermehrten Nebenwirkungen.(65-67) Ob eine additive Bestrahlung der Lymphabflusswege (LAW) des Beckens einen Vorteil bringt, konnte noch nicht gezeigt werden.(68) Insbesondere für Patienten mit niedrigem Risiko wird dafür keine Empfehlung ausgesprochen.(2)

Adjuvant wird die RT insbesondere bei Hochrisikopatienten nach erfolgter RP durchgeführt. Drei große Studien konnten zeigen, dass damit eine signifikant längere Progressionsfreiheit erzielt werden kann.(69-71) Neben der perkutanen RT besteht für Patienten die Therapiemöglichkeit der Brachytherapie. Die Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR), bei der permanente Seeds mit niedriger Dosisrate von <2 Gy/h implantiert werden, kann bei Patienten mit niedrigem Risiko mit kurativer Intention eingesetzt werden.(72) Die High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR), bei der Iridium-192 als Strahlenquelle dient, welche für kurze Zeit computergesteuert gezielt in die Prostata eingebracht wird, ist mit einer hohen Dosisrate von > 12 Gy/h und in Kombination mit der perkutanen RT auch für Patienten mittleren und hohen Risikos geeignet.(2, 73, 74)

Von der adjuvanten perkutanen RT (aRT) wird die Salvage-Strahlentherapie (sRT) unterschieden, die bei einer PSA-Persistenz nach erfolgter RP oder bei einem PSA-Rezidiv angewandt wird. Kommt es posttherapeutisch zum PSA-Anstieg (biochemisches Rezidiv), gilt dies als Anzeichen für einen Tumoprogess. Laut den European Association of Urology Guidelines gilt ein postoperativer zweimal aufeinanderfolgend gemessener PSA-Wert von >0,2 ng/ml als suspekt (sog. Phoenix-Kriterium).(75) Nach alleiniger RT gilt ein PSA-Anstieg von >2 ng/ml über den posttherapeutischen Nadir als Anzeichen für ein lokales oder systemisches Rezidiv.(76) Zur Unterscheidung zwischen systemischem und Lokalrezidiv werden verschiedene Faktoren herangezogen.

Eine eher lange PSA-Verdopplungszeit von über zwölf Monaten, ein GS ≤ 6 und eine lange Zeitspanne zwischen RP und PSA-Rezidiv von über drei Jahren werden eher mit einem lokalen Rezidiv assoziiert.(77)

Insgesamt tritt bei 20-50% der Patienten nach Primärtherapie je nach Tumorstadium und Risikoklasse ein BCR auf.(78) Die sRT bietet erneut die Möglichkeit auf Heilung des Patienten. Basierend auf mehreren Studien wird von der S3-Leitlinie eine Mindestdosis von 66 Gy empfohlen, wobei optimale Dosiswerte noch diskutiert werden.(2, 79, 80) Bis zu 75% der Patienten sprechen auf eine sRT biochemisch an und das PSA sinkt in den Nullbereich.(80) Bei einer Steigerung der Dosis erhöht sich pro Gy die Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens um 2,0%, weshalb auch eine dosiseskalierte Therapie von vielen Studien in Betracht gezogen wird.(81) Die SAKK-Studie wiederum konnte keinen Nutzen einer von 64 Gy auf 70 Gy gesteigerten Dosis feststellen.(82)

Die sRT eignet sich am besten für Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit von unter sechs Monaten.(83) Zudem sind niedrigere PSA-Werte zu Beginn der sRT für ein progressionsfreies Überleben von Vorteil.(84) So zeigt sich langfristig bei einem PSA-Wert $< 0,5$ ng/ml zu Beginn der Therapie ein Ansprechen von circa 50% der Patienten auf die sRT.(85) Pro 0,1 ng/ml des PSA-Werts mit dem die sRT früher gestartet wird, verbessert sich die rezidivfreie Überlebensrate um 2,0%.(81)

Beim Vergleich zwischen aRT und früher sRT konnten ähnlich gute Ergebnisse hinsichtlich des BCR-freien Überlebens festgestellt werden. Eine mit der aRT verbundene Übertherapie kann durch die sRT verhindert werden.(86) Dies bestätigen auch aktuelle Studien. In der TROG 08.03 Raves-Studie zeigte sich bei Patienten mit aRT ein 5-Jahre-progressionsfreies Überleben ohne erneutes BCR von 86% im Vergleich zu 87% in der Gruppe mit sRT.(87) Ähnliche Ergebnisse wurden in der RADICALS-RT-Studie (aRT: 85%; sRT: 88%)(88) und in der GETUG-AFU 17-Studie erzielt (aRT: 92%; sRT: 90%).(89) Sowohl bei der aRT als auch bei der sRT kann eine zusätzlich begleitend durchgeführte Hormontherapie die Prognose und die Gesamtüberlebensrate weiter verbessern. (81, 90)

1.3.4 Hormontherapie

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) findet vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem PCa Anwendung, wo sie zusätzlich zur perkutanen RT neoadjuvant oder adjuvant durchgeführt wird. Bei Patienten mittleren Risikos wird eine kurzzeitige Hormontherapie mit einer Dauer von sechs Monaten empfohlen.(91) Eine längere Hormontherapie mit einer Dauer von 24 bis 36 Monate, die bis zu sechs Monate vor der RT begonnen werden kann, sollte bei Patienten mit hohem Risiko oder bereits metastasiertem PCa durchgeführt werden, um das progressionsfreie Überleben zu verbessern.(2, 92, 93)

Insbesondere findet die ADT auch in Zusammenhang mit einer sRT Anwendung. Die Kombination zeigt sich dabei vorteilhaft gegenüber alleiniger sRT und sollte vor allem bei Patienten mit hohem Risiko wie einer PSA-Verdopplungszeit unter zwölf Monate und einem GS ≥ 8 durchgeführt werden.(94) Bei einer Anwendung über 24 Monate kann damit die Gesamtüberlebensrate verbessert werden. (81) Als Resultat zeigt sich nach fünf Jahren eine um 18% verbesserte Progressionsrate (95) und nach zwölf Jahren eine um 5% gesteigerte Überlebensrate.(84) Neben einer adjuvanten ADT (ADT) begleitend zur sRT gibt es noch die Möglichkeit der Salvage-ADT (sADT). Einen besonders großen Nutzen hat die sADT bei Männern mit einer PSA-Verdopplungszeit von unter sechs Monaten, wo sie einen signifikant positiven Einfluss auf das prostatakarzinomspezifische Überleben hat.(96) Bei einem BCR sollte die sADT intermittierend erfolgen. Eine dauerhafte Applikation ist bei einem GS > 8 oder beim metastasierten PCa indiziert.(97) Beim Zeitpunkt für den Start einer sADT zeigt sich kein signifikanter Unterschied bei der Überlebensrate nach fünf und zehn Jahren zwischen einer frühzeitig eingeleiteten sADT innerhalb von drei Monaten nach Auftreten des BCR und einer verzögerten sADT mit Therapiebeginn nach bis zu zwei Jahren.(98) Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer ADT zählen Hitzewallungen und Schweißausbrüche.(95) Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und eine Zunahme der kardiovaskulären Mortalität.(99)

1.4 Ziel der Arbeit

Die Fragestellung dieser retrospektiven Arbeit war, wie sich eine Rezidivbestrahlung sowohl bei Patienten mit biochemischem Rezidiv als auch mit lokalisiertem makroskopischem Rezidiv auswirkt und wie sich die Gruppen hinsichtlich eines progressionsfreien Überlebens unterscheiden. Dazu erfolgte eine Auswertung der Bestrahlungsdaten aus der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Würzburg aus den Jahren 2010 bis 2021 und eine Analyse der onkologischen Ergebnisse sowie der Toxizitäten der Bestrahlungen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und -charakteristika

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden die Bestrahlungsdaten von 435 am Prostatakarzinom erkrankten Patienten ausgewertet, die aufgrund eines klinischen oder biochemischen Rezidivs im Zeitraum von 2010 bis 2021 in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Würzburg mittels sRT behandelt wurden. Als Primärtherapie wurde bei 420 Patienten (96,6%) die RP durchgeführt, nachdem das PCa histologisch nachgewiesen worden war. Die übrigen 15 Patienten erhielten eine reine Hormon-, Brachy- oder HIFU- (hochintensivierter fokussierter Ultraschall) Therapie. Das Patientenkollektiv wurde nach der Art des Rezidivs in drei Gruppen unterteilt, bei welchen wiederum jeweils zwei Untergruppen je nach Zielvolumen bei der durchgeführten sRT unterschieden wurden. Gruppe 1 umfasst 286 Patienten mit einem BCR. Davon sind 247 Patienten in Gruppe 1a, die im Bereich der Prostataloge bestrahlt wurden, und 39 Patienten in Gruppe 1b, bei denen zusätzlich zur Prostataloge auch die Lymphabflusswege (LAW) bestrahlt wurden. Gruppe 2 sind 95 Patienten zugehörig mit einem makroskopischen Rezidiv der LK. Die Untergruppen 2a und 2b umfassen 79 bzw. 16 Patienten, die entweder eine Bestrahlung der befallenen LK oder zusätzlich eine elektive Bestrahlung der Prostataloge erhielten. Gruppe 3 umfasst 54 Patienten mit einem Lokalrezidiv der Prostataloge. Zur Untergruppe 3a zählen 38 Patienten, bei denen nur die ehemalige Prostataloge bestrahlt wurde. Gruppe 3b umfasst 16 Patienten, die sowohl ein Lokalrezidiv als auch ein Rezidiv der LK hatten und dementsprechend eine Bestrahlung der Prostataloge und der LK erhielten.

Bei der Auswertung der Bestrahlungsdaten wurden die Gruppen 1 bis 3 ohne Unterscheidung der Untergruppen betrachtet. Traten relevante Unterschiede zwischen den Untergruppen auf, wird auf diese eingegangen.

Eingeschlossen wurden Patienten, die aufgrund eines biochemischen oder klinischen Rezidivs eine alleinige sRT erhielten oder in Kombination mit einer ADT. Die Art der Primärtherapie spielte für die Aufnahme in die Studie keine Rolle. Auch Patienten mit in der Vergangenheit bereits erhaltenen Bestrahlungen wurden eingeschlossen. Bei jedem Patienten wurde die erste Serie der Rezidivbestrahlung ausgewertet. Kam es zur Progression der Erkrankungen mit erneutem biochemischem oder makroskopischem Rezidiv und erhielt der Patient deshalb eine weitere Bestrahlungsserie, wurde diese als neuer Patientenfall aufgenommen und analysiert. Handelte es sich dabei allerdings um Rezidive, die keiner der Therapiegruppen zugeordnet werden konnte, z.B. bei Befall anderer Organe oder bei ossären Metastasen, wurden diese nicht erfasst.

2.2 Methoden

Für die vorliegende retrospektive Analyse war laut der Ethikkommission der Universität Würzburg keine individuelle Einverständniserklärung der Patienten notwendig. Die Behandlungen, die als Grundlage für diese Arbeit dienten, waren alle Teil der routinemäßigen Therapie und Nachsorge. Die Datenerhebung erfolgte hauptsächlich mit den digitalen Patientenakten des Strahlentherapeutischen Informationssystems (SIS) der Strahlentherapie der Universitätsklinik Würzburg. Hieraus wurden die Daten zu den Bestrahlungen, die in den Jahren 2010 bis 2021 erfolgten, und tumorspezifische Informationen erfasst. Eine Ergänzung der patientenbezogenen Daten erfolgte über die digitalen Patientenakten der an der Universitätsklinik Würzburg genutzten Software der Firma SAP.

Die klinischen Daten wurden mit dem Programm Microsoft® Excel Version 16.58 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) in Tabellen erfasst.

In Zusammenhang mit der sRT wurden der Beginn und das Ende der Bestrahlung, die Anzahl der verabreichten Fraktionen sowie die ED und GD festgehalten. Vor Beginn der Bestrahlung wurde zur Planung eine Bildgebung durchgeführt, um das genaue Zielvolumen zu bestimmen und die Lage von Nachbarorganen zu erfassen. Damit ist es möglich, die Strahlen gezielt in

höchstmöglicher Dosis an das Rezidiv abzugeben und strahlensensible Risikoorgane wie Harnblase und Rektum zu schützen, um mit der RT verbundenen Nebenwirkungen zu minimieren. Dabei wurde festgehalten, ob die Planung mittels CT, PET-CT oder MRT durchgeführt wurde. Beim Zielvolumen wurde unterschieden, ob die ehemalige Prostataloge oder die LAW bestrahlt wurden. Zur zusätzlichen Optimierung der Strahlendosis wurden bei der Bestrahlung verschiedene Techniken – 3D, IMRT oder VMAT – angewandt. Patienten, die mit einer 3D-Technik bestrahlt wurden erhielten dabei nur eine Dosis im PTV (planning target volume). Patienten, die mit IMRT- oder VMAT-Techniken therapiert wurden, erhielten eine Bestrahlung mit simultan integriertem Boost. Beim Boost wird die Strahlendosis im Vergleich zur Dosis im PTV gesteigert und entweder auf die ehemalige Prostataloge oder die LAW abgegeben. So können schon während der Haupttherapie höhere Dosen erzielt werden. Patienten aus Gruppe 3 erhielten einen zweiten Boost mit erneuter Dosissteigerung.

Bei den patientenbezogenen Daten wurden das Datum der Erstdiagnose und zum Zeitpunkt des Bestrahlungsbeginns das Alter sowie der Karnofsky-Index erfasst. Je nach Alter wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Dabei wurde eine selbstgewählte Grenze bei 65 Jahren gesetzt. Als „last seen“ wurde das Datum vermerkt, an dem der Patient letztmalig zur Nachsorge entweder in der Klinik für Strahlentherapie oder bei einem niedergelassenen Urologen vorstellig wurde, bzw. der Tag an dem ein Patient verstorben ist. Daraus wurde die Zeit der Nachsorge als „follow-up“ ab Beginn der sRT berechnet.

Hinsichtlich der tumorspezifischen Daten wurden folgende Parameter dokumentiert: das iPSA vor Beginn der Ersttherapie, der Gleason-Score, die TNM-Klassifikation, der Resektionsstatus und die Risikoklassifizierung nach D'Amico. Wurde als Primärtherapie eine RP durchgeführt, wurde das Datum der OP und der Zeitraum bis zur RT notiert. Ein postoperativ anhaltender PSA-Wert von 0,1 ng/ml oder größer wurde als PSA-Persistenz gewertet.

Bezüglich Gruppe 2 wurde festgehalten, wie viele LK von einem Rezidiv betroffen waren und ob sich diese pelvin, paraaortal oder in einer anderen Lokalisation befanden. Außerdem wurde notiert, ob bei der Diagnostik ein PET-CT

durchgeführt wurde und ob es sich dabei um ein Cholin- oder PSMA-PET-CT handelte.

Vor Beginn der Bestrahlung wurde der zuletzt gemessene PSA-Wert mit entsprechendem Datum notiert. Hier wurde zusätzlich festgehalten, ob dieser über 0,5 ng/ml lag oder nicht. Nach der Bestrahlung wurde das Erreichen eines PSA-Nadirs, der ohne weitere Therapien, wie beispielsweise eine nach der Bestrahlung gestartete Hormontherapie, erzielt wurde, mit entsprechendem Wert und der Dauer bis zum Auftreten ab Beginn der Bestrahlung dokumentiert. Kam es zu keinem Abfall des PSA-Werts unter bzw. nach der sRT, wurde als Nadir der Ausgangswert vor der Bestrahlung gewertet.

Erhielten die Patienten eine Hormontherapie, wurde das jeweilige Start- und Enddatum, sowie die Dauer notiert. Im Folgenden wird die Hormontherapie parallel zur sRT als ADT bezeichnet und Hormontherapien, die mit der Indikation eines erneut ansteigenden PSA-Werts im späteren Verlauf eingeleitet werden, als sADT. Liefen die Hormontherapien auch noch zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge oder bis zum Tod, wurde das Datum des „last seen“ als Enddatum gewählt. Erhielten die Patienten eine sADT, wurde die Zeit von Beginn der RT bis zum Beginn der sADT bestimmt.

Im weiteren Verlauf der Nachsorge wurden die PSA-Verläufe überprüft und das Auftreten eines erneuten BCR mit entsprechendem Datum notiert und die Zeit ab Beginn der sRT bis zum BCR gemessen. Die Definition des BCR ist in der Literatur nicht einheitlich. Die häufig gesetzte Grenze von 0,2 ng/ml konnte in dieser Arbeit nicht als Definition gewählt werden, da bei zu vielen Patienten der PSA-Wert nach sRT gar nicht unter die besagte Grenze fiel. Stattdessen wird für das BCR-freie Überleben nach sRT die Definition der Phase 3 GETUG-Studie herangezogen, nämlich ein Anstieg des PSA-Werts um 0,5 ng/ml oder mehr über den posttherapeutischen Nadir.⁽⁹⁵⁾ Zusätzlich wurde auch ein Anstieg über einen Wert von 2 ng/ml festgehalten, der insbesondere bei den Gruppen mit makroskopischen Rezidiven relevant war. Daneben wurden auch Lokalrezidive, Regionalrezidive und Fernmetastasen im Rahmen der Tumorprogression erfasst und die Zeit von Beginn der RT bis zu deren Auftreten notiert. Die Rezidive wurden als lokal gewertet, wenn sie sich im ehemaligen Bestrahlungsfeld

befanden. Zu den regionalen Rezidiven zählten alle Metastasen und Rezidive innerhalb des kleinen Beckens.

Gleichermaßen wurde verfahren, wenn es innerhalb der Nachsorgezeit zum Versterben des Patienten kam. Auch hier wurde das Sterbedatum, die Zeit bis zum Tod und ob der Tumor die Todesursache war notiert.

Als klinischer Rückfall wurden die Ereignisse Lokal-/ Regionalrezidiv, das Auftreten von Fernmetastasen, das Einleiten einer sADT und das Versterben des Patienten zusammengefasst und ebenso die Zeit ab RT bis zum entsprechenden Vorfall festgehalten.

Die im Rahmen der Bestrahlung aufgetretenen Nebenwirkungen (NW) wurden nach den Kriterien der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0) eingeteilt.(100) Die Daten wurden aus Nachsorgeterminen in der Strahlentherapie und aus Arztbriefen von niedergelassenen Urologen entnommen. Bei den, von den behandelnden Ärzten diagnostizierten und von Patienten unterschiedlich empfundenen NW, wurde versucht, immer nach gleichem Maß zu entscheiden und diese soweit möglich den Ausprägungsgraden 1 bis 5 zuzuordnen. Dabei steht Grad 1-3 für NW mit niedriger bis moderater Ausprägung, bei denen eine medizinische Intervention indiziert ist, Grad 4 für lebensbedrohliche NW und Grad 5 für NW, die zum Tod führen. Jedoch findet nicht jeder Grad für jede Toxizität Anwendung. Eine genaue Zuordnung der Grade mit jeweiliger Definition zu jeder in dieser Arbeit erhobenen Toxizität findet sich in Tabelle 1 im Anhang.

Die Toxizitäten wurden in gastrointestinale (GI) und genitourethrale (GU) Toxizitäten unterteilt. Bei den GI-Toxizitäten wurden Beschwerden in Zusammenhang mit Diarrhoe, rektaler Blutung, Proktitis und Stuhlinkontinenz erhoben. Als GU-Toxizitäten wurden Hämaturie, Urininkontinenz, Miktionsfrequenz, Harnwegsobstruktion, Miktionsschmerzen und nicht infektiöse Zystitis eruiert. Die NW wurden zunächst vor Beginn der Bestrahlung erhoben, um bei später auftretenden Beschwerden nicht die Bestrahlung als Ursache heranzuziehen. Anschließend erfolgte eine Dokumentation der NW bei Bestrahlungsende sowie sechs Wochen, sechs Monaten und ein Jahr nach der Bestrahlung. Im weiteren Verlauf wurden die Nebenwirkungen dann jährlich bis

fünf Jahre nach der Bestrahlung notiert. Kamen die Patienten nach über fünf Jahren noch zur Nachsorge, wurden die NW unter der Kategorie „>5a“ zusammengefasst. Auftretende Beschwerden wurden bis drei Monate nach RT als akute NW bezeichnet und alle NW, die erst zu einem späteren Zeitpunkt auftraten, als chronische (späte) NW.

Zur Literaturrecherche wurden PubMed verwendet. Als Literaturverwaltungsprogramm diente EndNote 20.2 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA).

2.3 Statistik

Nachdem die Daten alle in Excel tabellarisch gesammelt wurden, erfolgte die statistische Analyse und Auswertung mit Excel und mit dem Statistikprogramm SPSS 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Beide Programme wurden zum Erstellen von Grafiken und Diagrammen herangezogen. Tumorspezifische Informationen und Daten zur Bestrahlung wurden zunächst nach dem Konzept der deskriptiven Statistik analysiert und Häufigkeiten mittels Kreuztabellen ermittelt. Gleichermaßen wurde mit der Verteilung der Toxizitäten verfahren. Dabei wurden der Chi-Quadrat- und der exakte Test nach Fisher angewandt, um signifikante Unterschiede zwischen den Verteilungen festzustellen.

Das progressionsfreie Überleben hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven oder des Versterbens der Patienten wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven analysiert. Mit diesen konnte auch festgestellt werden, welche Therapiegruppe hinsichtlich des Überlebens zu bestimmten Zeitpunkten nach beendeter Therapie am besten lief und das Auftreten von Endpunkten abgeschätzt werden. Als Endpunkte dieser Studie wurden die Ereignisse BCR, Fernmetastase, Versterben des Patienten und klinischer Rückfall gesetzt und wie in Kapitel 2.2 erläutert definiert. Der Einfluss prognostischer Variablen auf das Überleben bis zu den unterschiedlichen Endpunkten dieser Studie wurde mittels einer uni- und multivariaten Cox-Regression ermittelt, wobei ein Konfidenzintervall von 95% festgelegt wurde. Bei allen Tests, die ausschließlich zweiseitig waren, wurde das Signifikanzniveau $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

3.1.1 Gesamtkollektiv

Dieser Arbeit liegt ein Patientenkollektiv von insgesamt 435 Patienten zugrunde. Tabelle 3 zeigt die Verteilung der Patienten in den Therapiegruppen.

Tabelle 3: Übersicht über das Patientenkollektiv

Gruppe	Untergruppe	Definition
1 (n=286)	1a (n=247)	BCR; Bestrahlung der ehemaligen Prostataloge mit (1a) oder ohne LAW (1b)
	1b (n=39)	
2 (n=95)	2a (n=79)	Isoliertes LK-Rezidiv; Bestrahlung der LAW mit (2a) oder ohne (2b) elektive Bestrahlung der Prostataloge
	2b (n=16)	
3 (n=54)	3a (n=38)	Lokalrezidiv; Bestrahlung der ehemaligen Prostataloge mit (3a) oder ohne (3b) LAW
	3b (n=16)	

Tabelle 3: Übersicht über die Therapiegruppen des Patientenkollektivs
BCR = Biochemisches Rezidiv; LK = Lymphknoten; LAW = Lymphabflusswege

Das mediane Alter der Patienten betrug zu Beginn der Strahlentherapie 69,7 Jahre (Spannweite 43,5-84,3). Für die folgenden Charakteristika wird der Median mit Spannweite gegeben. 72,6% (n=316) der Patienten waren bei Erstdiagnose über 65 Jahre alt, 27,4% (n=119) waren jünger. Der Karnofsky-Index lag bei 100 (70-100). Der initiale PSA bei Erstdiagnose betrug 8,30 ng/ml (0,76-300,0). 237 Patienten (60,6%) hatten einen iPSA < 10 ng/ml, einen iPSA von 10-20 ng/ml erreichten 102 Patienten (26,1%) und 52 Patienten (13,3%) wiesen einen iPSA >20 ng/ml auf. Der Gleason-Scores reichte im Kollektiv von 5 bis 10. Der Median lag im Gesamtkollektiv sowie in den einzelnen Therapiegruppen bei 7. Insgesamt hatten 117 Patienten (27,1%) einen Gleason-Score 7a, 122 Patienten (28,3%) einen Gleason-Score 7b, 123 Patienten (28,5%) einen Gleason-Score > 7. Hinsichtlich des T-Stadiums hatten 205 Patienten (48,2%) ein Stadium \geq 3a, 179

Patienten (42,1%) ein Stadium = 2c und 41 Patienten (9,6%) ein Stadium \leq 2b. Des Weiteren hatten 389 Patienten (91,5%) ein N0-Stadium und 36 Patienten (8,5%) ein N1-Stadium. Zu zehn Patienten fehlten die Angaben zu T- und N-Stadium. Abbildung 1 und 2 zeigen die Verteilung der T- und N-Stadien im Gesamtkollektiv sowie in den Therapiegruppen. Insgesamt wurde bei 420 aller Patienten primär eine RP durchgeführt. Die übrigen 15 Patienten erhielten eine reine RT, eine Brachy- oder HIFU-Therapie. Bei der OP wurde bei 268 Patienten (67,2%) eine R0-Resektion erzielt und bei 131 Patienten (32,8%) des Gesamtkollektivs eine R1-Resektion. Die Verteilung des R-Status war in allen Therapiegruppen ähnlich zur Verteilung im Gesamtkollektiv. Zu insgesamt 21 operierten Patienten fehlten die Angaben. Bei 360 (85,7%) Patienten mit RP sank der PSA-Wert postoperativ in den nicht nachweisbaren Bereich. Bei 60 Patienten (14,3%) lag postoperativ eine PSA-Persistenz mit einem Wert von 0,1 ng/ml oder höher vor. Aus den genannten Parametern, die für jede Gruppe in Tabelle 4 einzeln dargestellt sind, wurde das Risiko nach D'Amico bestimmt. Vom Gesamtkollektiv hatten 400 Patienten (93,0%) ein hohes, 21 Patienten (4,9%) ein intermediäres und neun Patienten (2,1%) ein niedriges Risiko.

Abbildung 1: Verteilung der T-Stadien in den Therapiegruppen

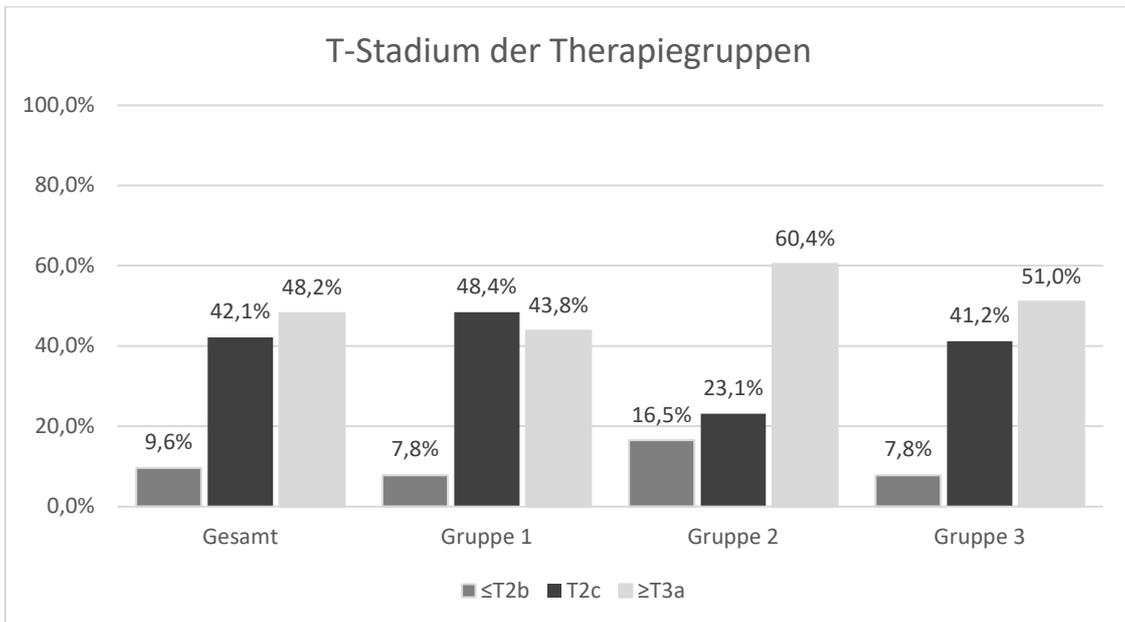


Abbildung 1: Darstellung der prozentualen Verteilung der Tumor (T)-Stadien in den Therapiegruppen bezogen auf das initiale Stadium nach Prostatektomie; Gruppe 1 = Biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

Abbildung 2: Verteilung der N-Stadien in den Therapiegruppen

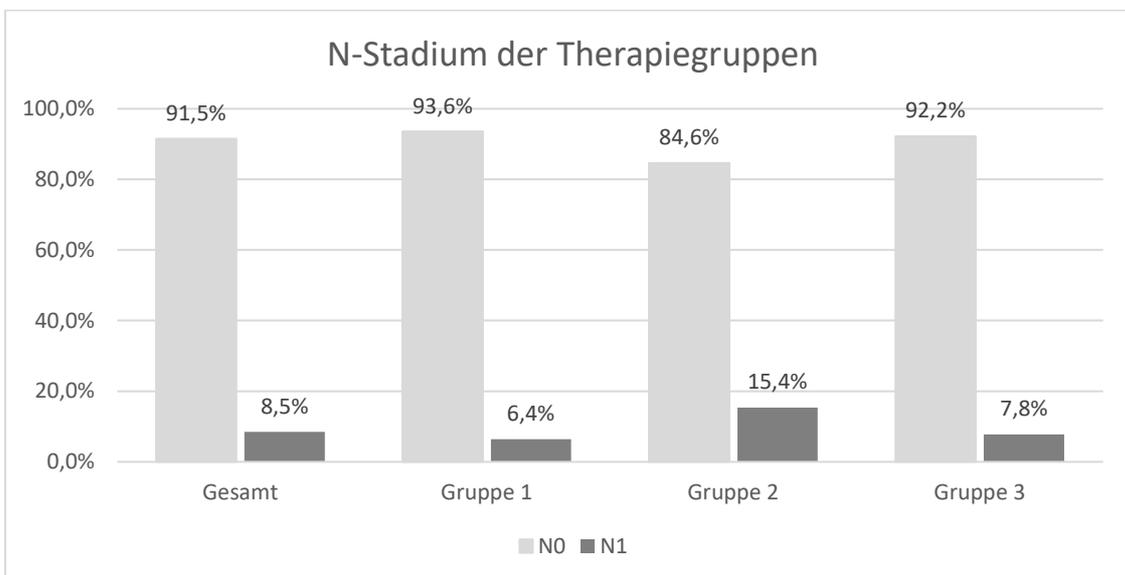


Abbildung 2: Darstellung der prozentualen Verteilung der Lymphknoten (N)-Stadien in den Therapiegruppen bei Erstdiagnose; Gruppe 1 = Biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

3.1.2 Gruppe 1: Biochemische Rezidive

Gruppe 1 umfasste 286 Patienten. Das Alter betrug 69,0 Jahre (43,5-84,3). Mit 198 Patienten (69,2%) waren in dieser Gruppe anteilig weniger über 65-Jährige. Der Karnofsky-Index betrug ebenso wie im Gesamtkollektiv 100 (70-100). Der iPSA-Wert war im Vergleich zu den anderen Gruppen mit 7,89 ng/ml (0,76-200,0) am geringsten. Im Vergleich zum gesamten Kollektiv hatten mit 73 (25,6%) weniger Patient einen GS > 7. Das mediane T-Stadium lag bei T2c. 18 Patienten (6,4%) hatten ein N1-Stadium und 91 Patienten (33,2%) einen R1-Status. Die Verteilung des R-Status war damit sehr ähnlich zum Gesamtkollektiv. Bei 33 Patienten (11,7%) kam es postoperativ zu einer PSA-Persistenz.

3.1.3 Gruppe 2: Nodale Rezidive

Gruppe 2 waren 95 Patienten zugehörig, die im Median 70,6 Jahre (48,2-82,5) alt waren. 74 Patienten (77,9%) waren über 65 Jahre alt. Der Karnofsky-Index betrug 90 (80-100). Der iPSA-Wert war mit einem Median von 9,90 ng/ml im Vergleich zu den anderen Gruppen am höchsten. Auch der Anteil an Patienten mit einem iPSA > 20 ng/m war in dieser Gruppe mit 20 Patienten (22,5%) am größten. Die Patienten dieser Gruppe wiesen die größten GS auf. Mit 36 Patienten (38,3%) war der Anteil mit einem GS > 7 ng/ml größer als im Gesamtkollektiv oder in den anderen Therapiegruppen. Das mediane T-Stadium lag bei T3a. 14 Patienten (15,4%) hatten ein N1-Stadium, was fast dem doppelten Anteil im Gesamtkollektiv entspricht. Ähnlich wie im Gesamtkollektiv waren bei 26 Patienten (32,5%) die Resektionsränder mit dem Ergebnis einer R1-Resektion nicht ganz tumorfrei. Postoperativ kam es bei 18 Patienten (21,4%) und damit bei einem deutlich höheren Anteil im Vergleich zum Gesamtkollektiv zu einer PSA-Persistenz.

3.1.4 Gruppe 3: Makroskopische Lokalrezidive

Zu Gruppe 3 zählten 54 Patienten mit einem Alter von 71,1 Jahren (56,3-81,9). 44 Patienten (81,5%) davon waren älter als 65 Jahre. In dieser Gruppe war der Karnofsky-Index mit einem Median von 80 (80-100) im Vergleich zu den anderen

Gruppen am geringsten. Der iPSA lag bei 8,00 ng/ml (1,10-32,00). Mit 9,5% waren in dieser Gruppe am wenigsten Patienten mit einem iPSA von > 20 ng/ml. Der Anteil der Patienten mit einem GS von > 7 war mit 14 Patienten (26,9%) etwas geringer als der Median des Gesamtkollektivs und relativ ähnlich zu Gruppe 1. Wirft man einen Blick auf die Untergruppen, zeigt sich in Gruppe 3b mit sechs Patienten (37,5%) ein ähnlich großer Anteil mit einem GS > 7 wie in Gruppe 2. In Gruppe 3a sind es dagegen acht Patienten nur 21,1%. Dementsprechend umgekehrt verhielt es sich in der Verteilung der Patienten mit einem niedrigen Gleason-Score von unter 7 (3a: 27,8%; 3b: 18,8%). Das mediane T-Stadium lag bei T3a. 4 Patienten (7,8%) hatten ein N1-Stadium, was vergleichbar mit dem Gesamtkollektiv ist. In den Untergruppen zeigt sich jedoch erneut schlechtere Voraussetzungen in Gruppe 3b mit drei Patienten (18,8%) mit N1-Stadium im Vergleich zu einem Patienten (2,9%) in Gruppe 3a. Ebenso wie in den anderen Therapiegruppen verhielt sich die Verteilung des R-Status mit 14 Patienten (31,1%) mit einer R1-Resektion ähnlich zum Gesamtkollektiv. Bei neun Patienten (16,7%) fiel der PSA-Wert postoperativ nicht unter die Nachweisgrenze. In den Untergruppen zeigte sich hier wieder ein deutlich höherer Anteil in Gruppe 3b (3a: 10,5%; 3b: 31,3%).

Tabelle 4: Übersicht über Patienten- und Tumorcharakteristika

Parameter	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Alter Start-RT, Median (Range)	69,7 (43,5-84,3)	69,0 (43,5-84,3)	70,6 (48,2-82,5)	71,1 (56,3-81,9)
Alter ≤ 65	119 (27,4%)	88 (30,8%)	21 (22,1%)	10 (18,5%)
Alter > 65	316 (72,6%)	198 (69,2%)	74 (77,9%)	44 (81,5%)
Karnofsky- Index, Median (Spannweite)	100 (70-100)	100 (70-100)	90 (80-100)	80 (80-100)
iPSA (ng/ml), Median (Spannweite)	8,30 (0,76-300,0)	7,89 (0,76-200,0)	9,90 (3,00-300,00)	8,00 (1,10-32,00)
iPSA-Gruppe (ng/ml)				
< 10	237 (60,6%)	166 (63,8%)	45 (50,6%)	26 (61,9%)
10-20	102 (26,1%)	66 (25,4%)	24 (27,0%)	12 (28,6%)
>20	52 (13,3%)	28 (10,8%)	20 (22,5%)	4 (9,5%)
Fehlend	43	26	6	11
Gleason-Gruppe <7	69 (16,0%)	43 (15,1%)	13 (13,8%)	13 (25,0%)

=7a	117 (27,1%)	89 (31,2%)	18 (19,1%)	10 (19,2%)
=7b	122 (28,3%)	80 (28,1%)	27 (28,7%)	15 (28,9%)
>7	123 (28,5%)	73 (25,6%)	36 (38,3%)	14 (26,9%)
Fehlend	4	1	1	2
T-Gruppe				
≤2b	41 (9,6%)	22 (7,8%)	15 (16,5%)	4 (7,8%)
=2c	179 (42,1%)	137 (48,4%)	21 (23,1%)	21 (41,2%)
≥3a	205 (48,2%)	124 (43,8%)	55 (60,4%)	26 (51,0%)
Fehlend	10	3	4	3
N-Stadium				
0	389 (91,5%)	265 (93,6%)	77 (84,6%)	47 (92,2%)
1	36 (8,5%)	18 (6,4%)	14 (15,4%)	4 (7,8%)
Fehlend	10	3	4	3
R-Status				
0	268 (67,2%)	183 (66,8%)	54 (67,5%)	31 (68,9%)
1	131 (32,8%)	91 (33,2%)	26 (32,5%)	14 (31,1%)
Fehlend	21	8	4	9
Risiko nach D'Amico				
Niedrig	9 (2,1%)	4 (1,4%)	3 (3,2%)	2 (3,8%)
Intermediär	21 (4,9%)	13 (4,6%)	7 (7,5%)	1 (1,9%)
Hoch	400 (93,0%)	268 (94,0%)	83 (89,2%)	49 (94,2%)
Fehlend	5	1	2	2
PSA-Persistenz				
Nein	360 (85,7%)	250 (88,3%)	66 (78,6%)	45 (83,3%)
Ja	60 (14,3%)	33 (11,7%)	18 (21,4%)	9 (16,7%)

Tabelle 4: Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten- und Tumorcharakteristika in den einzelnen Therapiegruppen; iPSA = initiales Prostataspezifisches Antigen, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, T = Tumor, Gruppe 1 = Biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

3.2 Therapiecharakteristika

3.2.1 Gesamtkollektiv

Die Bestrahlungsserien, die Grundlage dieser Arbeit sind, wurden zwischen 2010 und 2021 in der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt. Die mediane Zeit zwischen Operation und dem Beginn der Bestrahlung betrug 36,7 Monate (1,8-256,1). Der PSA-Wert vor Strahlentherapiebeginn betrug 0,44 ng/ml (0,00-46,00). Insgesamt 238 Patienten (54,7%) hatten einen PSA-Wert < 0,5 ng/ml, bei 197 Patienten (45,3%) war der Wert größer. Die sRT wurde moderat hypofraktioniert mit 5 Fraktionen pro Woche. Dabei erhielten die Patienten zwei Dosisstufen in der simultan integrierter Boost (SIB)-Technik. Die mediane PTV-Dosis lag bei 56,1 Gy (40,0-70,0) in median 33 Fraktionen (20-38)

mit je 1,7 Gy (1,7-3,0). Die mediane Gesamtdosis betrug für den ersten Boost 69,3 Gy (45,0-75,9) und für den zweiten Boost 72,6 Gy (72,0-76,23). Beim Zielvolumen wurde unterschieden, ob zusätzlich zur Bestrahlung der Prostataloge auch eine Bestrahlung der LAW erfolgte. Insgesamt 151 Patienten (34,7%) des Gesamtkollektivs erhielten eine LK-Bestrahlung und 284 Patienten (65,3%) nur eine Bestrahlung der ehemaligen Prostataloge. Die Bestrahlung wurde bei 174 Patienten (40,0%) in IMRT-Technik und bei 251 Patienten (57,5%) in VMAT-Technik durchgeführt. Bei zehn Patienten (2,3%), die nur eine Dosis ohne Boost erhielten, wurde die 3D-Technik angewandt.

Zur Bestrahlungsplanung wurde bei allen Patienten eine CT und bei manchen zusätzlich eine MRT oder eine PET-CT durchgeführt. Dabei erhielten alle 435 Patienten (100%) eine CT, um die Lage des Rezidivs und die der angrenzenden Risikoorganen zu erfassen. 209 Patienten (48,0%) erhielten zusätzlich eine PET-CT. Bei 49 Patienten (11,3%) wurde eine Cholin-PET-CT und bei 160 Patienten (36,8%) eine PSMA-PET-CT durchgeführt. Bei 84 Patienten (19,3%) wurde zur Diagnostik noch eine MRT veranlasst.

Bei insgesamt 124 Patienten (28,5%) wurde parallel zur RT oder kurz zuvor eine Hormontherapie eingeleitet, die im Median für 25,9 Monate (2,6-145,7) verabreicht wurde.

3.2.2 Gruppe 1: Biochemische Rezidive

Mit 28,0 Monaten (2,0-192,3) war der Abstand zwischen RP und RT in dieser Gruppe am geringsten. Der prätherapeutische PSA-Wert lag mit 0,30 ng/ml unter dem Median des Gesamtkollektivs. Nur 77 Patienten (26,9%) der Patienten hatten vor der sRT einen PSA-Wert > 0,5 ng/ml. Die Patienten erhielten 33 Fraktionen (24-37). Die mediane ED und GD betragen 1,7/2,1Gy bzw. 56,1/69,3Gy. Nur zwei Patienten in dieser Gruppe erhielten einen zweiten Boost auf die LAW mit einer Dosissteigerung auf median 62,65 Gy. Bei 246 Patienten (86,0%) erfolgte die sRT ohne Bestrahlung der LAW und bei 40 Patienten (14,0%) mit Bestrahlung der LAW. 46 Patienten (16,1%) erhielten begleitend zur sRT eine ADT. Diese wurde vor allem wie Tabelle 5 zeigt bei Patienten mit erhöhtem prätherapeutischen PSA-Wert und einem höheren Gleason-Score

durchgeführt. Die Verteilung der Risikogruppe war bei Patienten mit und ohne ADT relativ gleich.

Tabelle 5: Verteilung der Patienten mit/ohne ADT auf die Risikofaktoren PSA vor sRT, Gleason-Gruppe, Risiko nach D'Amico in Gruppe 1

Parameter	Ohne ADT	Mit ADT
PSA vor sRT in ng/ml		
< 0,5	181 (75,4%)	30 (62,5%)
≥ 0,5	59 (24,6%)	18 (37,5%)
Gleason-Gruppe		
<7	39 (16,3%)	4 (8,3%)
=7a/ 7b	146 (61,1%)	23 (47,9%)
>7	54 (22,6%)	21 (43,8%)
Risiko nach D'Amico		
Niedrig	3 (1,3%)	1 (2,1%)
Intermediär	12 (5,0%)	1 (2,1%)
Hoch	225 (93,8%)	45 (95,7%)

Tabelle 5: Darstellung einer ADT bei vorhandenen Risikofaktoren bzw. Tumorcharakteristika; ADT = Androgendeprivationstherapie, PSA = Prostataspezifisches Antigen

3.2.3 Gruppe 2: Nodale Rezidive

Der Zeitraum zwischen der Operation und der Strahlentherapie lag bei 69,4 Monaten (2,9-228,99). Der prätherapeutische PSA-Wert war mit 2,27 ng/ml (0,00-38,00) deutlich höher als der Median des Gesamtkollektivs. Dementsprechend erhöht war in diesen Gruppen mit 79 (83,2%) der Anteil an Patienten mit einem PSA-Wert > 0,5 ng/ml. Im Vergleich zu den anderen Gruppen erhielten die Patienten dieser Gruppe weniger Bestrahlungseinheiten aufgrund der Lage des ZV in der Nähe der Darmstrukturen. Die mediane PTV-Dosis betrug 47,6 Gy (40,0-63,05 Gy) in median 28 Fraktionen (20-38) mit 1,7 Gy pro Fraktion (1,7-3,0). Die mediane Dosis des Boosts beträgt als ED 2,2 Gy (2,1-5,0) und als GD 60,9 Gy (45,0-69,3). 79 Patienten erhielten eine sRT ohne Bestrahlung der Prostatafossa. Bei 15 Patienten wurde diese elektiv mitbestrahlt ohne dass Anzeichen für ein Lokalrezidiv vorhanden waren. Im Vergleich zu den anderen Gruppen erhielten deutlich mehr, nämlich 57 Patienten (60,0%), eine ADT. Diese wurde wie Tabelle 6 zeigt vermehrt bei Patienten mit erhöhtem prätherapeutischen PSA-Wert und höherer Risikogruppe durchgeführt. Die Verteilung der Gleason-Scores war bei Patienten mit und ohne ADT relativ gleich.

Tabelle 6: Verteilung der Patienten mit/ohne ADT auf die Risikofaktoren PSA vor sRT, Gleason-Gruppe, Risiko nach D'Amico in Gruppe 2

Parameter	Ohne ADT	Mit ADT
PSA vor sRT in ng/ml		
< 0,5	7 (18,4%)	9 (15,8%)
≥ 0,5	31 (81,6%)	48 (84,2%)
Gleason-Gruppe		
<7	5 (13,2%)	8 (14,3%)
=7a/ 7b	18 (47,4%)	27 (48,2%)
>7	15 (39,5%)	21 (37,5%)
Risiko nach D'Amico		
Niedrig	2 (5,3%)	1 (1,8%)
Intermediär	5 (13,2%)	2 (3,6%)
Hoch	31 (81,6%)	52 (94,5%)

Tabelle 6: Durchführung einer ADT bei vorhandenen Risikofaktoren bzw. Tumorcharakteristika; ADT = Androgendeprivationstherapie, PSA = Prostataspezifisches Antigen

3.2.4 Gruppe 3: Makroskopische Lokalrezidive

Der größte Abstand zwischen RP und RT lag in der dieser Gruppe mit 72,0 Monaten (1,8-256,1). Vor der RT lag der PSA-Wert bei 1,05 ng/ml (0,11-46,00). Auch in dieser Gruppe hatten mit 42 Patienten (77,8%) mehr Patienten einen über 0,5 ng/ml erhöhten PSA-Wert als im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Die Patienten erhielten 33 Fraktionen (20-38). Die meisten Patienten erhielten einen zweiten Boost als dritte Dosisstufe und wurden im Median mit einer ED von 1,7/2,1/2,2 Gy bestrahlt woraus sich eine GD von 56,1/69,3/72,6 Gy ergab. 21 Patienten (38,9%) erhielten eine ADT. Diese wurde wie Tabelle 7 zeigt vermehrt bei Patienten mit erhöhtem prätherapeutischen PSA-Wert und höherem Gleason-Score durchgeführt. Die Verteilung der Risikogruppe war bei Patienten mit ADT etwas niedriger zugunsten niedriger Risikogruppen als bei Patienten ohne ADT. Tabelle 8 gibt einen Überblick über alle Therapiecharakteristika in den einzelnen Gruppen.

Tabelle 7: Verteilung der Patienten mit/ohne ADT auf die Risikofaktoren PSA vor sRT, Gleason-Gruppe, Risiko nach D'Amico in Gruppe 3

Parameter	Ohne ADT	Mit ADT
PSA vor sRT in ng/ml		
< 0,5	10 (30,3%)	2 (9,5%)
≥ 0,5	23 (69,7%)	19 (90,5%)
Gleason-Gruppe		
<7	11 (35,5%)	2 (9,5%)
=7a/ 7b	13 (41,9%)	12 (57,1%)
>7	7 (22,6%)	7 (33,3%)
Risiko nach D'Amico		
Niedrig	1 (3,1%)	1 (5,0%)
Intermediär	0 (0,0%)	1 (5,0%)
Hoch	31 (96,9%)	18 (90,0%)

Tabelle 7: Durchführung einer ADT bei vorhandenen Risikofaktoren bzw. Tumorcharakteristika; ADT = Androgendeprivationstherapie, PSA = Prostataspezifisches Antigen

Tabelle 8: Übersicht über die Therapiecharakteristika

Parameter	Gesamt	Gruppe 1 (n= 286)	Gruppe 2 (n=95)	Gruppe 3 (n=54)
Zeit OP-RT (Monate), Median (Spannweite)	36,7 (1,8-256,1)	28,0 (2,0-192,3)	69,4 (2,9-228,99)	72,0 (1,8-256,1)
Fraktionen, Median (Spannweite)	33 (20-38)	33 (24-37)	28 (20-38)	33 (20-38)
PSA-Wert prä RT (ng/mL), Median (Spannweite)	0,44 (0,07-46,00)	0,30 (0,07-20,70)	2,27 (0,07-38,00)	1,05 (0,11-46,00)
PSA prä RT ≥ 0,5 ng/mL				
Nein	238 (54,7%)	210 (73,4%)	16 (16,8%)	12 (22,2%)
Ja	197 (45,3%)	76 (26,6%)	79 (83,2%)	42 (77,8%)
Einzel dosis PTV (Gy), Median (Spannweite)	1,7 (1,7-3,0)	1,7 (1,7-2,0)	1,7 (1,7-3,0)	1,7 (1,7-2,0)
Einzel dosis Boost (Gy), Median (Spannweite)	2,1 (2,0-5,0) / 2,2 (2,1-5,0)	2,1 (2,1-2,4)	2,2 (2,1-5,0)	2,1 (2,0-3,0) / 2,2 (2,1-5,0)
Gesamtdosis PTV (Gy), Median (Spannweite)	56,1 (40,0-70,0)	56,1 (40,8-70,0)	47,6 (40,0-63,05)	56,1 (40,0-66,0)

Gesamtdosis Boost (Gy), Median (Spannweite)	69,3 (45,0-75,9) / 72,6 (72,0-76,23)	69,3 (50,4-75,9)	60,2 (45,0-69,3)	69,3 (60,0-75,9) / 72,6 (72,0-76,23)
Zielvolumen				
Ohne LAW	284 (65,3%)	246 (86,0%)	0 (0%)	38 (70,4%)
Mit LAW	151 (34,7%)	40 (14,0%)	95 (100%)	16 (29,6%)
Staging				
Cholin-PET	49 (11,3%)	15 (5,2%)	27 (28,4%)	7 (13,0%)
PSMA-PET	160 (36,8%)	49 (17,1%)	67 (70,5%)	44 (81,5%)
MRT	84 (19,3%)	45 (15,7%)	4 (4,2%)	35 (64,8%)
RT-Technik				
3D	10 (2,3%)	8 (2,8%)	2 (2,1%)	0
IMRT	174 (40,0%)	107 (37,4%)	41 (43,2%)	26 (48,1%)
VMAT	251 (57,7%)	171 (59,8%)	52 (54,7%)	28 (51,9%)
ADT				
Nein	311 (71,5%)	240 (83,9%)	38 (40,0%)	33 (61,1%)
Ja	124 (28,5%)	46 (16,1%)	57 (60,0%)	21 (38,9%)
ADT Dauer (Monate), Median (Spannweite)	25,9 (2,6-145,7)	25,9 (2,7-145,7)	25,4 (6,0-145,7)	25,9 (2,6-128,0)

Tabelle 8: Darstellung der prozentualen Verteilung der Therapiecharakteristika in den einzelnen Therapiegruppen; ADT = Androgendeprivationstherapie, CT = Computertomographie, Gy = Gray, IMRT = intensitätsmodulierte Strahlentherapie, LAW = Lymphabflusswege, MRT = Magnetresonanztomographie, PET = Positronenemissionstomographie, PSA = Prostataspezifisches Antigen, PSMA = Prostataspezifisches Membranantigen, PTV = planning target volume, RT = Radiotherapie, VMAT = volumenmodulierte Strahlentherapie, Gruppe 1 = biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

3.3 Therapieergebnisse im Gesamtkollektiv

3.3.1 Therapieansprechen und onkologische Ergebnisse

Insgesamt konnten 373 Patienten (86,7%) einen PSA-Nadir im medianen Schnitt nach 4,8 Monaten (0,0-97,8) erreichen. Der mediane Wert lag dabei bei 0,07 ng/ml (0,00-20,70). Bei insgesamt 57 Patienten (13,3%) wurde kein PSA-Nadir erreicht, das heißt es kam zu keinem PSA-Abfall nach RT.

Bei insgesamt 99 Patienten (22,8%) wurde aufgrund eines PSA-Progresses oder einem späteren Wiederanstieg nach erreichtem PSA-Nadir eine sADT eingeleitet. Die Zeit zwischen RT und Beginn der sADT betrug im Median 26,8 Monate (2,7-111,7). Die mediane Behandlungsdauer betrug dabei 25,2 Monate (0,2-121,7). Eine Zusammenfassung über den PSA-Nadir und die sADT im

Gesamtkollektiv sowie in den einzelnen Therapiegruppen findet sich in Tabelle 9 und 10.

Tabelle 9: Zusammenfassung PSA-Nadir

Parameter	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Anzahl Patienten mit PSA-Nadir	373	240	83	50
Anzahl Patienten mit fehlendem/ unbekanntem PSA-Nadir	62	46	12	4
PSA-Nadir (ng/mL), Median (Spannweite)	0,07 (0,00-20,70)	0,07 (0,00-20,70)	0,07 (0,00-18,40)	0,07 (0,00-16,90)
Dauer bis Nadir (Monate), Median (Spannweite)	4,8 (0,0-97,8)	4,10 (0,0-97,8)	5,6 (0,0-90,3)	6,7 (0,0-55,9)

Tabelle 9: Darstellung der erreichten PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Nadir-Werte und deren Verteilung in den Therapiegruppen, Gruppe 1 = biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

Tabelle 10: Zusammenfassung sADT

Parameter	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
sADT				
Nein	335 (77,2%)	220 (76,9%)	38 (40,0%)	49 (90,7%)
Ja	99 (22,8%)	66 (23,1%)	57 (60,0%)	5 (9,3%)
Dauer RT – Beginn sADT (Monate), Median (Spannweite)	26,8 (2,7-111,7)	26,2 (2,7-111,7)	27,5 (3,0-89,1)	26,1 (12,0-36,2)
sADT Dauer (Monate), Median (Spannweite)	25,2 (0,2-121,7)	31,6 (0,2-121,7)	25,5 (6,0-245,7)	18,8 (1,7-40,4)

Tabelle 10: Übersicht über die Anwendung und Verteilung einer sADT (Salvage Androgendeprivationstherapie) in den einzelnen Therapiegruppen, Gruppe 1 = biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

Bei insgesamt 120 Patienten (27,6%) kam es innerhalb der Nachbeobachtungszeit, die im Median bei 55,0 Monaten (4,9-143,4) lag, zu einem PSA-Anstieg von 0,5 ng/ml über den PSA-Nadir. Der mediane Wert lag dabei bei 1,40 ng/ml (0,50-99,00) und trat nach 24,1 Monaten (0,8-101,3) auf.

Zwischen den Gruppen konnte dabei ein signifikanter Unterschied ($p=0,011$) festgestellt werden. Die einzelnen Ergebnisse finden sich in den Kapiteln zu den jeweiligen Gruppen. Ein Vergleich des biochemisch progressionsfreien Überlebens hinsichtlich eines PSA-Rezidivs von 0,5 ng/ml zeigt Abbildung 3, in der erkennbar ist, dass Gruppe 1 die beste Prognose hat.

Abbildung 3: Biochemisch progressionsfreies Überleben (PSA-Rezidiv Nadir + 0,5 ng/ml)

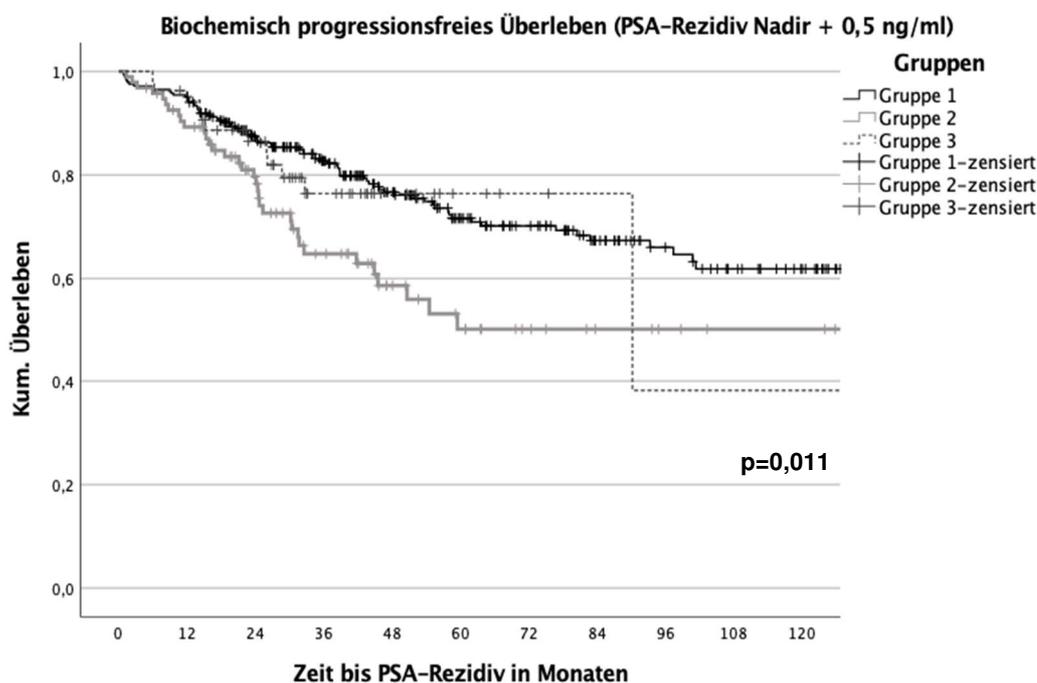


Abbildung 3: Darstellung und Vergleich des biochemisch progressionsfreien Überlebens (PSA-Rezidiv 0,5 ng/ml) in den Gruppen 1-3; Gruppe 1 = biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

Bei allen tumorspezifischen und therapiespezifischen erhobenen Variablen wurde mittels der Cox-Regressionsanalyse überprüft, ob diese einen signifikanten Einfluss auf ein PSA-Rezidiv Nadir + 0,5 ng/ml im Gesamtkollektiv hatten.

In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Therapiegruppen, wobei Gruppe 2 eine signifikant schlechtere Prognose hatte ($p<0,003$; HR:1,855). Betrachtete man den PSA-Wert vor sRT in der univariablen Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss ($p<0,001$; HR: 1,917). Patienten mit

niedrigerem PSA-Wert liefen dabei besser. Ebenso hat der PSA-Wert in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss (**p=0,008**; **HR: 1,771**). Nach fünf Jahren beträgt das biochemisch progressionsfreie Überleben bei Patienten mit einem PSA-Wert < 0,5 ng/ml 73,9% und bei Patienten mit einem PSA-Wert ≥ 0,5 ng/ml 59,2%.

Abbildung 4: Einfluss des PSA-Werts auf das biochemisch progressionsfreie Überleben (PSA-Rezidiv Nadir + 0,5 ng/ml)

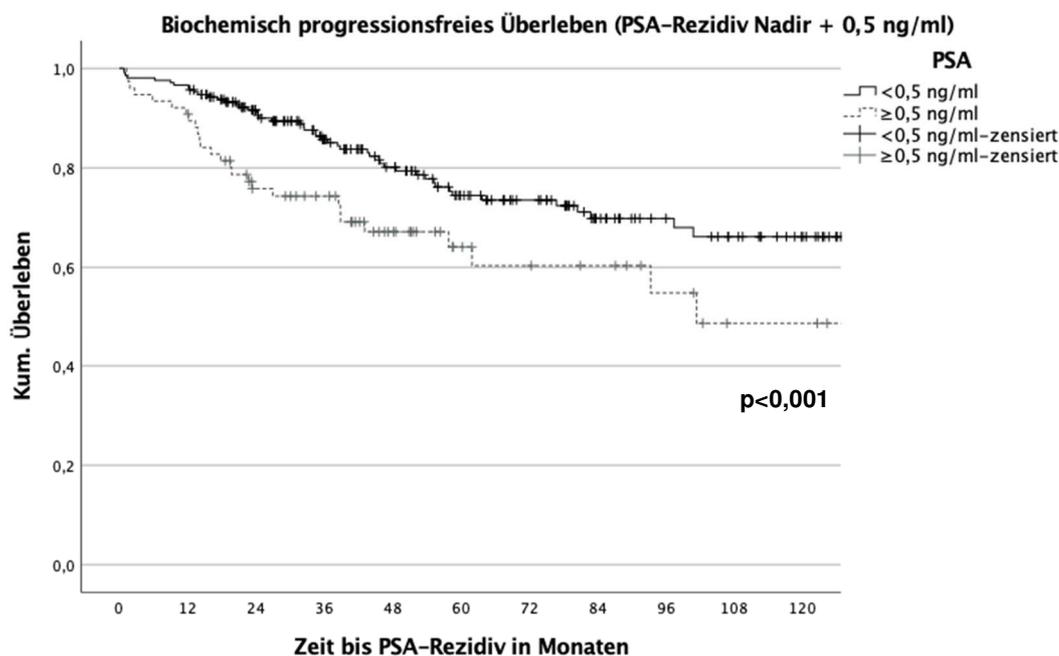


Abbildung 4: Darstellung des biochemisch progressionsfreien Überlebens hinsichtlich eines PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Rezidivs von 0,5 ng/ml in Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA-Wert

Weiterhin zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Einfluss (**p=0,019**; **HR: 1,550**) des Zielvolumens, wobei Patienten ohne Bestrahlung der LAW eine bessere Prognose hatten. In Tabelle 11 ist der Einfluss aller überprüften Parameter auf eine PSA-Rezidiv von 0,5 ng/ml dargestellt.

Tabelle 11: Einfluss auf das Auftreten eines PSA-Rezidivs von Nadir + 0,5 ng/ml

Art der Analyse	Einfluss	Signifikanz	Hazard Ratio (HR)	95,0%-Konfidenzintervall	Referenz
univariat	Therapiegruppen	p=0,012			
	Therapiegruppe 2	p<0,003	1,855	1,233-2,792	Gruppe 1
	Therapiegruppe 3	p=0,662	1,147	0,620-2,120	Gruppe 1
	Alter prä RT	p=0,268	1,014	0,989-1,040	Pro Jahr jünger
	iPSA	p=0,084	1,004	1,000-1,008	Pro 1 ng niedriger
	Gleason-Gruppe	p=0,252			
	GS=7	p=0,990	0,997	0,595-1,669	GS≤6
	GS>7	p=0,252	1,376	0,797-2,377	GS≤6
	T-Gruppe	p=0,615			
	T=2c	p=0,330	0,749	0,418-1,340	T≤ 2b
	T≥3a	p=0,510	0,825	0,465-1,463	T≤ 2b
	N-Status	p=0,216	1,482	0,795-2,765	N0
	R-Status	p=0,266	1,349	0,798-2,271	R0
	Risikogruppe	p=0,939			
	Mittleres Risiko	p=0,743	1,301	0,270-6,266	Niedriges Risiko
	Hohes Risiko	p=0,725	1,286	0,317-5,210	Niedriges Risiko
	PSA-Persistenz	p=0,948	1,018	0,600-1,726	<0,1 ng/ml
	ADT	p=0,808	0,899	0,698-1,586	Ohne ADT
PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p<0,001	1,917	1,336-2,751	< 0,5 ng/ml	
Zielvolumen (+LAW)	p=0,019	1,550	1,076-2,235	ohne LAW	
multivariat	Therapiegruppen	p=0,703			
	Therapiegruppe 2	p=0,619	1,190	0,599-2,363	Gruppe 1
	Therapiegruppe 3	p=0,621	0,849	0,442-1,627	Gruppe 1
	PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,008	1,771	1,163-2,697	< 0,5 ng/ml
	Zielvolumen (+LAW)	p=0,632	1,151	0,647-2,047	ohne LAW

Tabelle 11: Darstellung der Einflüsse verschiedener Parameter auf ein PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Rezidiv von Nadir + 0,5 ng/ml im Gesamtkollektiv in der uni- und multivariaten Analyse; ADT = Androgendeprivationstherapie, iPSA = initiales Prostata-spezifisches Antigen, LAW = Lymphabflusswege, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, sADT = salvage Androgendeprivationstherapie, T = Tumor, Gruppe 1 = Biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

Da es in der Literatur auch andere Werte für die Definition des biochemischen Rezidivs gibt, wurde in dieser Arbeit zusätzlich auch ein PSA-Anstieg über 2 ng/ml als BCR ausgewertet. Dazu kam es bei insgesamt 67 Patienten (15,4%) im Verlauf der Nachbeobachtungszeit. Auch hier zeigte sich zwischen den

Therapiegruppen ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Insbesondere waren Patienten mit makroskopischem Rezidiv im Bereich der LK betroffen. Im Median wurde im Gesamtkollektiv ein Wert von 4,30 ng/ml (2,10-95,30) nach 24,8 Monaten (0,9-117,5) diagnostiziert. Die Ergebnisse der Therapiegruppen sind in Abbildung 5 dargestellt und werden in den Kapiteln der einzelnen Gruppen aufgeführt. Das mediane biochemische progressionsfreie Überleben wurde in keiner Therapiegruppe erreicht.

Abbildung 5: Biochemisch progressionsfreies Überleben (PSA-Rezidiv 2ng/ml)

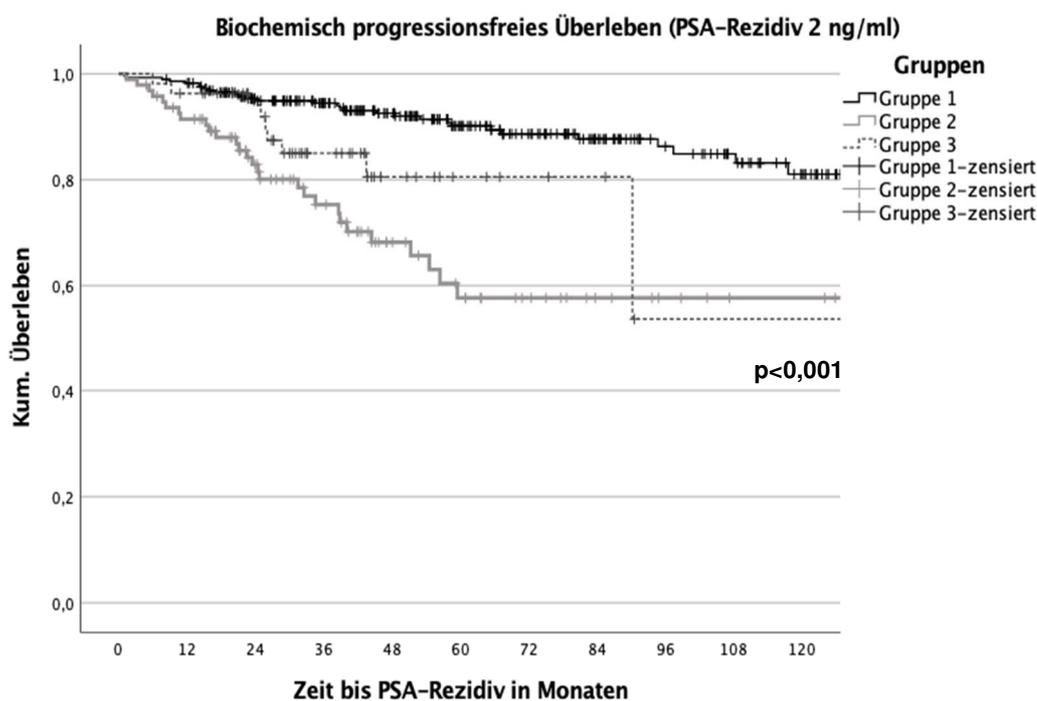


Abbildung 5: Darstellung des biochemisch progressionsfreien Überlebens bezüglich eines PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Rezidivs von 2 ng/ml in den Gruppen 1-3

In der univariaten Analyse für das Auftreten eines PSA-Rezidivs von 2 ng/ml ist der Einfluss der Therapiegruppen signifikant mit einer signifikant schlechteren Prognose von Gruppe 2 und 3 im Vergleich zu Gruppe 1 ($p < 0,001$; HR: 4,198 bzw. $p = 0,024$; HR: 2,390). Zudem hatten Patienten mit einem höheren iPSA ein signifikant erhöhtes Risiko ($p = 0,009$; HR: 1,006) für ein PSA-Rezidiv. Patienten mit Lymphknotenbefall hatten eine signifikant schlechtere Prognose ($p = 0,012$;

HR: 2,481). Außerdem zeigt sich ein signifikant negativer Einfluss einer ADT (**p=0,033; HR:1,736**). Patienten ohne Hormontherapie hatten ein geringeres Risiko für ein PSA-Rezidiv. Außerdem war die Bestrahlung der LAW (**p<0,001; HR: 3,532**) und der PSA-Wert vor sRT (**p<0,001; HR: 2,676**) signifikant. Das biochemisch progressionsfreie Überleben beträgt nach fünf Jahren bei Patienten mit einem Wert < 0,5 ng/ml 90,9% und bei Patienten mit einem Wert ≥ 0,5 ng/ml 71,2%. Der Einfluss ist in Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung 6: Einfluss des PSA-Werts auf das biochemisch progressionsfreie Überleben (PSA-Rezidiv 2 ng/ml)

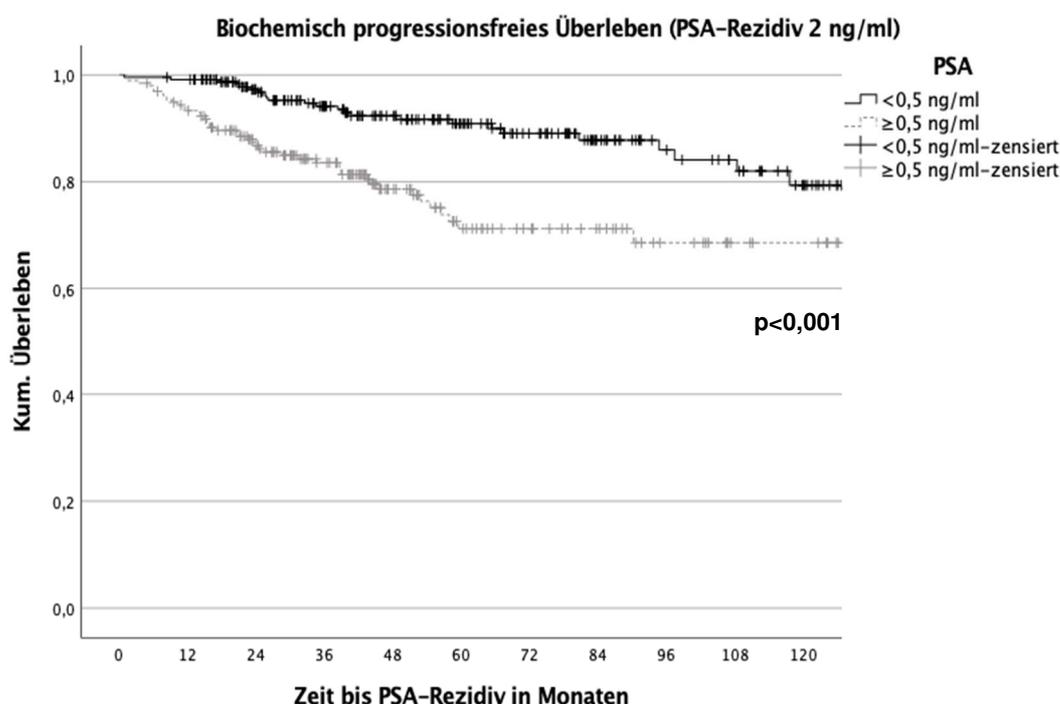


Abbildung 6: Darstellung des biochemisch progressionsfreien Überlebens hinsichtlich eines PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Rezidivs von 2 ng/ml in Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA-Wert

In der multivariaten Analyse konnte nur eine signifikante Abhängigkeit von einer sRT mit Bestrahlung der LAW gezeigt werden (**p=0,027; HR: 2,326**). Insgesamt erhielten 284 Patienten (65,3%) keine Bestrahlung der LAW. Von den anderen Variablen konnte keine signifikante Abhängigkeit festgestellt werden. Tabelle 12 zeigt den Einfluss der untersuchten Parameter auf ein PSA-Rezidiv von 2,0 ng/ml.

Tabelle 12: Einfluss auf das Auftreten eines PSA-Rezidivs von 2 ng/ml

Art der Analyse	Einfluss	Signifikanz	Hazard Ratio (HR)	95,0%-Konfidenzintervall	Referenz
univariat	Therapiegruppen	p<0,001			
	Therapiegruppe 2	p<0,001	4,198	2,489-1,122	Gruppe 1
	Therapiegruppe 3	p=0,024	2,390	1,122-5,094	Gruppe 1
	Alter prä RT	p=0,397	1,015	0,981-1,051	Pro Jahr jünger
	iPSA	p=0,009	1,006	1,002-1,011	Pro 1 ng niedriger
	Gleason-Gruppe	p=0,306			
	GS=7	p=0,138	0,604	0,310-1,176	GS≤6
	GS>7	p=0,412	1,320	0,681-2,559	GS≤6
	T-Gruppe	p=0,413			
	T=2c	p=0,223	0,621	0,288-1,337	T≤ 2b
	T≥3a	p=0,572	0,807	0,382-1,701	T≤ 2b
	N-Status	p=0,012	2,481	1,219-5,049	N0
	R-Status	p=0,336	1,308	0,757-2,262	R0
	Risikogruppe	p=0,794			
	Mittleres Risiko	p=0,644	1,670	0,123-3,662	Niedriges Risiko
	Hohes Risiko	p=0,504	1,618	0,151-2,532	Niedriges Risiko
	PSA-Persistenz	p=0,855	1,068	0,527-2,166	<0,1 ng/ml
	ADT	p=0,033	1,736	1,045-2,885	Ohne ADT
PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p<0,001	2,676	1,620-4,421	< 0,5 ng/ml	
Zielvolumen (+LAW)	p<0,001	3,532	2,167-5,756	ohne LAW	
multivariat	Therapiegruppen	p=0,196			
	Therapiegruppe 2	p=0,180	1,801	0,763-4,255	Gruppe 1
	Therapiegruppe 3	p=0,092	2,034	0,890-4,651	Gruppe 1
	N-Status	p=0,218	1,596	0,759-3,356	N0
	ADT	p=0,272	0,717	0,396-1,298	Ohne ADT
	PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,104	1,657	0,902-3,046	< 0,5 ng/ml
	Zielvolumen (+LAW)	p=0,027	2,326	1,102-4,908	ohne LAW

Tabelle 12: Darstellung der Einflüsse verschiedener Parameter auf ein PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Rezidiv von 2 ng/ml im Gesamtkollektiv in der multi- und univariaten Analyse; ADT = Androgendeprivationstherapie, iPSA = initiales Prostata-spezifisches Antigen, LAW = Lymphabflusswege, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, sADT = salvage Androgendeprivationstherapie, T = Tumor, Gruppe 1 = Biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

Im Rahmen der Nachsorge traten bei 80 Patienten (18,4%) lokoregionäre Rezidive auf, wovon es sich bei 18 Fällen (4,1%) um lokale und bei 62 Fällen (14,3%) um regionale Rezidive handelte. Diese traten im Median nach 55,3

Monaten (11,3-93,4) bzw. nach 29,6 Monaten (2,1-110,6) auf. Zwischen den einzelnen Therapiegruppen gab es dabei sowohl bei den Lokalrezidiven als auch bei den Regionalrezidiven keinen signifikanten Unterschied (lokal: $p=0,386$; regional: $p=0,387$). Das geschätzte progressionsfreie Überleben beträgt im Gesamtkollektiv nach fünf Jahren 95,3% in Bezug auf Lokalrezidive und 84,2% hinsichtlich der Regionalrezidive.

Bei 72 Patienten (16,6%) kam es im Verlauf zu Fernmetastasen, die im Median nach 27,5 Monaten (2,6-109,6) auftraten. Zwischen den Therapiegruppen bestand dabei ein signifikanter Unterschied ($p=0,005$). Bei den Gruppen mit LK-Rezidiv traten die Fernmetastasen früher auf (Gruppe 2: 20,7 Monate; Gruppe 3b: 25,1 Monate) als bei den anderen Therapiegruppen (Gruppe 1: 32,8 Monate; Gruppe 3a: 41,2 Monate). Das progressionsfreie Überleben der einzelnen Gruppen ist in Abbildung 7 dargestellt und wird in den Kapiteln zu den Therapieergebnissen der jeweiligen Gruppen aufgeführt.

Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben (Fernmetastasen)

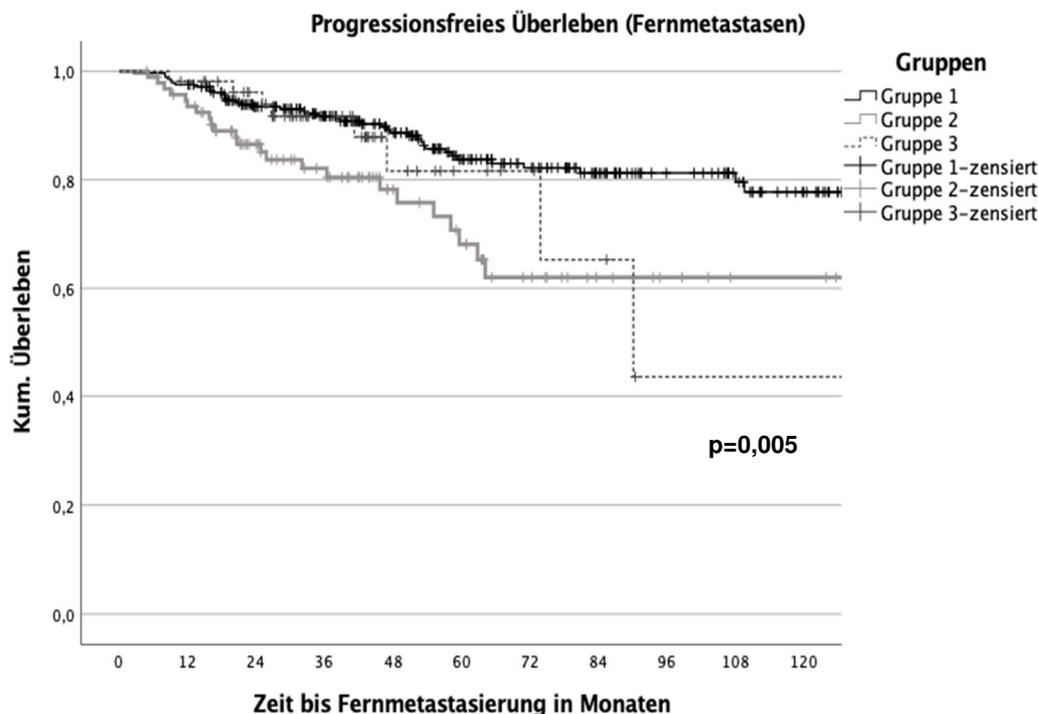


Abbildung 7: Darstellung des progressionsfreien Überlebens bezüglich des Auftretens von Fernmetastasen in den Gruppen 1-3; Gruppe 1 = Biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

Die univariate Analyse ergab einen Einfluss der Therapiegruppen mit einem signifikant schlechteren Verlauf von Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1 (**p=0,001; HR: 2,303**). Auch bei höheren iPSA-Werten ($p<0,001$; HR: 1,008), bei Durchführung einer ADT ($p=0,016$; HR: 1,816), bei einem über 0,5ng/ml erhöhten PSA-Wert vor sRT ($p=0,014$; HR: 1,792) und bei zusätzlicher Bestrahlung der LAW ($p=0,009$; HR: 1,869) zeigte sich eine schlechtere Prognose. Die untersuchten Parameter werden in Tabelle 13 dargestellt.

In der multivariaten Analyse konnte eine signifikante Abhängigkeit des fernmetastasenfreien Überlebens vom iPSA bei Erstdiagnose gezeigt werden ($p=0,021$; HR: 1,006). Wie in Abbildung 8 zu sehen beträgt das fernmetastasenfreie Überleben nach fünf Jahren 83,3% vs. 76,9%.

Tabelle 13: Zusammenfassung der Einflüsse auf Fernmetastasen

Art der Analyse	Einfluss	Signifikanz	Hazard Ratio (HR)	95,0%-Konfidenzintervall	Referenz
univariat	Therapiegruppen	p=0,006			
	Therapiegruppe 2	p=0,001	2,303	1,377-3,852	Gruppe 1
	Therapiegruppe 3	p=0,307	1,490	0,693-3,202	Gruppe 1
	Alter prä RT	p=0,448	0,988	0,958-1,019	Pro Jahr jünger
	iPSA	p<0,001	1,008	1,004-1,012	Pro 1 ng niedriger
	Gleason-Gruppe	p=0,197			
	GS=7	p=0,107	0,610	0,335-1,113	GS≤6
	GS>7	p=0,704	0,884	0,467-1,673	GS≤6
	T-Gruppe	p=0,224			
	T=2c	p=0,085	0,538	0,266-1,090	T≤ 2b
	T≥3a	p=0,262	0,675	0,339-1,342	T≤ 2b
	N-Status	p=0,473	1,360	0,587-3,151	N0
	R-Status	p=0,542	1,182	0,690-2,023	R0
	Risikogruppe	p=0,734			
	Mittleres Risiko	p=0,553	1,917	0,224-16,420	Niedriges Risiko
	Hohes Risiko	p=0,750	1,379	0,191-9,946	Niedriges Risiko
	PSA-Persistenz	p=0,636	0,837	0,400-1,751	<0,1 ng/ml
	ADT	p=0,016	1,816	1,119-2,947	Ohne ADT
	PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,014	1,792	1,124-2,858	< 0,5 ng/ml
	Zielvolumen (+LAW)	p=0,009	1,869	1,172-2,980	ohne LAW

multivariat	Therapiegruppen	p=0,817			
	Therapiegruppe 2	p=0,538	1,338	0,530-3,377	Gruppe 1
	Therapiegruppe 3	p=0,729	1,176	0,469-2,952	Gruppe 1
	iPSA	p=0,021	1,006	1,001-1,011	Pro 1 ng niedriger
	ADT	p=0,386	0,717	0,396-1,298	Ohne ADT
	PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,385	1,219	0,725-2,301	< 0,5 ng/ml
	Zielvolumen (+LAW)	p=0,820	1,097	0,496-2,426	ohne LAW

Tabelle 13: Darstellung der Einflüsse verschiedener Parameter auf das Auftreten von Fernmetastasen im Gesamtkollektiv in der uni- und multivariaten Analyse;
 ADT = Androgendeprivationstherapie, iPSA = initiales Prostataspezifisches Antigen, LAW = Lymphabflusswege, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, sADT = salvage Androgendeprivationstherapie, T = Tumor, Gruppe 1 = Biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

Abbildung 8: Einfluss des PSA-Werts auf das Auftreten von Fernmetastasen

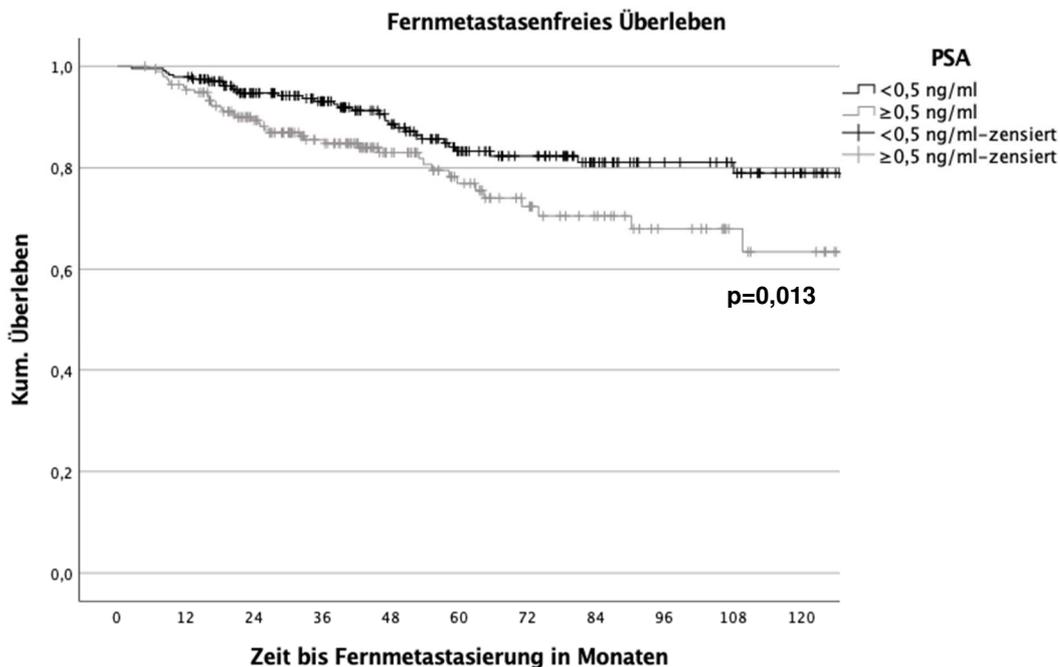


Abbildung 8: Darstellung des fernmetastasenfreien Überlebens in Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA (Prostataspezifisches Antigen)-Wert

Innerhalb der Nachbeobachtungszeit verstarben insgesamt 48 Patienten (11,0%), 24 Patienten (5,9%) davon am Tumor. Im Median verstarben die Patienten nach 63,4 Monaten (10,8-137,8). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens bestand zwischen den einzelnen Therapiegruppen ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$), welcher in Abbildung 9 dargestellt ist. Die einzelnen Ergebnisse der Therapiegruppen werden in entsprechenden Kapiteln aufgeführt.

Abbildung 9: Gesamtüberleben der Therapiegruppen

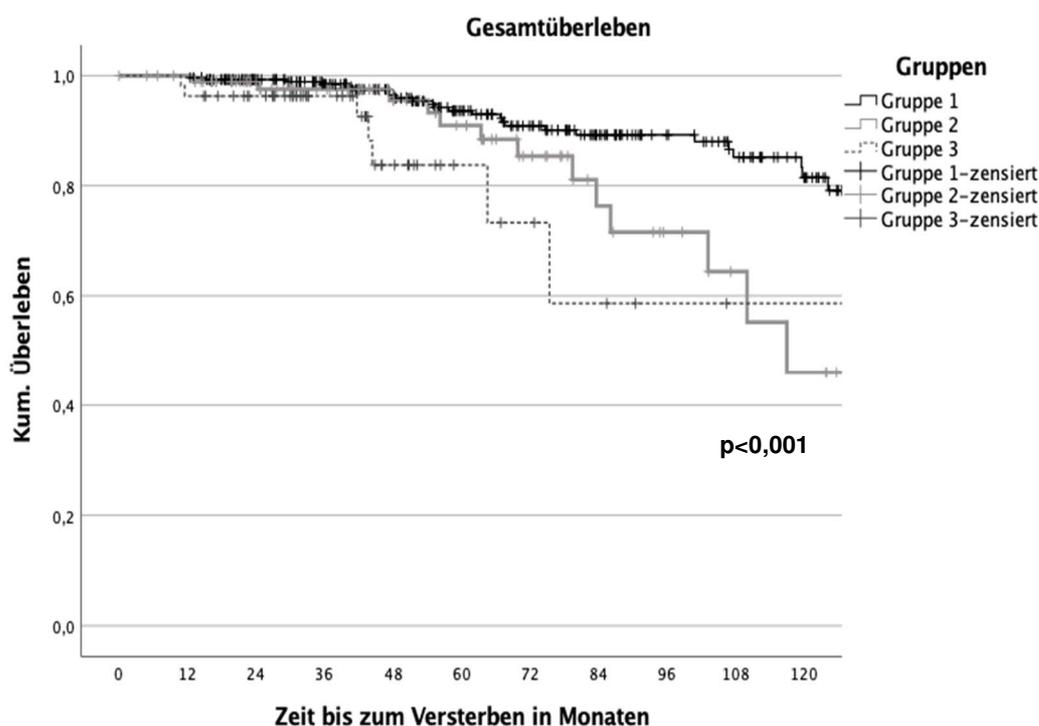


Abbildung 9: Darstellung des Gesamtüberlebens in den Gruppen 1-3; Gruppe 1 = Biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

In der univariaten Analyse zeigte sich eine deutlich bessere Prognose in Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2 und 3 ($p = 0,001$; HR: 2,892 bzw. $p < 0,001$; HR: 4,356). Daneben hatten das Alter ($p = 0,039$; HR: 1,049), der N-Status ($p = 0,002$; HR: 3,531), die zusätzliche Bestrahlung der LAW ($p = 0,010$; HR: 2,125), der PSA-Wert vor sRT ($p < 0,001$; HR: 2,718) sowie die Durchführung einer ADT ($p = 0,005$; HR: 2,290) einen signifikanten Einfluss. Nach fünf Jahren beträgt das

Gesamtüberleben 92,7% sowie 91,7%. Wie in Abbildung 10 zu sehen, wird hier der signifikant unterschiedliche Verlauf circa erst ab dem sechsten Jahr deutlich.

Abbildung 10: Einfluss des PSA-Werts auf das Gesamtüberleben

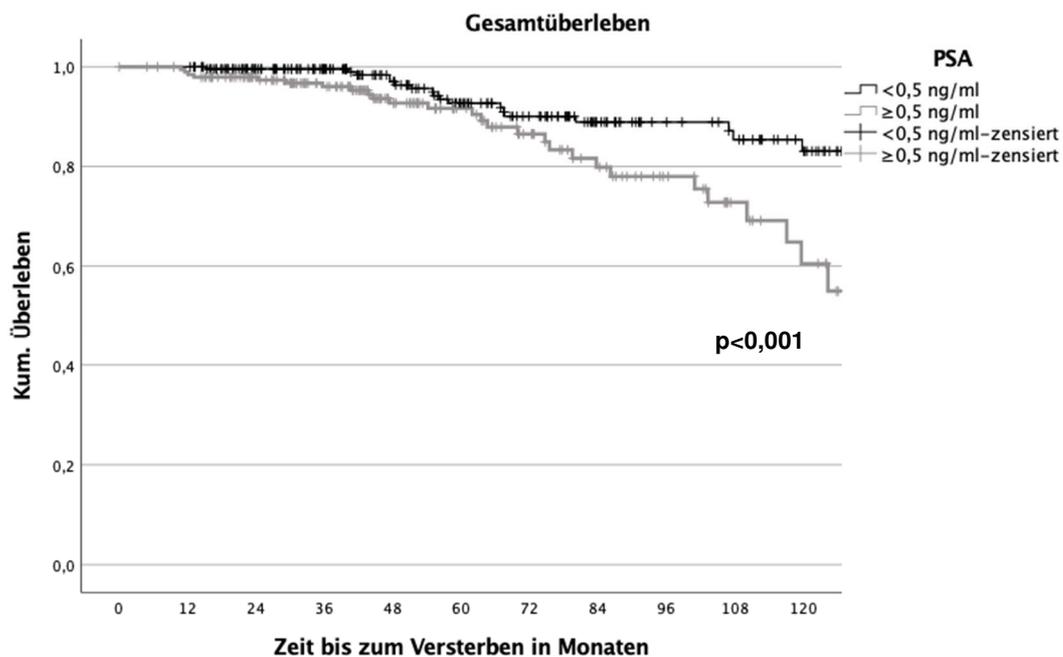


Abbildung 10: Darstellung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Wert

In der multivariaten Analyse konnten keine signifikanten Abhängigkeiten gezeigt werden. Tabelle 14 zeigt den Einfluss der untersuchten Parameter auf das Gesamtüberleben.

Tabelle 14: Zusammenfassung der Einflüsse auf das Gesamtüberleben

Art der Analyse	Einfluss	Signifikanz	Hazard Ratio (HR)	95,0%-Konfidenzintervall	Referenz
univariat	Therapiegruppen	p<0,001			
	Therapiegruppe 2	p=0,001	2,892	1,512-5,532	Gruppe 1
	Therapiegruppe 3	p<0,001	4,356	1,829-10,374	Gruppe 1
	Alter prä RT	p=0,039	1,047	1,002-1,094	Pro Jahr jünger
	iPSA	p=0,305	0,985	0,957-1,014	Pro 1 ng niedriger
	Gleason-Gruppe	p=0,277			
	GS=7	p=0,249	0,646	0,307-1,359	GS≤6
	GS>7	p=0,861	1,017	0,497-2,309	GS≤6
	T-Gruppe	p=0,944			
	T=2c	p=0,958	0,976	0,393-2,420	T≤ 2b
	T≥3a	p=0,861	1,086	0,431-2,736	T≤ 2b
	N-Status	p=0,002	3,531	1,562-7,983	N0
	R-Status	p=0,556	1,219	0,631-2,356	R0
	Risikogruppe	p=0,911			
	Mittleres Risiko	p=0,758	0,700	0,072-6,773	Niedriges Risiko
	Hohes Risiko	p=0,915	0,898	0,123-6,534	Niedriges Risiko
	PSA-Persistenz	p=0,346	0,611	0,219-1,704	<0,1 ng/ml
ADT	p=0,005	2,290	1,282-4,092	Ohne ADT	
PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p<0,001	2,718	1,509-4,895	< 0,5 ng/ml	
Zielvolumen (+LAW)	p=0,010	2,125	1,201-3,761	ohne LAW	
multivariat	Therapiegruppen	p=0,092			
	Therapiegruppe 2	p=0,896	1,075	0,366-3,154	Gruppe 1
	Therapiegruppe 3	p=0,057	2,881	1,063-7,807	Gruppe 1
	Alter prä RT	p=0,351	1,021	0,978-1,065	Pro Jahr jünger
	ADT	p=0,386	0,717	0,396-1,298	Ohne ADT
	N-Status	p=0,069	2,267	0,940-5,469	N0
	PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,187	1,644	0,786-3,440	< 0,5 ng/ml
	Zielvolumen (+LAW)	p=0,445	1,424	0,575-3,528	ohne LAW

Tabelle 14: Darstellung der Einflüsse verschiedener Parameter auf das Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv in der uni- und multivariaten Analyse;

ADT = Androgendeprivationstherapie, iPSA = initiales Prostataspezifisches Antigen, LAW = Lymphabflusswege, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, sADT = salvage Androgendeprivationstherapie, T = Tumor, Gruppe 1 = Biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

Zusammengefasst kam es bei insgesamt 160 Patienten (36,8%) innerhalb der Nachbeobachtungszeit zu einem klinischen Rückfall, das heißt im Median kam es nach 30,4 Monaten (1,3-138,0) entweder zu einem Lokal- oder Regionalrezidiv, zum Auftreten von Fernmetastasen, zur Einleitung einer sADT aufgrund eines steigenden PSA-Werts oder der Patient ist zu diesem Zeitpunkt verstorben. Zwischen den verschiedenen Therapiegruppen lag dabei ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 11 dargestellt sowie in den Kapiteln der einzelnen Gruppen aufgeführt. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde bei allen Gruppen innerhalb der Nachbeobachtungszeit erreicht und beträgt für das Gesamtkollektiv 88,1 Monate. Tabelle 15 gibt einen Überblick über aller Therapieergebnisse in den einzelnen Gruppen.

Abbildung 11: Klinisches progressionsfreies Überleben

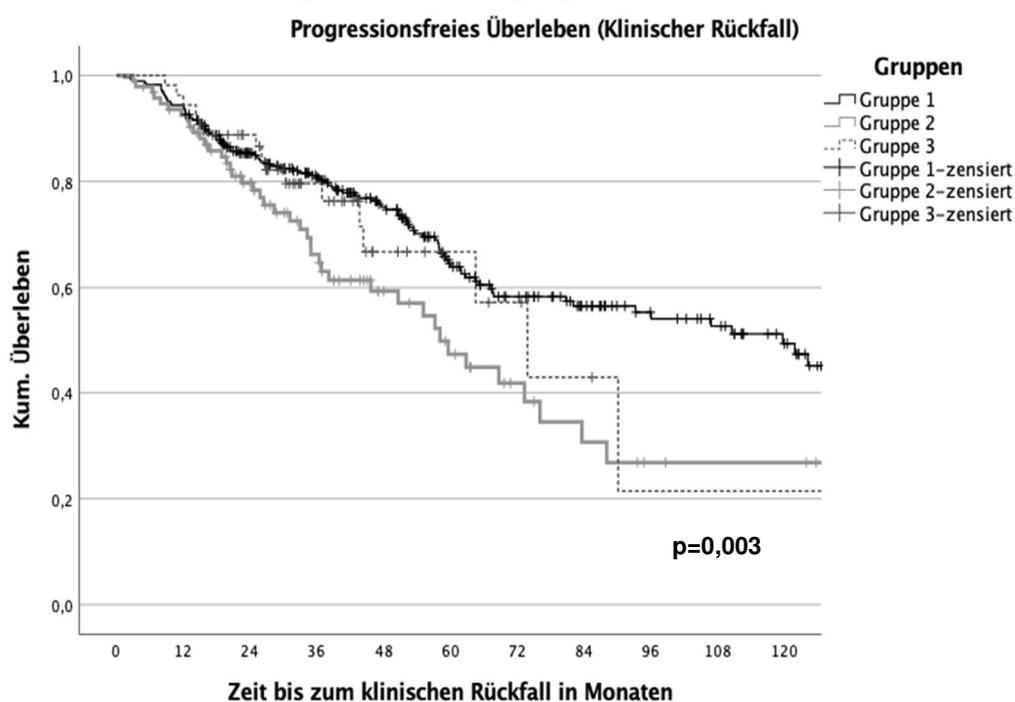


Abbildung 11: Darstellung des progressionsfreien Überlebens hinsichtlich eines klinischen Rückfalls in den Gruppen 1-3; Gruppe 1 = Biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

Tabelle 15: Zusammenfassung Therapieergebnisse

Parameter	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Follow-Up in Monaten, Median (Range)	55,0 (4,9-143,4)	61,8 (12,1-143,4)	47,4 (4,9-135,7)	40,4 (10,8-133,4)
PSA-Rückfall Nadir + 0,5 ng/ml				
Nein	315 (72,4%)	211 (73,8%)	62 (65,3%)	42 (77,8%)
Ja	120 (27,6%)	75 (26,2%)	33 (34,7%)	12 (22,2%)
Zeit bis PSA-Rezidiv (Nadir +0,5) ng/ml in Monate, Median (Range)	24,1 (0,8-101,3)	24,5 (0,8-101,3)	23,7 (1,4-59,5)	32,0 (6,0-133,4)
PSA-Wert bei Rezidiv (Nadir + 0,5) ng/ml, Median (Range)	1,40 (0,50-62,70)	1,02 (0,50-62,70)	3,35 (0,54-59,70)	1,47 (0,54-34,17)
PSA-Rezidiv ≥ 2 ng/ml				
Nein	368 (84,6%)	256 (89,5%)	67 (70,5%)	45 (83,3%)
Ja	67 (15,4%)	30 (10,5%)	28 (29,5%)	9 (16,7%)
Zeit bis PSA-Rezidiv ≥ 2 ng/ml in Monate, Median (Range)	24,8 (0,9-117,5)	34,5 (0,9-117,5)	23,0 (1,4-59,5)	33,1 (6,0-133,4)
Wert PSA-Rückfall über 2 ng/ml, Median (Range)	4,30 (2,10-95,30)	3,48 (2,10-95,30)	5,40 (2,18-59,70)	4,00 (2,43-34,17)
Lokalrezidiv nach sRT				
Nein	417 (95,9%)	275 (96,2%)	89 (93,7%)	53 (98,1%)
Ja	18 (4,1%)	11 (3,8%)	6 (6,3%)	1 (1,9%)
Zeit bis Lokalrezidiv in Monate, Median (Range)	55,3 (11,3-93,4)	58,0 (11,3-93,4)	34,0 (19,8-88,1)	40,4 (10,8-133,4)
Regionalrezidiv nach sRT				
Nein	373 (85,7%)	244 (85,3%)	79 (83,2%)	50 (92,6%)
Ja	62 (14,3%)	42 (14,7%)	16 (16,8%)	4 (7,4%)
Zeit bis Regionalrezidiv in Monate, Median (Range)	29,6 (2,1-110,6)	34,3 (2,1-110,6)	29,7 (11,7-76,1)	35,7 (10,8-133,4)
Fernmetastasen nach sRT				
Nein	363 (83,4%)	245 (85,7%)	72 (75,8%)	46 (85,2%)
Ja	72 (16,6%)	41 (14,3%)	23 (24,2%)	8 (14,8%)
Zeit bis Fernmetastasen in Monate, Median (Range)	27,5 (2,6-109,6)	32,8 (2,6-109,6)	20,7 (5,1-64,2)	38,7 (8,7-133,4)

Tod				
Nein	387 (89,0%)	260 (90,9%)	80 (84,2%)	47 (87,0%)
Ja	48 (11,0%)	26 (9,1%)	15 (15,8%)	7 (13,0%)
Tod (karzinom-spezifisch)				
Nein	411 (94,5%)	276 (96,5%)	85 (89,5%)	50 (92,6%)
Ja	24 (5,5%)	10 (3,5%)	10 (10,5%)	4 (7,4%)
Zeit bis zum Versterben in Monate, Median (Range)	63,4 (10,8-137,8)	57,8 (12,1-137,8)	79,5 (13,1-135,7)	40,8 (10,8-133,4)
Klinischer Rückfall				
Nein	275 (63,2%)	186 (65,0%)	51 (53,7%)	38 (70,4%)
Ja	160 (36,8%)	100 (35,0%)	44 (46,3%)	16 (29,6%)
Zeit bis zum klinischen Rückfall in Monate, Median (Range)	30,4 (1,3-138,0)	32,8 (1,3-138,0)	29,8 (3,0-135,7)	32,5 (8,7-133,4)

Tabelle 15: Darstellung der Therapieergebnisse in den Gruppen 1-3

PSA = Prostataspezifisches Antigen, sRT = Salvage-Radiotherapie, Gruppe 1 = biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

3.3.2 Toxizitäten

Die Toxizitäten nach CTCAE wurden zu verschiedenen Zeitpunkten in Bezug auf die Bestrahlung nach Therapiegruppen getrennt ausgewertet und zudem auch im Gesamtkollektiv betrachtet. Zunächst wurden zu Beginn der Therapie bereits von den Primärtherapien bestehende Toxizitäten erhoben, um spätere NW nicht auf die Bestrahlung zurückzuführen. Dabei waren 425 Patienten (97,7%) frei von gastrointestinalen Beschwerden. Acht Patienten (1,8%) hatten NW ersten Grades und zwei Patienten (0,5%) NW zweiten Grades. Bei den GU-Toxizitäten hatten 240 Patienten (55,2%) keinerlei NW, 158 Patienten (36,3%) hatten leichte Beschwerden, die als Grad 1 eingestuft wurden und 35 Patienten (8,0%) wiesen Grad 2 auf. In Abbildung 12 sind die GI-Toxizitäten den GU-Toxizitäten vor Beginn der Behandlung gegenübergestellt.

Abbildung 12: Zusammenfassung der prätherapeutischen GI-/GU-Toxizitäten

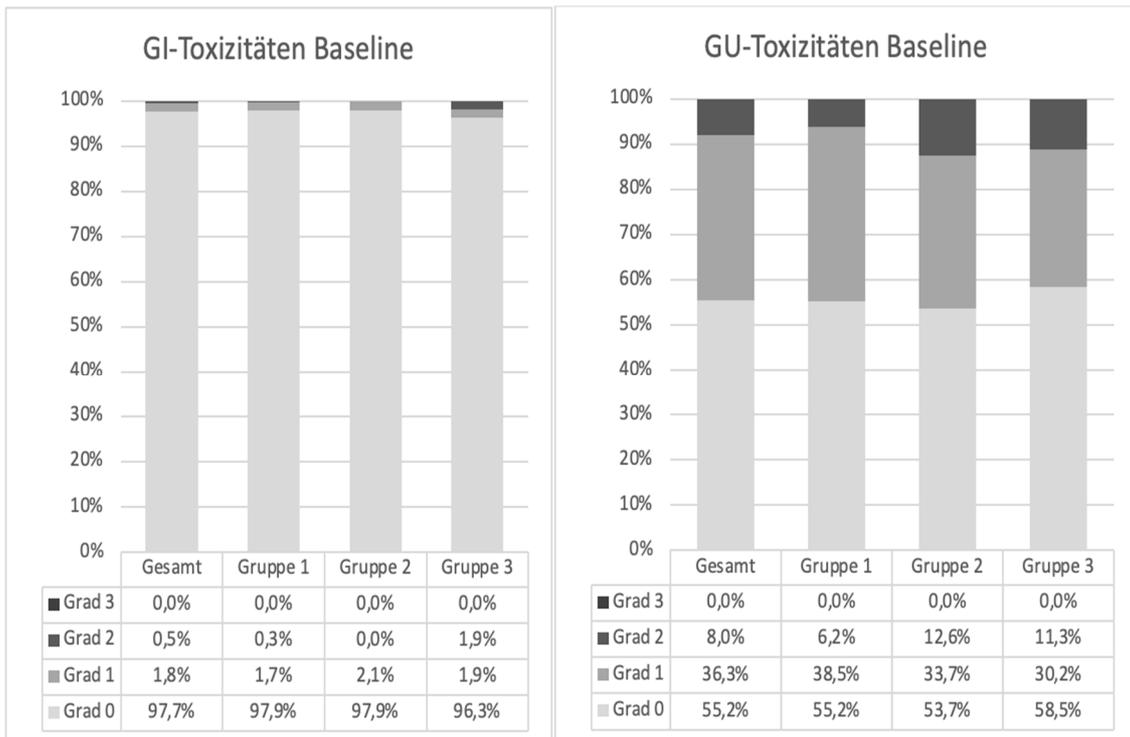


Abbildung 12: Darstellung der gastrointestinalen (GI) und genitourethralen (GU) Toxizitäten vor Therapiebeginn im Gesamtkollektiv; Gruppe 1 = Biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

Abbildung 13 zeigt für das Gesamtkollektiv die prätherapeutischen Toxizitäten einzeln aufgeführt. Im Vergleich zu den GI-Toxizitäten zeigte sich bei den GU-Toxizitäten bei wesentlich mehr Patienten höhere Grade, was sich auf die in enger Lagebeziehung zur Blase durchgeführte RP zurückführen lässt, die bei den meisten Patienten als Primärtherapie gewählt wurde. Die meisten Patienten hatten dabei Inkontinenzprobleme, 114 von ihnen (26,2%) mit Grad 1 und 27 (6,2%) mit Grad 2. Ein großer Teil hatte auch Beschwerden hinsichtlich der Miktionsfrequenz, wobei 71 Patienten (16,3%) Grad 1 und elf Patienten (2,5%) Grad 2 aufwiesen. Keiner der Patienten litt vor Beginn der Strahlentherapie an GI- oder GU-Toxizitäten dritten Grades. Zwischen den einzelnen Therapiegruppen war die Verteilung der Toxizitäten nicht signifikant unterschiedlich (GI: $p=0,496$; GU: $p=0,940$).

Abbildung 13: Prätherapeutische maximale Toxizitäten im Detail (Gesamtkollektiv)

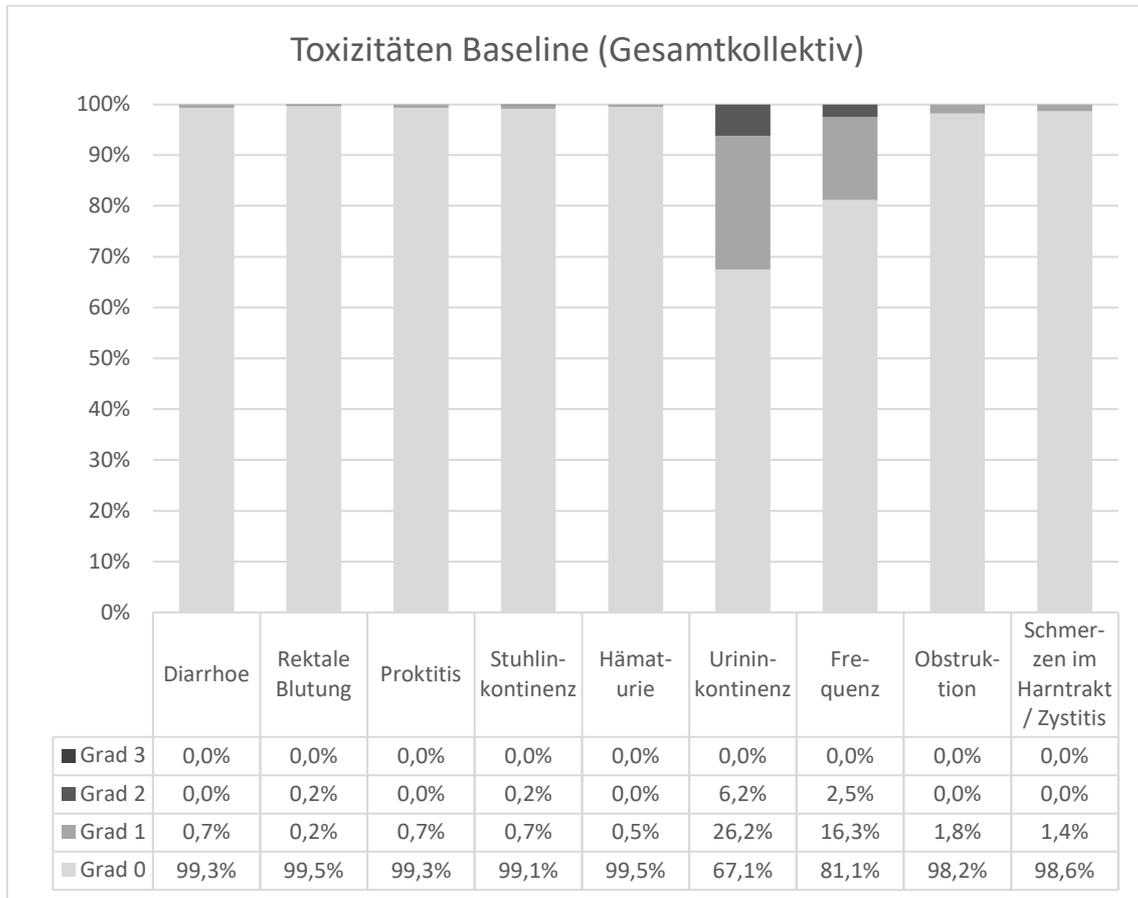


Abbildung 13: Darstellung der Verteilung der maximalen prätherapeutischen Toxizitäten im Gesamtkollektiv

Zu den akuten Toxizitäten wurden die NW direkt bei Bestrahlungsende sowie sechs Wochen danach zusammengefasst. 314 Patienten (72,2%, prätherapeutisch (prät.) 97,7%) blieben frei von GI-Toxizitäten, 97 Patienten (22,3%, prät. 1,8%) wiesen Grad 1 und 23 Patienten (5,3%, prät. 0,5%) wiesen Grad 2 auf. Ein Patient (0,2%) zeigte starke NW von Grad 3 in Form einer Proktitis. Insgesamt hatten 161 Patienten (37,0%, prät. 55,2%) keinerlei GU-Toxizitäten. 206 Patienten (47,4%, prät. 36,3%) wurde ein Grad 1 und 67 (15,4%, prät. 8,0%) wurde ein Grad 2 zugewiesen. Nur ein Patient (0,2%) äußerte starke Beschwerden dritten Grades in Form von Schmerzen im Harntrakt bzw. einer nicht bakteriellen Zystitis. Die Verteilung der NW zwischen den einzelnen Therapiegruppen war hinsichtlich der GI-Toxizitäten ($p=0,645$) nicht signifikant.

Bei den GU-Toxizitäten zeigte sich in der Verteilung ein signifikanter Unterschied ($p=0,027$). Im Gesamtkollektiv verdoppelte sich der Anteil der Patienten mit Grad 2 annähernd von 8,0% (prät.) auf 15,4%. Die akuten Toxizitäten im Gesamtkollektiv sowie in den einzelnen Gruppen sind in Abbildung 14 dargestellt.

Abbildung 14: Zusammenfassung der akuten GI- und GU-Toxizitäten

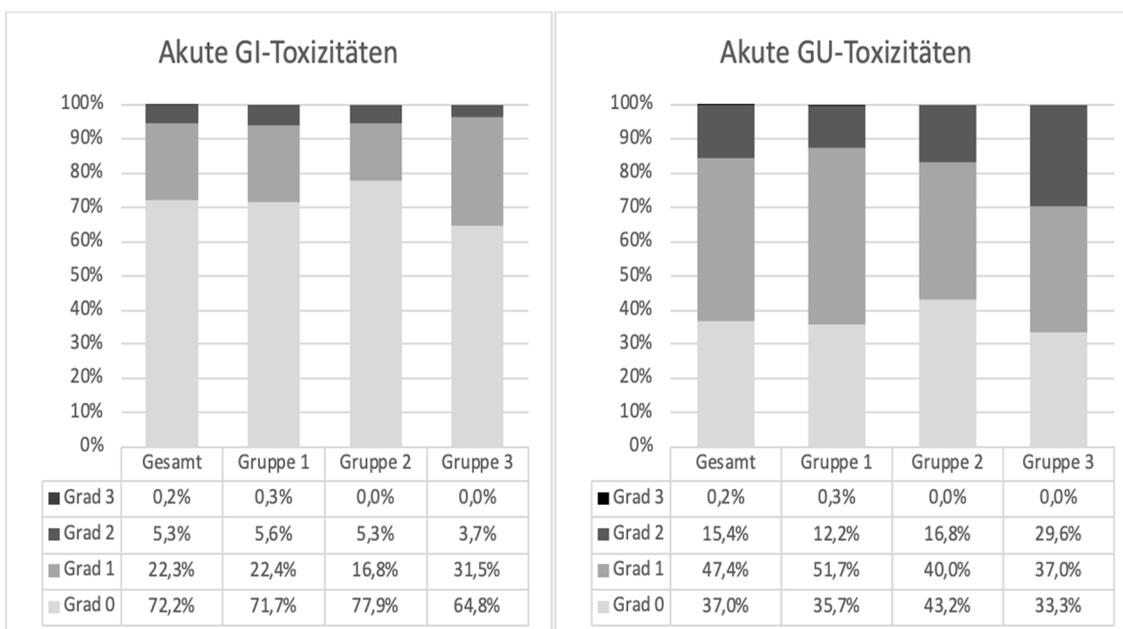


Abbildung 14: Darstellung der Verteilung der Schweregrade der akuten gastrointestinalen (GI) und genitourethralen (GU) Toxizitäten in den Gruppen 1-3; Gruppe 1 = Biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

Bei den GI-Toxizitäten äußerten sich leichte NW vor allem in Diarrhoen bei 58 Patienten (13,3%) und milden proktitischen Beschwerden bei 47 Patienten (10,8%). Bei den stärkeren Beschwerden mit Grad 2 nahm vor allem der Anteil der Patienten mit Proktitis zu. Hier waren insgesamt 16 Patienten (3,7%) betroffen (prät. 0,7%). Bei den GU-Toxizitäten blieb die Verteilung bei der Urininkontinenz im Vergleich zum Ausgangszustand relativ konstant und der Anteil an höheren Graden nahm nur leicht zu. Dagegen traten hinsichtlich der Miktionsfrequenz vermehrt Beschwerden auf, die höheren Graden zugeordnet wurden. 138 Patienten (31,7%, prät. 16,3%) hatten eine leicht erhöhte Frequenz, 30 Patienten (6,9%, prät. 2,5%) hatten Grad 2. Der Anteil an Grad 2 nahm vor

allem in Gruppe 3 zu (14,8%; pränt. 3,7%). Auch der Anteil der Patienten mit leichten Schmerzen im Harntrakt bzw. mit einer Zystitis nahm im Gesamtkollektiv zu (12,6%, pränt. 1,4%). Der Patient, der GU-Toxizitäten dritten Grades äußerte, hatte diese ebenfalls in Form einer nicht bakteriellen Zystitis und Schmerzen im Harntrakt.

Abbildung 15: Akute Toxizitäten im Detail (Gesamtkollektiv)



Abbildung 15: Darstellung der akuten Toxizitäten nach Symptomen getrennt und deren Verteilung nach Schweregraden im Gesamtkollektiv

Die NW wurden erneut ein halbes Jahr sowie ein Jahr nach Bestrahlungsende notiert. Anschließend erfolgte die Dokumentation und Analyse der Toxizitäten jährlich bis zu fünf Jahre nach Therapieende. Gemeinsam wurden sie als chronische NW zusammengefasst. Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren zeigten 378 Patienten (86,9%) keinerlei gastrointestinale Beschwerden. 47 Patienten (10,8%) bekamen GI-Toxizitäten ersten Grades und zehn Patienten (2,3%) zweiten Grades. 199 Patienten (45,7%) zeigten innerhalb der Nachsorge keine strahlenassoziierten GU-Toxizitäten. Bei 151 Patienten (34,7%) traten im Verlauf NW ersten Grades und bei 78 Patienten (17,9%) NW zweiten Grades auf. Nur sieben Patienten (1,6%) hatten Beschwerden dritten Grades. Diese beschränkten sich, bis auf zwei Patienten, die unter starken Obstruktionsbeschwerden bzw. unter Schmerzen des Hartrakts litten, ausschließlich auf die Urininkontinenz. Die Verteilung der GI- und GU-Toxizitäten war zwischen den Therapiegruppen nicht signifikant unterschiedlich (GI: $p=0,251$; GU: $p=0,166$). Abbildung 16 zeigt eine Gegenüberstellung der chronischen GI-/GU-Toxizitäten im Gesamtkollektiv.

Abbildung 16: Zusammenfassung der chronischen GI-/GU-Toxizitäten

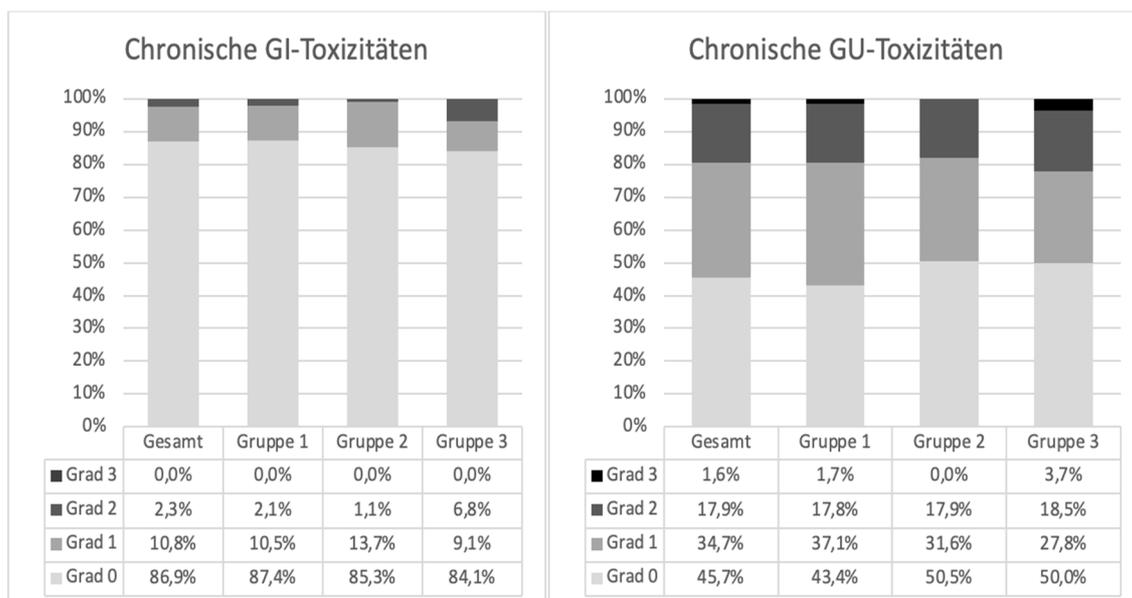


Abbildung 16: Darstellung der Aufteilung der chronischen gastrointestinalen (GI) und genitourethralen (GU) Toxizitäten nach Schweregraden im Gesamtkollektiv sowie in den Gruppen 1-3; Gruppe 1 = Biochemische Rezidive, Gruppe 2 = nodale Rezidive, Gruppe 3 = makroskopische Rezidive

Bei den chronischen Nebenwirkungen wurden nur die Toxizitäten, die innerhalb der ersten fünf Jahre nach Bestrahlung auftraten berücksichtigt. Kamen Patienten auch noch nach über fünf Jahren zur Nachsorge, wurden entsprechende Beschwerden dokumentiert und als >5a-Toxizitäten zusammengefasst. Hier zeigten 96 Patienten (97,0%) eine Freiheit von GI-Toxizitäten, drei Patienten (3,0%) hatten noch NW ersten Grades, die sich auf Diarrhoe, rektale Blutung und Stuhlinkontinenz verteilten. Frei von strahlenassoziierten GU-Toxizitäten waren 43 Patienten (43,4%), 40 Patienten (40,4%) hatten GU-Toxizitäten ersten Grades und 14 Patienten (14,1%) zweiten Grades. Bei den leichteren Beschwerden nahm der Anteil ersten Grades bei der Hämaturie (4,0%, akut 0,7%) zu Lasten von Grad 0 zu. Starke Beschwerden zweiten und dritten Grades nahmen vor allem hinsichtlich der Urininkontinenz zu (12,1%, akut 8,5%). Leichte zystitische Beschwerden nahmen im Verlauf der Nachsorge wieder ab. So waren nach über fünf Jahren 96,0% frei von Schmerzen, während es im akuten Zustand nur 86,0% waren. Die Verteilung der Toxizitäten war nach über fünf Jahren zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (GI: $p=1,000$; GU: $p=0,747$). In Abbildung 17 ist die Verteilung der Schweregrade der einzelnen NW im Detail dargestellt.

Abbildung 17: Chronische Toxizitäten >5 Jahre im Detail (Gesamtkollektiv)

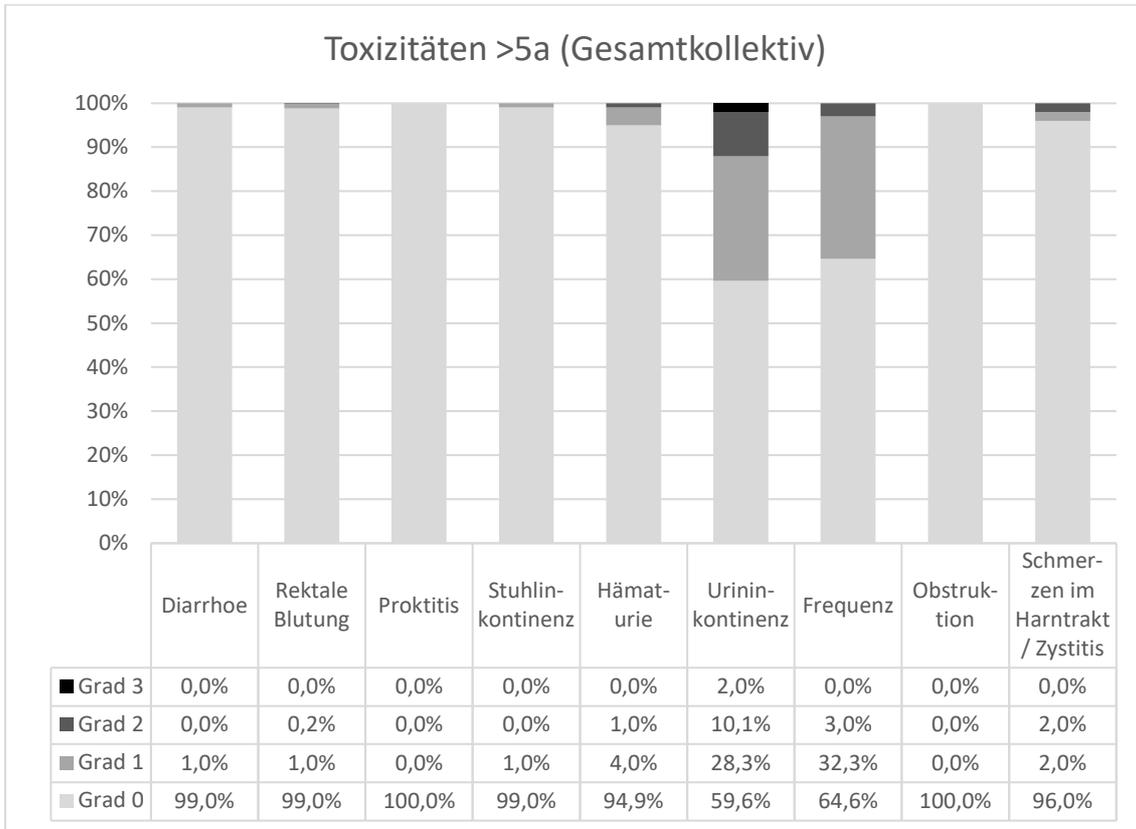


Abbildung 17: Darstellung der chronischen Toxizitäten nach über fünf Jahren nach Symptomen getrennt und deren Verteilung nach Schweregraden im Gesamtkollektiv

In Tabelle 16 sind nochmals alle Ergebnisse der Signifikanztests dargestellt, bei denen auf einen Unterschied der Verteilung der Toxizitäten zwischen den Therapiegruppen geprüft wurde.

Tabelle 16: Zusammenfassung über signifikante Unterschiede der GI-/GU-Toxizitäten

Toxizitäten	Ergebnis
Baseline GI	p=0,496*
Baseline GU	p=0,940*
Akut GI	p=0,645*
Akut GU	p=0,027*
Chronisch GI	p=0,251*
Chronisch GU	p=0,166*
>5a GI	p=1,000*
>5a GU	p=0,747*

*exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton

Tabelle 16: Darstellung der signifikanten Unterschiede der gastrointestinalen (GI) und genitourethralen (GU) Toxizitäten beim Vergleich der Gruppen 1-3

Beim Vergleich der GI-Toxizitäten von vor der Bestrahlung bis zu über fünf Jahre danach, fällt im Verlauf beim Gesamtkollektiv ein Anstieg der Toxizitätsgrade auf. Die Grad 2 Toxizitäten nahmen nach dem Anstieg von 0,5% prätherapeutisch auf 5,3% bei den akuten NW wieder schnell ab und ebenso sank auch die Anzahl an Grad 1 Toxizitäten, von denen nach der Bestrahlung 22,3% der Patienten betroffen waren. Nach über fünf Jahren zeigte sich eine sehr geringe Beeinträchtigung durch die Bestrahlung, die nahezu dem Ausgangsniveau gleicht. Kein Patient litt mehr unter Toxizitäten zweiten oder dritten Grades und mit einem sehr kleinen Anstieg der Grad 1 Toxizitäten (3,0%, präth. 1,8%) zu Lasten von Grad 0, zeigen sich nur minimale NW. Abbildung 18 gibt den Verlauf der GI-Toxizitäten im Gesamtkollektiv wieder.

Abbildung 18: GI-Toxizitäten im Verlauf (Gesamtkollektiv)

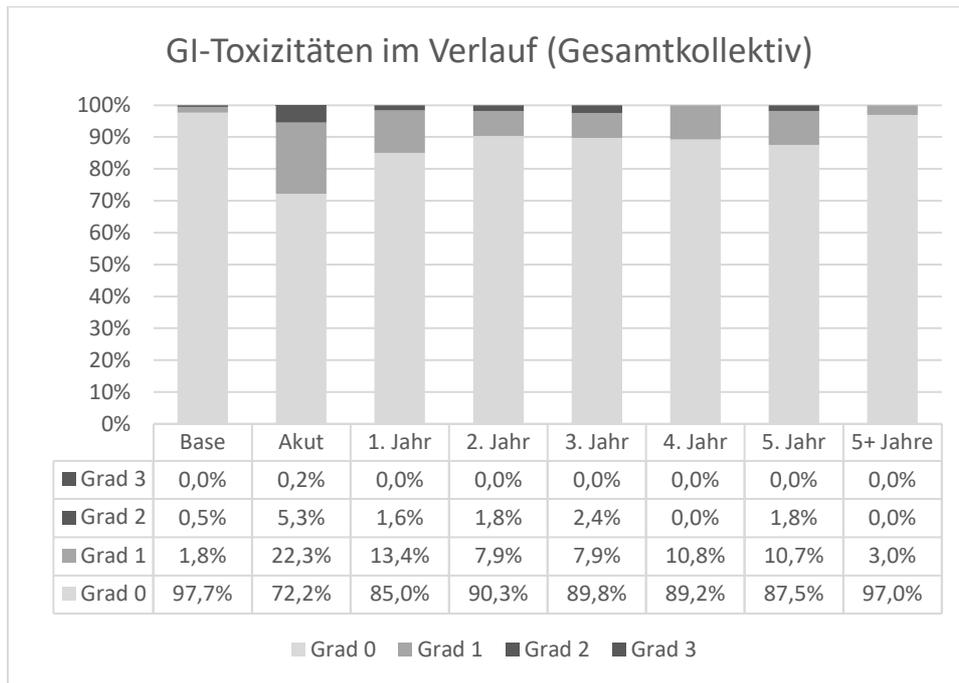


Abbildung 18: Darstellung der gastrointestinalen (GI) Toxizitäten im Verlauf und der Entwicklung der Verteilung der Schweregrade im Gesamtkollektiv

Im Gegensatz zu den GI-Toxizitäten zeigte sich bei den GU-Toxizitäten im Verlauf der Nachsorge eine größere Beeinträchtigung. Bei den akuten NW ist im Vergleich zum prätherapeutischen Ausgangszustand ein Anstieg der Toxizitätsgrade zu verzeichnen. Während die GI-Toxizitäten danach wieder rückgängig waren, kam es bei den GU-Toxizitäten zu anhaltenden Beschwerden zweiten und dritten Grades. Nach der Bestrahlung waren fast doppelt so viele Patienten (15,4%) von NW zweiten Grades betroffen wie prätherapeutisch (8,0%). Auch nach über fünf Jahren wiesen noch 14,1% der Patienten GU-Toxizitäten von Grad 2 auf. Der Anteil der Patienten ohne NW verringerte sich von 55,2% auf 43,4%, der Anteil mit geringen NW vergrößerte sich leicht von 36,3% auf 40,4%. Somit ist vor allem ein Anstieg der stärkeren NW zweiten und dritten Grades festzustellen von 8,0% auf 14,3%. Der Verlauf der GU-Toxizitäten im Gesamtkollektiv ist in Abbildung 19 dargestellt.

Abbildung 19: GU-Toxizitäten im Verlauf (Gesamtkollektiv)

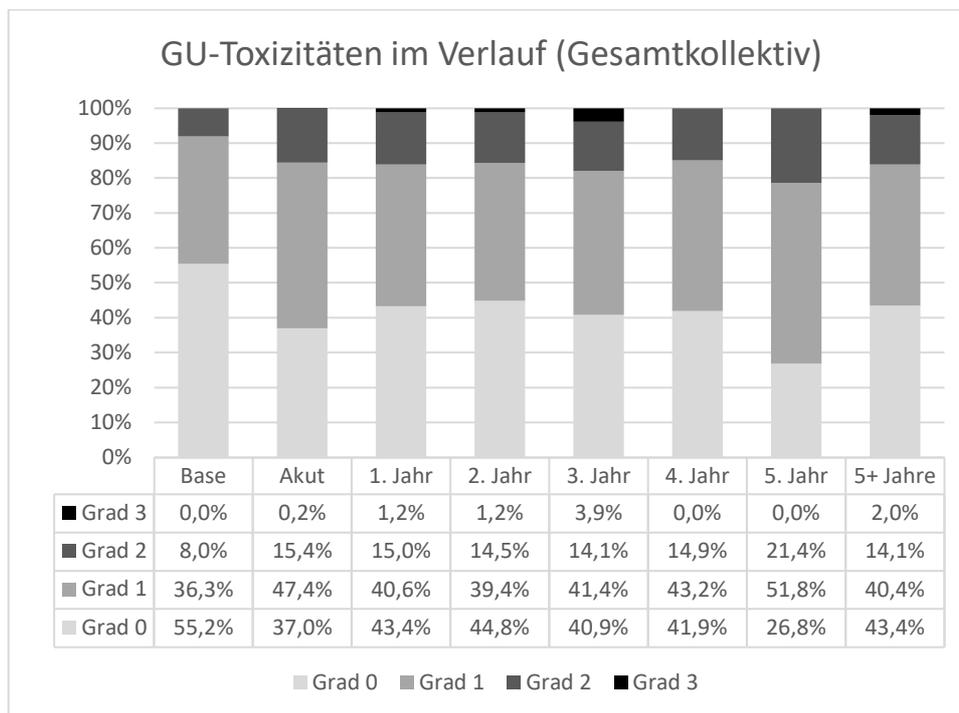


Abbildung 19: Darstellung der gastrointestinalen (GI) Toxizitäten im Verlauf und der Entwicklung der Verteilung der Schweregrade im Gesamtkollektiv

Neben den gastrointestinalen und genitourethralen NW wurde zusätzlich noch eruiert, ob die Bestrahlung auch die Erektionsfähigkeit beeinflusste. Da die meisten Patienten primär eine RP erhielten, die oft nicht nervenschonend aufgrund einer fortgeschrittenen Ausbreitung des Tumors durchgeführt werden kann, zeigte sich schon als Ausgangszustand vor der Bestrahlung eine starke Beeinträchtigung bei der Erektionsfähigkeit der Patienten. 288 Patienten (71,5%) hatten hier bereits Grad 3, 41 Patienten (10,2%) Grad 2 und 25 Patienten (6,2%) Grad 1. Nur 49 Patienten (12,2%) zeigten keinerlei Beeinträchtigung. Im Verlauf der Nachsorge vergrößerte sich der Anteil an Patienten mit Grad 3. Im akuten Zustand nach Ende der Bestrahlung waren es 292 Patienten (72,5%), ein Jahr später 180 Patienten (73,2%) und fünf Jahre später 43 Patienten (76,8%). Nach über fünf Jahren waren nur noch 7,1% der Patienten frei von Erektionsproblemen.

3.4 Therapieergebnisse in Gruppe 1 (biochemische Rezidive)

3.4.1 Therapieansprechen und onkologische Ergebnisse

44 Patienten (15,5%) erreichten in dieser Gruppe keinen PSA-Nadir, wovon sechs Patienten allerdings aufgrund eines PSA-Ausgangswertes von 0,07 ng/ml oder niedriger vor der sRT keinen Nadir erreichen konnten. 66 Patienten (23,1%) erhielten in Folge einer erfolglosen sRT oder eines erneut ansteigenden PSA-Werts eine sADT. Bei 75 Patienten (26,2%) trat ein PSA-Rezidiv von 0,5 ng/ml auf. Nach drei Jahren betrug das geschätzte biochemische progressionsfreie Überleben 82,7% und nach fünf Jahren 71,6%. Das mediane biochemisch progressionsfreie Überleben, bezogen auf ein PSA-Rezidiv von 0,5 ng/ml über dem Nadir, wurde während der Nachsorge in dieser Gruppe nicht erreicht.

In der univariaten Analyse ist das Risiko für ein PSA-Rezidiv bei höheren iPSA-Werten signifikant erhöht (**p=0,032; HR: 1,012**). Eine zur sRT begleitende ADT hatte keinen Einfluss auf das biochemisch progressionsfreie Überleben. Es bestand ein signifikanter Einfluss des prätherapeutischen PSA-Werts sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse (**p=0,011; HR: 1,857 bzw. p=0,032; HR: 1,778**) (vgl. Abbildung 20). Das biochemisch progressionsfreie Überleben liegt hier für Patienten mit einem PSA-Wert < 0,5 ng/ml nach fünf Jahren bei 74,5% und für Patienten mit einem PSA-Wert ≥ 0,5 ng/ml bei 64,1%.

Abbildung 20: Einfluss des PSA-Werts auf das biochemisch progressionsfreie Überleben (PSA-Rezidiv Nadir + 0,5 ng/ml) in Gruppe 1

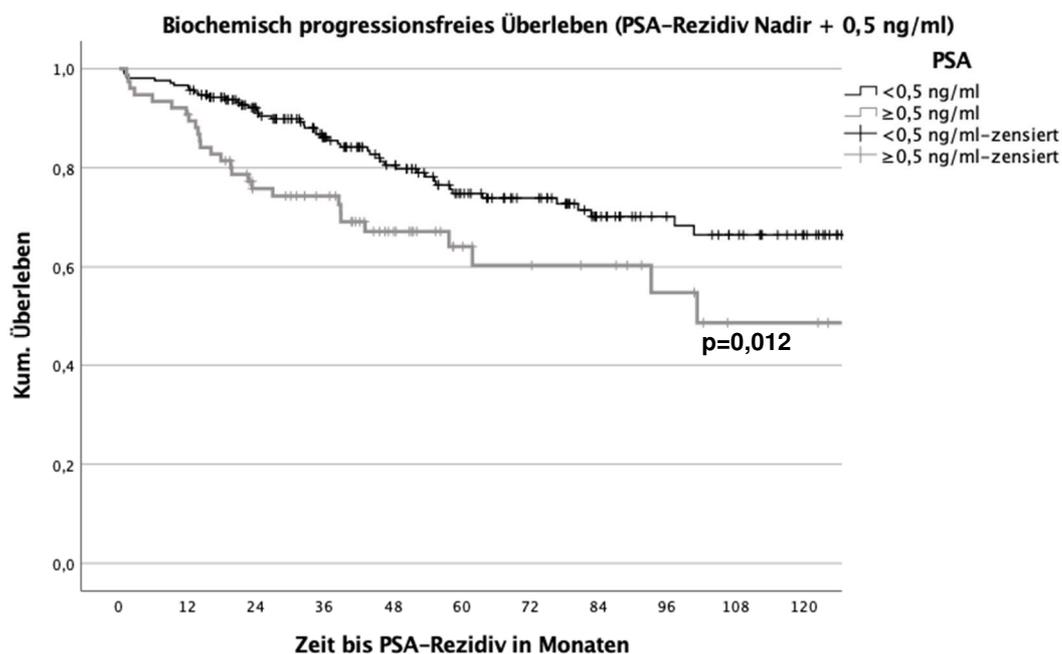


Abbildung 20: Darstellung des biochemisch progressionsfreien Überlebens hinsichtlich eines PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Rezidivs Nadir + 0,5 ng/ml in Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA-Wert

Bei nur 30 Patienten (10,5%) trat ein PSA-Rezidiv > 2ng/ml auf. Nach drei Jahren liegt hierauf bezogen das geschätzte biochemisch progressionsfreie Überleben bei 94,5% und nach fünf Jahren bei 90,1%. Bei einem PSA-Rezidiv von 2,0 ng/ml zeigt sich in der univariaten Analyse ein Einfluss des iPSA (**p=0,009; HR: 1,018**). Patienten mit höherem iPSA haben dabei ein höheres Rezidivrisiko.

Bei elf (3,8%) bzw. 42 (14,7%) Patienten wurde im Laufe der Nachsorge ein lokales bzw. ein regionales Rezidiv festgestellt. 41 Patienten (14,3%) waren von Fernmetastasen betroffen. Nach fünf Jahren beträgt das geschätzte fernmetastasenfreie Überleben 83,8%.

In der in der univariaten Analyse zeigt sich ein signifikanter Einfluss einer ADT (**p=0,021; HR: 2,347**). Abbildung 21 zeigt, dass Patienten ohne ADT hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen mit einem progressionsfreien Überleben nach fünf Jahren von 85,8% eine bessere Prognose haben als Patienten mit ADT, bei denen das Überleben nach fünf Jahren nur 65,9% beträgt.

Abbildung 21: Einfluss einer ADT auf das progressionsfreie Überleben hinsichtlich Fernmetastasen in Gruppe 1

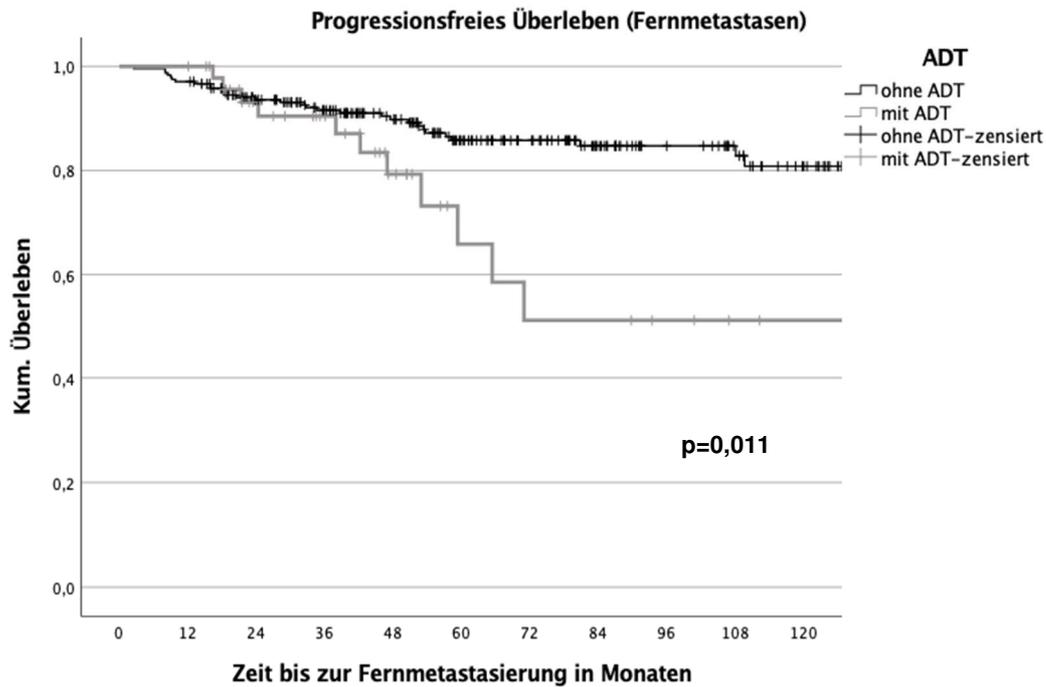


Abbildung 21: Darstellung des Einflusses einer ADT (Androgendeprivationstherapie) auf das fernmetastasenfreie Überleben in Gruppe 1

26 Patienten (9,1%) verstarben innerhalb der Nachbeobachtungszeit. Zehn Patienten (3,5%) davon verstarben am PCa. Das geschätzte Gesamtüberleben liegt nach fünf Jahren bei 93,6%. Dabei zeigte sich in der univariaten Analyse kein signifikanter Einfluss der untersuchten Variablen.

100 Patienten (35,0%) waren von einem klinischen Rückfall betroffen. Das geschätzte progressionsfreie Überleben hinsichtlich eines klinischen Rückfalls beträgt nach fünf Jahren 64,6%. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde nach 119,8 Monaten erreicht.

Tabellen 17 bis 20 geben einen Überblick über die Parameter, deren Einfluss für Gruppe 1 getestet wurde.

Tabelle 17: Einflüsse auf ein biochemisches Rezidiv (Nadir + 0,5 ng/ml) in Gruppe 1

Art der Analyse	Einfluss	Signifikanz	Hazard Ratio (HR)	95,0%-Konfidenzintervall	Referenz
univariat	Alter prä RT	p=0,787	0,996	0,966-1,027	Pro Jahr jünger
	iPSA	p=0,032	1,012	1,001-1,024	Pro 1 ng niedriger
	Gleason-Gruppe	p=0,549			
	GS=7	p=0,274	1,490	0,729-3,048	GS≤6
	GS>7	p=0,384	1,423	0,643-3,146	GS≤6
	T-Gruppe	p=0,734			
	T=2c	p=0,764	1,142	0,479-2,724	T≤ 2b
	T≥3a	p=0,523	1,329	0,555-3,181	T≤ 2b
	N-Status	p=0,371	1,517	0,609-3,778	N0
	R-Status	p=0,056	1,745	0,987-3,087	R0
	Risikogruppe	p=0,734			
	Mittleres Risiko	p=0,941	-	-	Niedriges Risiko
	Hohes Risiko	p=0,938	-	-	Niedriges Risiko
	PSA-Persistenz	p=0,877	1,057	0,526-2,124	<0,1 ng/ml
	ADT	p=0,213	1,468	0,803-2,686	Ohne ADT
PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,011	1,857	1,155-2,984	< 0,5 ng/ml	
Zielvolumen (+LAW)	p=0,718	0,880	0,438-1,766	ohne LAW	
multivariat	iPSA	p=0,680	1,005	0,983-1,027	Pro 1 ng niedriger
	PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,032	1,778	1,052-3,003	< 0,5 ng/ml

Tabelle 17: Darstellung der Einflüsse verschiedener Parameter auf ein biochemisches Rezidiv von Nadir + 0,5 ng/ml in Gruppe 1;
 ADT = Androgendeprivationstherapie, iPSA = initiales Prostataspezifisches Antigen, LAW = Lymphabflusswege, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, T = Tumor

Tabelle 18: Einflüsse auf ein biochemische Rezidiv (2 ng/ml) in Gruppe 1

Art der Analyse	Einfluss	Signifikanz	Hazard Ratio (HR)	95,0%-Konfidenzintervall	Referenz
univariat	Alter prä RT	p=0,366	0,978	0,933-1,026	Pro Jahr jünger
	iPSA	p=0,009	1,018	1,004-1,031	Pro 1 ng niedriger
	Gleason-Gruppe	p=0,468			
	GS=7	p=0,904	1,070	0,355-3,229	GS≤6
	GS>7	p=0,368	1,704	0,534-5,441	GS≤6
	T-Gruppe	p=0,848			
	T=2c	p=0,566	1,542	0,352-6,763	T≤ 2b
	T≥3a	p=0,616	1,474	0,323-6,717	T≤ 2b
	N-Status	p=0,094	2,832	0,839-9,556	N0
	R-Status	p=0,828	1,097	0,476-2,531	R0
	Risikogruppe	p=0,792			
	Mittleres Risiko	p=0,965	-	-	Niedriges Risiko
	Hohes Risiko	p=0,963	-	-	Niedriges Risiko
	PSA-Persistenz	p=0,763	0,832	0,251-2,758	<0,1 ng/ml
	ADT	p=0,054	2,322	0,985-5,477	Ohne ADT
	PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,126	1,798	0,849-3,811	< 0,5 ng/ml
Zielvolumen (+LAW)	p=0,234	1,727	0,703-4,247	ohne LAW	

Tabelle 18: Darstellung der Einflüsse verschiedener Parameter auf ein PSA-Rezidiv von 2 ng/ml in Gruppe 1;

ADT = Androgendeprivationstherapie, iPSA = initiales Prostataspezifisches Antigen, LAW = Lymphabflusswege, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, T = Tumor

Tabelle 19: Einflüsse auf die Fernmetastasierung in Gruppe 1

Art der Analyse	Einfluss	Signifikanz	Hazard Ratio (HR)	95,0%-Konfidenzintervall	Referenz
univariat	Alter prä RT	p=0,073	0,965	0,928-1,003	Pro Jahr jünger
	iPSA	p=0,091	1,012	0,998-1,027	Pro 1 ng niedriger
	Gleason-Gruppe	p=0,645			
	GS=7	p=0,746	0,868	0,369-2,045	GS≤6
	GS>7	p=0,679	1,218	0,479-3,100	GS≤6
	T-Gruppe	p=0,957			
	T=2c	p=0,794	0,866	0,294-2,550	T≤ 2b
	T≥3a	p=0,894	0,928	0,309-2,789	T≤ 2b
	N-Status	p=0,938	1,059	0,254-4,415	N0
	R-Status	p=0,397	0,711	0,322-1,567	R0
	Risikogruppe	p=0,983			
	Mittleres Risiko	p=0,957	-	-	Niedriges Risiko
	Hohes Risiko	p=0,957	-	-	Niedriges Risiko
	PSA-Persistenz	p=0,658	0,791	0,281-2,228	<0,1 ng/ml
	ADT	p=0,021	2,347	1,138-4,842	Ohne ADT
	PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,359	1,363	0,703-2,642	< 0,5 ng/ml
Zielvolumen (+LAW)	p=0,858	0,918	0,360-2,345	ohne LAW	

Tabelle 19: Darstellung der Einflüsse verschiedener Parameter auf das Auftreten von Fernmetastasen in Gruppe 1;

ADT = Androgendeprivationstherapie, iPSA = initiales Prostataspezifisches Antigen, LAW = Lymphabflusswege, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, T = Tumor

Tabelle 20: Einflüsse auf das Gesamtüberleben in Gruppe 1

Art der Analyse	Einfluss	Signifikanz	Hazard Ratio (HR)	95,0%-Konfidenzintervall	Referenz
univariat	Alter prä RT	p=0,466	1,023	0,963-1,087	Pro Jahr jünger
	iPSA	p=0,838	0,997	0,970-1,025	Pro 1 ng niedriger
	Gleason-Gruppe	p=0,394			
	GS=7	p=0,456	0,665	0,227-1,947	GS≤6
	GS>7	p=0,687	1,218	0,411-3,851	GS≤6
	T-Gruppe	p=0,307			
	T=2c	p=0,131	0,428	0,142-1,286	T≤ 2b
	T≥3a	p=0,440	0,644	0,210-1,968	T≤ 2b
	N-Status	p=0,116	3,303	0,743-14,677	N0
	R-Status	p=0,233	1,701	0,711-4,068	R0
	Risikogruppe	p=0,999			
	Mittleres Risiko	p=0,965	-	-	Niedriges Risiko
	Hohes Risiko	p=0,965	-	-	Niedriges Risiko
	PSA-Persistenz	p=0,552	0,644	0,151-2,750	<0,1 ng/ml
	ADT	p=0,154	2,064	0,763-5,584	Ohne ADT
	PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,317	1,552	0,657-3,665	< 0,5 ng/ml
Zielvolumen (+LAW)	p=0,583	1,354	0,459-3,991	ohne LAW	

Tabelle 20: Darstellung der Einflüsse verschiedener Parameter auf das Gesamtüberleben in Gruppe 1;

ADT = Androgendepivationstherapie, iPSA = initiales Prostataspezifisches Antigen, LAW = Lymphabflusswege, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, T = Tumor

3.4.1 Toxizitäten

Vor Beginn der Strahlentherapie waren 97,9% der Patienten frei von GI-Toxizitäten und 93,7% frei oder nur in sehr geringem Ausmaß von GU-Toxizitäten betroffen. Nur 18 Patienten (6,2%) hatten GU-Toxizitäten zweiten Grades. Unmittelbar nach der Therapie vergrößerte sich dieser Anteil auf 15,4%. 5,6% der Patienten hatten nun auch GI-Toxizitäten zweiten Grades und ein Patient äußerte sowohl starke gastrointestinale als auch starke genitourethrale Beschwerden von Grad 3 in Form einer ausgeprägten Proktitis und Urininkontinenz. Auch der Anteil mit leichten gastrointestinalen Beschwerden stieg deutlich von 1,7% auf 22,4% an.

In den ersten fünf Jahren der Nachsorge waren stärkere gastrointestinale NW zweiten Grades sehr selten mit maximal 2,6%. NW dritten Grades traten nicht auf. Abbildung 22 zeigt der Verlauf der gastrointestinalen NW während der Nachsorge.

Abbildung 22: GI-Toxizitäten im Verlauf (Gruppe 1)

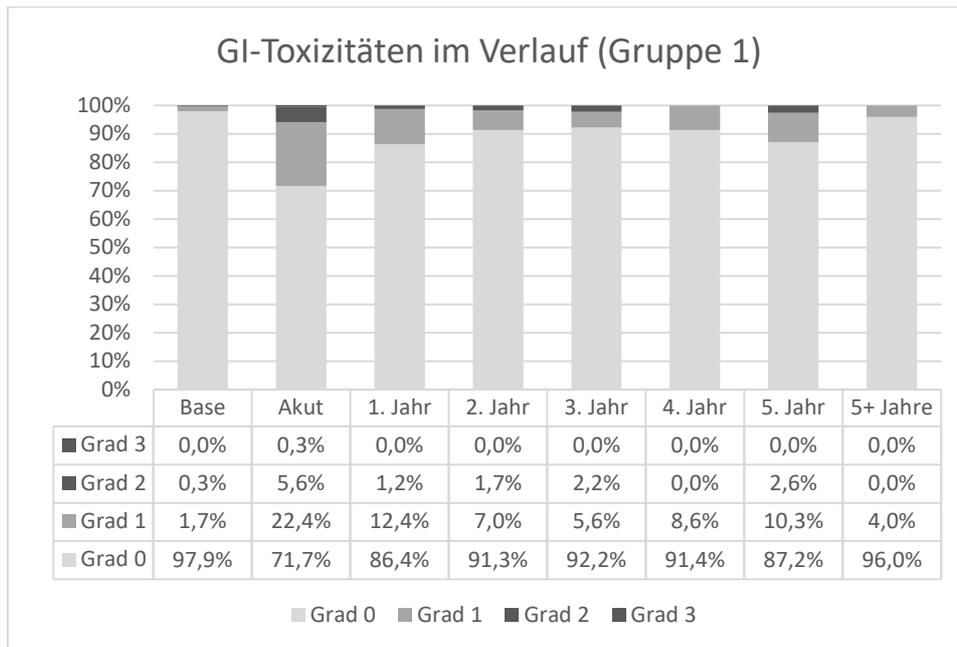


Abbildung 22: Darstellung der gastrointestinalen (GI) Toxizitäten im Verlauf der Nachsorge in Gruppe 1 begonnen beim prätherapeutischen Zustand bis zu über fünf Jahre nach sRT

In Gruppe 1 waren nach der Bestrahlung 15,4% der Patienten von moderaten NW zweiten Grades und 0,2% von NW dritten Grades betroffen. In den ersten fünf Jahren der Nachsorge erreichte der Anteil an Patienten mit NW zweiten oder dritten Grades ein Maximum von 23,1% bzw. 2,2%, nach über fünf Jahren waren noch 14,7% bzw. 1,3% betroffen. Der Verlauf der GU-Toxizitäten ist in Abbildung 23 dargestellt.

Abbildung 23: Verlauf der GU-Toxizitäten (Gruppe 1)

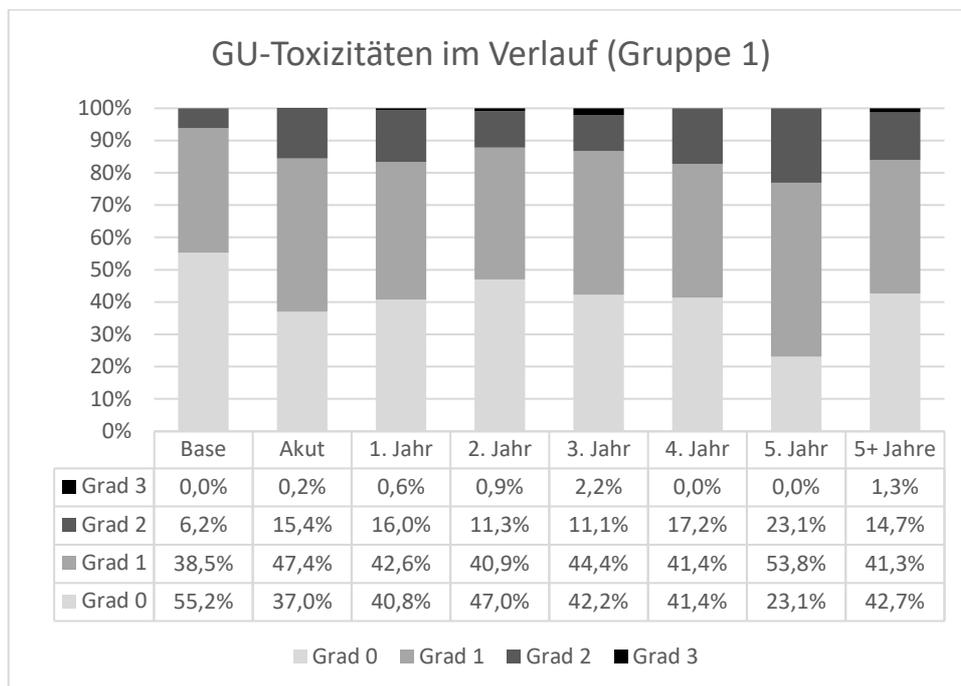


Abbildung 23: Darstellung der genitourethralen (GU) Toxizitäten im Verlauf der Nachsorge in Gruppe 1 begonnen beim prätherapeutischen Zustand bis zu über fünf Jahre nach sRT

3.5 Therapieergebnisse in Gruppe 2 (Lymphknotenrezidive)

3.5.1 Therapieansprechen und onkologische Ergebnisse

Neun Patienten (9,8%) erreichten in Gruppe 2 keinen PSA-Nadir. Bei einem Patienten lag der PSA-Wert bereits vor der sRT unter der Nachweisgrenze von 0,07 ng/ml, sodass kein Nadir erreicht werden konnte. 57 Patienten (60,0%) erhielten eine sADT. Bei 33 Patienten (34,7%) trat ein PSA-Rezidiv auf. Mit einem Median von 3,35 ng/ml (0,54-59,70) lagen die PSA-Werte dabei in dieser Gruppe am höchsten. Nach drei Jahren betrug das geschätzte biochemische progressionsfreie Überleben 65,9% und nach fünf Jahren 50,2%. Das mediane biochemisch progressionsfreie Überleben, bezogen auf ein PSA-Rezidiv von 0,5 ng/ml über dem Nadir, wurde während der Nachsorge nicht erreicht.

In der univariaten und in der multivariaten Analyse ergab sich ein Einfluss des prätherapeutischen Alters (**p=0,040; HR: 1,060 bzw. p=0,045; HR: 1,059**) und einer ADT (**p=0,003; HR: 0,390 bzw. p=0,009; HR: 0,398**). Hierbei hatten die 57

Patienten (60,0%), bei denen parallel zur RT eine Hormontherapie eingeleitet wurde, hinsichtlich eines biochemisch progressionsfreien Überlebens eine bessere Prognose als Patienten mit alleiniger RT (Abbildung 24). Die Hormontherapie wurde dabei im Median für 25,4 Monate verabreicht. Das geschätzte progressionsfreie Überleben beträgt nach fünf Jahren in der ADT-Gruppe 64,0% und bei Patienten ohne ADT 25,0%.

Abbildung 24: Einflusseiner ADT in Gruppe 2 auf das biochemisch progressionsfreie Überleben (PSA-Rezidiv 0,5 ng/ml)

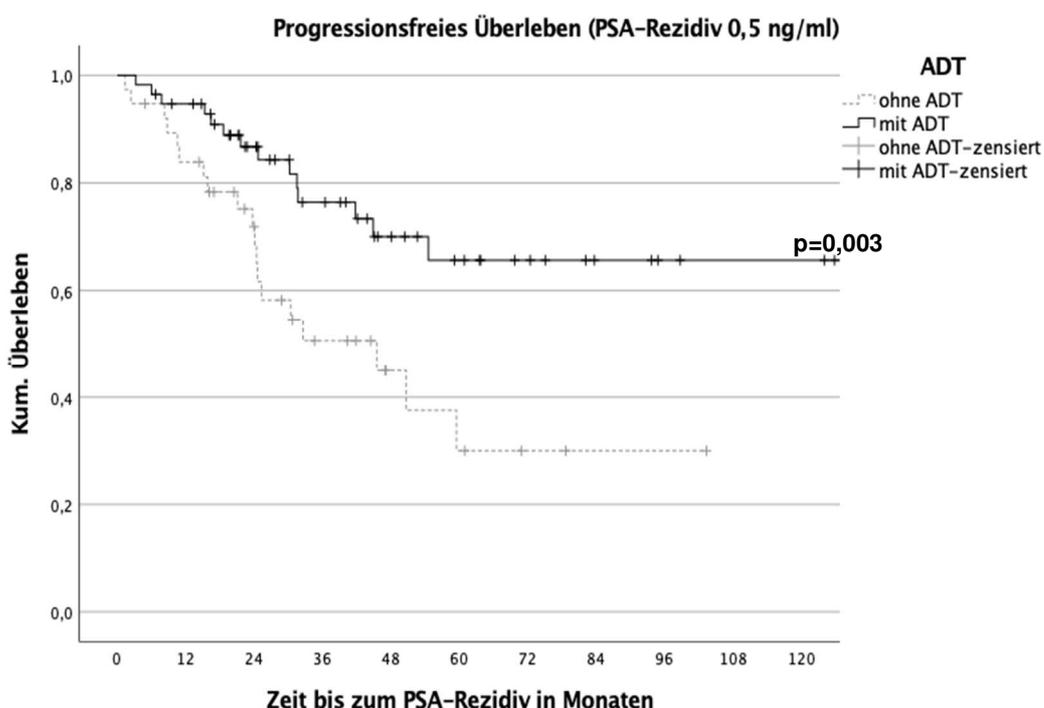


Abbildung 24: Darstellung des Einflusses einer ADT (Androgendeprivationstherapie) auf das biochemische progressionsfreie Überleben im Sinne eines PSA-Rezidivs von 0,5 ng/ml in Gruppe 2

Bei 28 Patienten (29,5%) trat ein PSA-Rezidiv > 2ng/ml auf. Der mediane Wert lag dabei bei 5,40 ng/ml (2,18-59,70). Nach drei Jahren liegt das geschätzte biochemisch progressionsfreie Überleben bei 75,3% und nach fünf Jahren bei 57,7%. Von allen getesteten Einflussfaktoren konnte keine signifikante Abhängigkeit festgestellt werden.

Bei sechs (6,3%) und 16 (16,8%) wurde im Laufe der Nachsorge ein lokales bzw. ein regionales Rezidiv festgestellt. 23 Patienten (24,2%) waren von Fernmetastasen betroffen. Nach fünf Jahren beträgt das geschätzte fernmetastasenfreie Überleben 68,1%.

Von den überprüften Parameter hatte der iPSA in der univariaten Analyse einen Einfluss auf das Auftreten von Fernmetastasen (**p=0,046; HR: 1,005**).

15 Patienten (15,8%) verstarben innerhalb der Nachbeobachtungszeit, wovon zehn Patienten (10,5%) aufgrund des Tumors verstarben. Das geschätzte Gesamtüberleben liegt nach fünf Jahren bei 91,0%. Während der Nachsorge wurde das mediane Überleben erreicht und beträgt 117,0 Monate.

44 Patienten (46,3%) waren von einem klinischen Rückfall betroffen. Das geschätzte progressionsfreie Überleben hinsichtlich eines klinischen Rückfalls beträgt nach fünf Jahren 47,4%. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde nach 58,2 Monaten erreicht.

In dieser Therapiegruppen wurde außerdem überprüft, ob die Anzahl befallener LK nach erfolgter Therapie einen signifikanten Einfluss auf ein BCR, das Auftreten von Fernmetastasen oder das Gesamtüberleben hatte. Die befallenen LK wurden entweder mittels Cholin-PET/CT bei 27 Patienten (28,4%) oder mittels PSMA-PET/CT bei 67 Patienten (70,5%) diagnostiziert. Nur bei einem Patienten (1,1%) wurde kein PET/CT durchgeführt. Die meisten LK-Metastasen traten dabei im Bereich der pelvinen LK auf (68,4%). Bei 12 Patienten (12,6%) traten paraaortale LK-Rezidive auf und bei 12 Patienten (12,6%) waren sowohl pelvine als auch paraaortale LK befallen. Dabei hatten 75 Patienten (78,9%) weniger oder maximal drei LK-Rezidive. Bei einem Patienten wurden bis zu 20 befallenen LK diagnostiziert.

Die Anzahl der rezidierten LK hatte dabei keinen Einfluss auf das biochemisch rezidivfreie Überleben. Jedoch konnte ein signifikanter Einfluss beim Auftreten von Fernmetastasen (**p=0,017; HR: 2,771**) und hinsichtlich des Gesamtüberlebens (**p=0,034; HR: 3,274**) festgestellt werden (Abbildung 25 und 26) festgestellt werden. Patienten mit mehr als drei befallenen LK liefen

signifikant schlechter. Das geschätzte progressionsfreie 5-Jahres-fernmetastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben betragen bei Patienten mit ein bis drei LK-Rezidiven 70,9% bzw. 96,9% und bei Patienten mit mehr als drei LK-Rezidiven 54,7% bzw. 71,3%.

Abbildung 25: Einfluss der Anzahl befallener LK auf die Fernmetastasierung

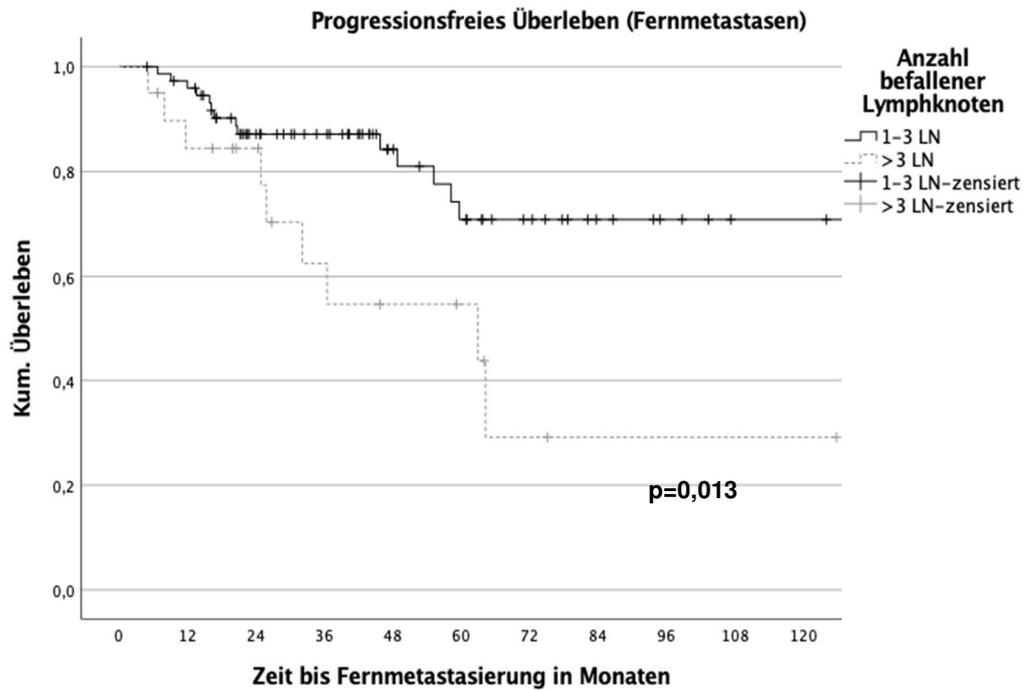


Abbildung 25: Darstellung der Fernmetastasierung in Gruppe 2 in Abhängigkeit von der Anzahl der Lymphknoten (LK)-Rezidive

Abbildung 26: Einfluss der Anzahl befallener LK in Gruppe 2 auf das Gesamtüberleben

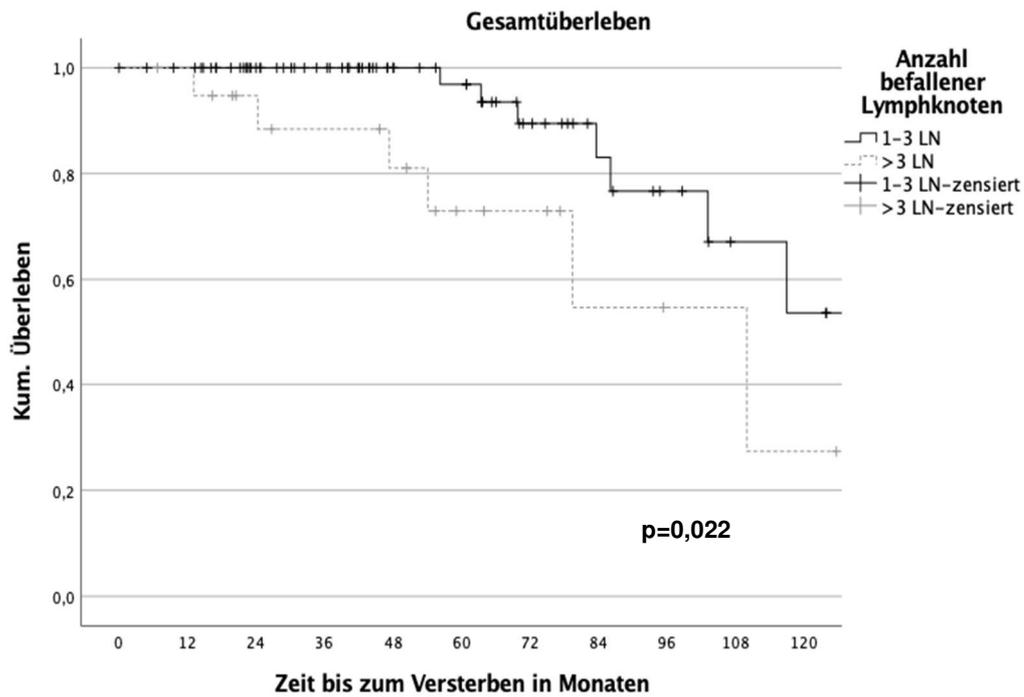


Abbildung 26: Darstellung des Gesamtüberlebens in Gruppe 2 in Abhängigkeit von der Anzahl der Lymphknoten (LK)-Rezidive

Die Tabellen 21 bis 24 geben einen Überblick über die Parameter, deren Einfluss für Gruppe 2 getestet wurde.

Tabelle 21: Einflüsse auf ein biochemisches Rezidiv (Nadir + 0,5 ng/ml) in Gruppe 2

Art der Analyse	Einfluss	Signifikanz	Hazard Ratio (HR)	95,0%-Konfidenzintervall	Referenz
univariat	Alter prä RT	p=0,040	1,060	1,003-1,120	Pro Jahr jünger
	iPSA	p=0,754	1,001	0,995-1,006	Pro 1 ng niedriger
	Gleason-Gruppe	p=0,104			
	GS=7	p=0,157	1,910	0,780-4,678	GS≤6
	GS>7	p=0,431	0,725	0,325-1,614	GS≤6
	T-Gruppe	p=0,260			
	T=2c	p=0,316	0,602	0,224-1,623	T≤ 2b
	T≥3a	p=0,101	0,469	0,190-1,158	T≤ 2b
	N-Status	p=0,881	1,076	0,412-2,808	N0
	R-Status	p=0,246	1,590	0,726-3,480	R0
	Risikogruppe	p=0,056			
	Mittleres Risiko	p=0,545	0,589	0,107-3,260	Niedriges Risiko
	Hohes Risiko	p=0,056	0,244	0,057-1,039	Niedriges Risiko
	PSA-Persistenz	p=0,994	0,996	0,405-2,452	<0,1 ng/ml
	ADT	p=0,003	0,390	0,195-0,781	Ohne ADT
PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,237	2,047	0,624-6,710	< 0,5 ng/ml	
Anzahl befallener LK	p=0,255	1,561	0,725-3,362	≥3 Stück	
multivariat	Alter prä RT	p=0,045	1,059	1,001-1,119	Pro Jahr jünger
	ADT	p=0,009	0,398	1,001-1,119	Ohne ADT

Tabelle 21: Darstellung der Einflüsse verschiedener Parameter auf ein PSA-Rezidiv von Nadir + 0,5ng/ml in Gruppe 2;

ADT = Androgendeprivationstherapie, GS = Gleason-Score, iPSA = initiales Prostataspezifisches Antigen, LK = Lymphknoten, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, T = Tumor

Tabelle 22: Einflüsse auf ein biochemisches Rezidiv (2 ng/ml) in Gruppe 2

Art der Analyse	Einfluss	Signifikanz	Hazard Ratio (HR)	95,0%-Konfidenzintervall	Referenz
univariat	Alter prä RT	p=0,074	1,056	0,995-1,122	Pro Jahr jünger
	iPSA	p=0,738	1,001	0,995-1,007	Pro 1 ng niedriger
	Gleason-Gruppe	p=0,117			
	GS=7	p=0,058	0,352	0,131-1,046	GS≤6
	GS>7	p=0,241	0,567	0,219-1,464	GS≤6
	T-Gruppe	p=0,298			
	T=2c	p=0,142	0,427	0,137-1,329	T≤ 2b
	T≥3a	p=0,201	0,533	0,203-1,397	T≤ 2b
	N-Status	p=0,471	1,432	0,539-3,808	N0
	R-Status	p=0,157	1,852	0,789-4,347	R0
	Risikogruppe	p=0,056			
	Mittleres Risiko	p=0,056	0,401	0,066-2,433	Niedriges Risiko
	Hohes Risiko	p=0,208	0,284	0,043-1,096	Niedriges Risiko
	PSA-Persistenz	p=0,917	1,054	0,393-2,827	<0,1 ng/ml
	ADT	p=0,079	0,514	0,244-1,081	Ohne ADT
	PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,200	2,564	0,608-10,809	< 0,5 ng/ml
Anzahl befallener LK	p=0,069	2,092	0,945-4,634	≥3 Stück	

Tabelle 22: Darstellung der Einflüsse verschiedener Parameter auf das Auftreten eines PSA_Rezidivs von 2 ng/ml in Gruppe 2;

ADT = Androgendeprivationstherapie, iPSA = initiales Prostataspezifisches Antigen, LK = Lymphknoten, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, T = Tumor

Tabelle 23: Einflüsse auf die Fernmetastasierung in Gruppe 2

Art der Analyse	Einfluss	Signifikanz	Hazard Ratio (HR)	95,0%-Konfidenzintervall	Referenz
univariat	Alter prä RT	p=0,610	1,015	0,959-1,074	Pro Jahr jünger
	iPSA	p=0,046	1,005	1,000-1,011	Pro 1 ng niedriger
	Gleason-Gruppe	p=0,052			
	GS=7	p=0,053	0,279	0,103-1,005	GS≤6
	GS>7	p=0,241	0,567	0,077-1,062	GS≤6
	T-Gruppe	p=0,233			
	T=2c	p=0,150	0,417	0,127-1,372	T≤ 2b
	T≥3a	p=0,123	0,448	0,161-1,243	T≤ 2b
	N-Status	p=0,961	0,970	0,285-3,300	N0
	R-Status	p=0,160	1,952	0,768-4,959	R0
	Risikogruppe	p=0,147			
	Mittleres Risiko	p=0,982	0,974	0,100-9,467	Niedriges Risiko
	Hohes Risiko	p=0,281	0,325	0,042-2,505	Niedriges Risiko
	PSA-Persistenz	p=0,687	0,776	0,226-2,664	<0,1 ng/ml
	ADT	p=0,526	0,765	0,335-1,749	Ohne ADT
	PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,161	4,198	0,566-31,165	< 0,5 ng/ml
Anzahl befallener LK	p=0,017	2,771	1,198-6,408	≥3 Stück	
multivariat	iPSA	p=0,249	1,935	0,688-5,444	Pro 1 ng niedriger
	Anzahl befallener LK	p=0,249	1,004	0,998-1,010	≥3 Stück

Tabelle 23: Darstellung der Einflüsse verschiedener Parameter auf das Auftreten von Fernmetastasen in Gruppe 2;

ADT = Androgendeprivationstherapie, iPSA = initiales Prostataspezifisches Antigen, LAW = Lymphabflusswege, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, T = Tumor

Tabelle 24: Einflüsse auf das Gesamtüberleben in Gruppe 2

Art der Analyse	Einfluss	Signifikanz	Hazard Ratio (HR)	95,0%-Konfidenzintervall	Referenz
univariat	Alter prä RT	p=0,752	1,013	0,936-1,096	Pro Jahr jünger
	iPSA	p=0,291	0,928	0,809-1,066	Pro 1 ng niedriger
	Gleason-Gruppe	p=0,141			
	GS=7	p=0,151	0,399	0,114-1,399	GS≤6
	GS>7	p=0,071	0,220	0,043-1,140	GS≤6
	T-Gruppe	p=0,409			
	T=2c	p=0,233	3,605	0,439-29,608	T≤ 2b
	T≥3a	p=0,466	2,205	0,263-18,470	T≤ 2b
	N-Status	p=0,601	0,662	0,142-3,099	N0
	R-Status	p=0,868	1,108	0,331-3,707	R0
	Risikogruppe	p=0,118			
	Mittleres Risiko	p=0,984	-	-	Niedriges Risiko
	Hohes Risiko	p=0,093	0,091	0,009-0,882	Niedriges Risiko
	PSA-Persistenz	p=0,514	0,504	0,064-3,953	<0,1 ng/ml
	ADT	p=0,372	0,578	0,174-1,923	Ohne ADT
	PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,940	1,083	0,136-8,644	< 0,5 ng/ml
Anzahl befallener LK	p=0,034	3,274	1,096-9,784	≥3 Stück	

Tabelle 24: Darstellung der Einflüsse verschiedener Parameter auf das Gesamtüberleben in Gruppe 2;

ADT = Androgendeprivationstherapie, iPSA = initiales Prostataspezifisches Antigen, LAW = Lymphabflusswege, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, T = Tumor

3.5.1 Toxizitäten

Zu Beginn der sRT waren ebenso wie in Gruppe 1 97,9% der Patienten frei von GI-Toxizitäten. GU-Toxizitäten zweiten Grades waren hier mit 12,6% betroffenen Patienten bereits deutlich häufiger als in Gruppe 1. Dieser Anteil nahm nach der Therapie nochmals um 4,2% zu. Bei den GI-Toxizitäten nahm der Anteil an leichten Beschwerden von 2,1% (prät.) auf 16,8% zu. Während anfänglich keine Patienten GI-Toxizitäten zweiten Grades hatten, waren davon im akuten Zustand 5,3% betroffen. Auch der Anteil mit leichten gastrointestinalen Beschwerden stieg deutlich von 2,1% auf 16,8% an.

Bei den chronischen GI-Toxizitäten wurden im Verlauf der Nachsorge maximal NW ersten Grades verzeichnet. Einen Überblick über den genauen Verlauf zeigt Abbildung 27.

Abbildung 27: Darstellung der GI-Toxizitäten im Verlauf (Gruppe 2)

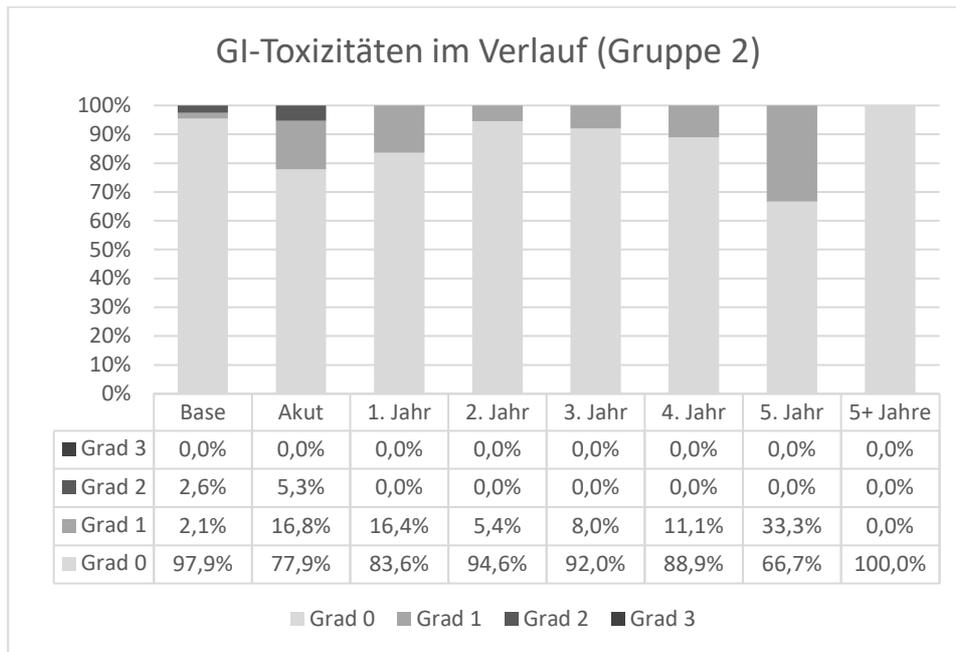


Abbildung 27: Darstellung der gastrointestinalen (GI) Toxizitäten im Verlauf der Nachsorge in Gruppe 2 begonnen beim prätherapeutischen Zustand bis zu über fünf Jahre nach sRT

In Gruppe 2 waren nach der Bestrahlung 16,8% der Patienten von hochgradigeren NW betroffen. In den ersten fünf Jahren der Nachsorge erreichte der Anteil an Patienten mit NW zweiten oder dritten Grades ein Maximum von 24,0% bzw. 4,0% im dritten Jahr der Nachsorge, nach über fünf Jahren waren noch 15,8% bzw. 5,3% betroffen. Der Verlauf der GU-Toxizitäten ist in Abbildung 28 dargestellt.

Abbildung 28: Verlauf der GU-Toxizitäten (Gruppe 2)

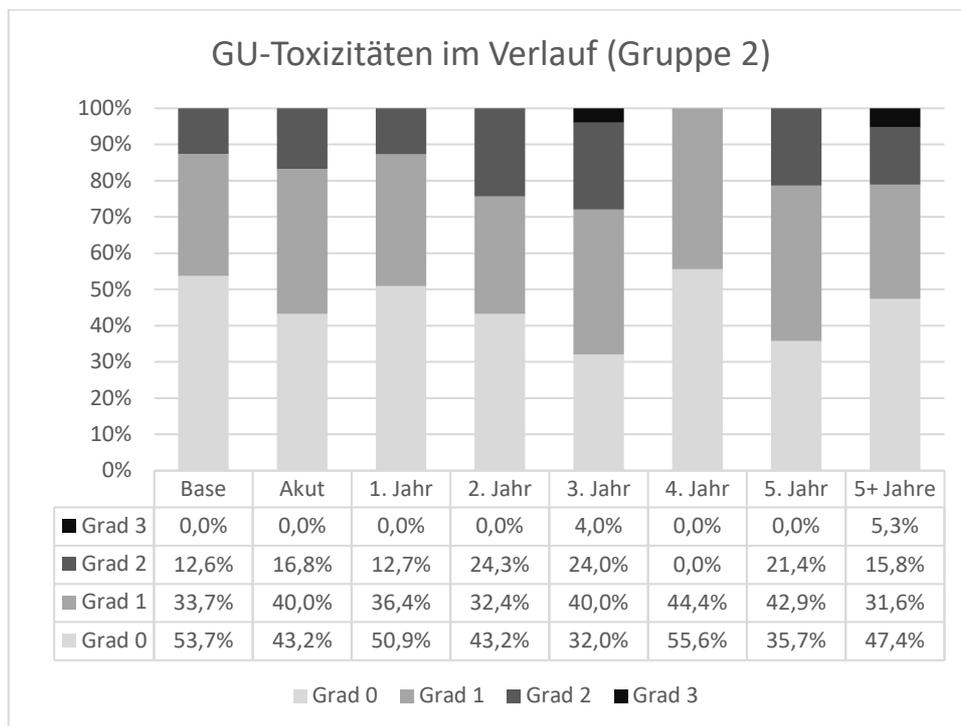


Abbildung 28: Darstellung der genitourethralen (GU) Toxizitäten im Verlauf der Nachsorge in Gruppe 2 begonnen beim prätherapeutischen Zustand bis zu über fünf Jahre nach sRT

3.6 Therapieergebnisse in Gruppe 3

3.6.1 Therapieansprechen und onkologisches Outcome

Bei vier Patienten (92,6%) konnten nach der Therapie kein PSA-Nadir festgestellt werden. In Gruppe 3b hatten vier Patienten (25,0%) ein PSA-Rezidiv. Nach drei sowie nach fünf Jahren betrug das geschätzte biochemische progressionsfreie Überleben 76,4%. Das mediane progressionsfreie Überleben, bezogen auf ein PSA-Rezidiv von 0,5 ng/ml über dem Nadir, wurde während der Nachsorge nach 90,2 Monaten erreicht. Zwischen den Gruppen 3a und 3b liegt hinsichtlich eines PSA-Rezidivs von 0,5 ng/ml kein signifikanter Unterschied ($p=0,297$).

Neun Patienten (16,7%) hatten ein PSA-Rezidiv > 2 ng/ml. Der mediane Wert lag bei 4,00 ng/ml (2,43-34,17). Nach drei Jahren liegt das geschätzte biochemisch progressionsfreie Überleben für die gesamte Gruppe 3 bei 85,0% und nach fünf Jahren bei 80,5%. Gruppe 3b hatte mit vier betroffenen Patienten (25,0%) eine

schlechtere Prognose als Gruppe 3a mit fünf Patienten (13,2%). Dies zeigt sich auch in der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 29, wo ein signifikanter Unterschied deutlich wird ($p=0,043$).

Abbildung 29: Unterschied des biochemisch progressionsfreien Überlebens zwischen Gruppe 3a und 3b

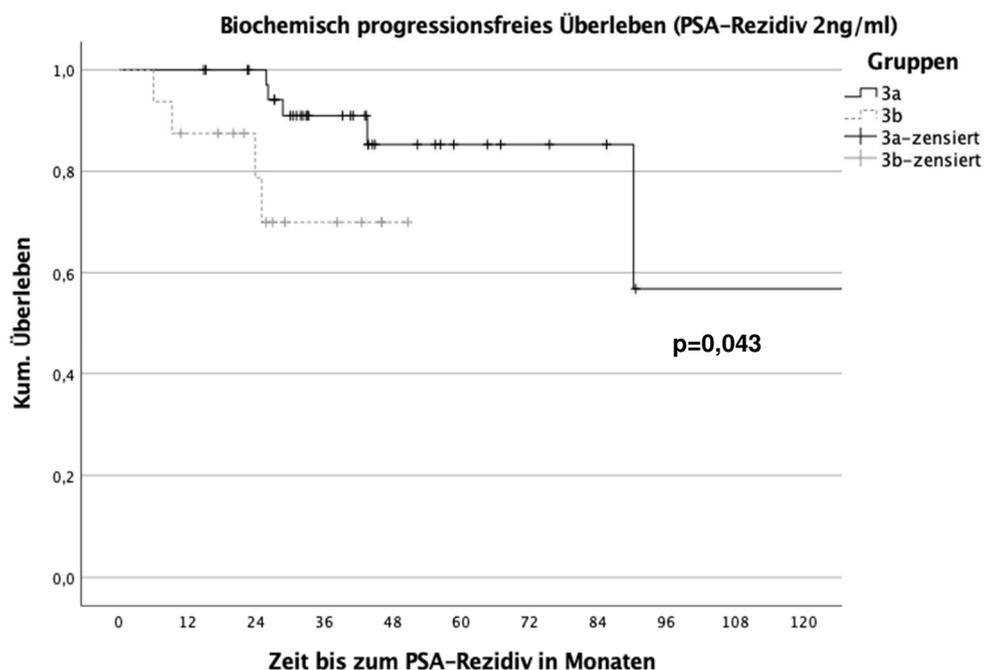


Abbildung 29: Darstellung des unterschiedlichen Verlaufs hinsichtlich eines PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Rezidivs von 2 ng/ml in Gruppe 3a und 3b

Beim biochemisch rezidivfreien Überleben konnte nur ein signifikanter Einfluss des GS in der univariaten Analyse auf ein Rezidiv von 0,5 ng/ml ($p=0,035$; **HR: 9,899**) festgestellt werden. Patienten mit $GS \leq 6$ haben ein geringeres Risiko im Vergleich zu Patienten mit $GS > 7$.

Eine zur sRT begleitende ADT sowie sowie die übrigen getesteten Faktoren hatten in der univariaten Analyse keinen Einfluss auf das biochemisch progressionsfreie Überleben.

Bei einem (1,9%) bzw. vier Patienten (7,4%) wurde im Laufe der Nachsorge ein lokales bzw. ein regionales Rezidiv festgestellt. Die betroffenen Patienten waren alle der Untergruppe 3a zugehörig. Acht Patienten (14,8%) waren von Fernmetastasen betroffen. Nach fünf Jahren beträgt das geschätzte

fernmetastasenfreie Überleben 81,6%. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde innerhalb der Nachsorgezeit nach 90,2 Monaten erreicht. Zwischen Gruppe 3a und 3b lag bezüglich der Fernmetastasierung kein signifikanter Unterschied ($p=0,153$). Beim fernmetastasenfreie Überleben konnten keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von einer ADT sowie den übrigen untersuchten Faktoren festgestellt werden.

Sieben Patienten (13,0%) verstarben innerhalb der Nachbeobachtungszeit, vier Patienten (7,4%) davon aufgrund des Tumors. Das geschätzte Gesamtüberleben liegt nach fünf Jahren bei 83,8%. Auch hier lag zwischen Gruppe 3a und 3b kein signifikanter Unterschied ($p=0,077$).

Auf das Gesamtüberleben hatte in der univariaten Analyse keiner der getesteten Parameter einen signifikanten Einfluss.

Insgesamt 16 Patienten (29,6%) waren in dieser Gruppe von einem klinischen Rückfall betroffen. Das geschätzte progressionsfreie Überleben hinsichtlich eines klinischen Rückfalls beträgt nach fünf Jahren 66,8%. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde nach 73,9 Monaten erreicht.

Für Gruppe 3b wurde ebenso für Gruppe 2 der Einfluss der Anzahl der PET-positiven rezidierten LK überprüft, die sich zu 87,5% pelvin befanden. 14 Patienten (87,5%) hatten ein bis drei befallene LK, zwei Patienten (12,5%) hatten mehr als drei rezidierte LK, wobei bei einem Patienten 25 LK-Rezidive diagnostiziert wurden. In Gruppe 3b unterschieden sich das biochemisch rezidivfreie, das fernmetastasenfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben nicht signifikant für ein bis drei LK gegenüber der Patienten mit mehr als drei LK. Die Tabellen 25 bis 28 geben einen Überblick über alle Parameter, deren Einfluss in Gruppe 3 getestet wurden

Tabelle 25: Einflüsse auf ein biochemisches Rezidiv (0,5 ng/ml) in Gruppe 3

Art der Analyse	Einfluss	Signifikanz	Hazard Ratio (HR)	95,0%-Konfidenzintervall	Referenz
univariat	Alter prä RT	p=0,977	1,001	0,904-1,109	Pro Jahr jünger
	iPSA	p=0,835	1,012	0,901-1,137	Pro 1 ng niedriger
	Gleason-Gruppe	p=0,013			
	GS=7	p=0,635	1,732	0,180-16,684	GS≤6
	GS>7	p=0,035	9,899	1,182-82,903	GS≤6
	T-Gruppe	p=1,000			
	T=2c	p=1,000	-	-	T≤ 2b
	T≥3a	p=1,000	-	-	T≤ 2b
	N-Status	p=0,435	2,306	0,283-18,818	N0
	R-Status	p=0,780	0,802	0,170-3,781	R0
	Risikogruppe	p=0,838			
	Mittleres Risiko	p=1,000	1,000	-	Niedriges Risiko
	Hohes Risiko	p=0,628	22,836	-	Niedriges Risiko
	PSA-Persistenz	p=0,499	0,490	0,062-3,875	<0,1 ng/ml
	ADT	p=0,926	1,062	0,299-3,767	Ohne ADT
	PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,507	1,632	0,163-2,449	< 0,5 ng/ml
Anzahl befallener LK	p=0,691	0,412	0,062-2,722	≥3 Stück	

Tabelle 25: Darstellung der Einflüsse verschiedener Parameter auf ein PSA-Rezidiv von Nadir + 0,5 ng/ml in Gruppe 3

ADT = Androgendeprivationstherapie, iPSA = initiales Prostataspezifisches Antigen, LK = Lymphknoten, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, T = Tumor

Tabelle 26: Einflüsse auf ein biochemisches Rezidiv (2 ng/ml) in Gruppe 3

Art der Analyse	Einfluss	Signifikanz	Hazard Ratio (HR)	95,0%-Konfidenzintervall	Referenz
univariat	Alter prä RT	p=0,824	1,013	0,905-1,134	Pro Jahr jünger
	iPSA	p=0,803	1,015	0,904-1,139	Pro 1 ng niedriger
	Gleason-Gruppe	p=0,057			
	GS=7	p=0,869	1,223	0,111-13,529	GS≤6
	GS>7	p=0,056	8,135	0,945-70,056	GS≤6
	T-Gruppe	p=0,657			
	T=2c	p=0,422	0,374	0,034-4,127	T≤ 2b
	T≥3a	p=0,762	0,717	0,083-6,160	T≤ 2b
	N-Status	p=0,306	3,053	0,360-25,864	N0
	R-Status	p=0,704	1,392	0,253-7,671	R0
	Risikogruppe	p=0,878			
	Mittleres Risiko	p=1,000	0,996	-	Niedriges Risiko
	Hohes Risiko	p=0,669	22,479	-	Niedriges Risiko
	PSA-Persistenz	p=0,756	0,717	0,088-5,837	<0,1 ng/ml
	ADT	p=0,960	1,037	0,247-4,354	Ohne ADT
	PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,267	1,444	0,106-1,865	< 0,5 ng/ml
Anzahl befallener LK	p=0,724	0,387	0,058-2,585	≥3 Stück	

Tabelle 26: Darstellung der Einflüsse verschiedener Parameter auf ein PSA-Rezidiv von 2 ng/ml in Gruppe 3

ADT = Androgendeprivationstherapie, iPSA = initiales Prostataspezifisches Antigen, LK = Lymphknoten, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, T = Tumor

Tabelle 27: Einflüsse auf die Fernmetastasierung in Gruppe 3

Art der Analyse	Einfluss	Signifikanz	Hazard Ratio (HR)	95,0%-Konfidenzintervall	Referenz
univariat	Alter prä RT	p=0,392	1,062	0,926-1,217	Pro Jahr jünger
	iPSA	p=0,823	1,015	0,888-1,161	Pro 1 ng niedriger
	Gleason-Gruppe	p=0,253			
	GS=7	p=0,995	1,008	0,090-11,266	GS≤6
	GS>7	p=0,255	3,674	0,391-34,502	GS≤6
	T-Gruppe	p=0,493			
	T=2c	p=0,254	1,199	0,012-3,190	T≤ 2b
	T≥3a	p=0,644	1,596	0,067-5,346	T≤ 2b
	N-Status	p=0,087	5,632	0,606-52,309	N0
	R-Status	p=0,662	1,619	0,072-5,321	R0
	Risikogruppe	p=0,904			
	Mittleres Risiko	p=0,999	1,013	-	Niedriges Risiko
	Hohes Risiko	p=0,689	22,642	-	Niedriges Risiko
	PSA-Persistenz	p=0,978	0,970	0,112-8,365	<0,1 ng/ml
	ADT	p=0,996	0,997	0,221-4,502	Ohne ADT
	PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,128	1,288	0,058-1,430	< 0,5 ng/ml
Anzahl befallener LK	p=0,645	1,628	0,087-4,551	≥3 Stück	

Tabelle 27: Darstellung der Einflüsse verschiedener Parameter auf das Auftreten von Fernmetastasen in Gruppe 3

ADT = Androgendeprivationstherapie, iPSA = initiales Prostataspezifisches Antigen, LK = Lymphknoten, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, T = Tumor

Tabelle 28: Einflüsse auf das Gesamtüberleben in Gruppe 3

Art der Analyse	Einfluss	Signifikanz	Hazard Ratio (HR)	95,0%-Konfidenzintervall	Referenz
univariat	Alter prä RT	p=0,491	0,933	0,767-1,136	Pro Jahr jünger
	iPSA	p=0,592	0,892	0,586-1,356	Pro 1 ng niedriger
	Gleason-Gruppe	p=0,845			
	GS=7	p=0,561	2,090	0,174-25,131	GS≤6
	GS>7	p=0,980	-	-	GS≤6
	T-Gruppe	p=0,634			
	T=2c	p=0,796	120,928	-	T≤ 2b
	T≥3a	p=1,000	1,003	-	T≤ 2b
	N-Status	p=0,961	9,361	0,008-10,309	N0
	R-Status	p=0,467	1,029	0,000-40,290	R0
	Risikogruppe	p=0,975			
	Mittleres Risiko	p=0,987	0,995	-	Niedriges Risiko
	Hohes Risiko	p=0,838	21,875	-	Niedriges Risiko
	PSA-Persistenz	p=0,691	1,583	0,164-15,289	<0,1 ng/ml
	ADT	p=0,582	0,529	0,055-5,101	Ohne ADT
	PSA prä RT ≥ 0,5 ng/ml	p=0,498	30,634	0,002-60,837	< 0,5 ng/ml
Anzahl befallener LK	p=0,859	1,175	0,011-2,873	≥3 Stück	

Tabelle 28: Darstellung der Einflüsse verschiedener Parameter auf das Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv;

ADT = Androgendepressionstherapie, iPSA = initiales Prostataspezifisches Antigen, LK = Lymphknoten, N = Lymphknoten, R = Resektion, RT = Radiotherapie, T = Tumor

3.6.1 Toxizitäten

Vor Therapiebeginn hatte in dieser Gruppe nur jeweils ein Patient gastrointestinale Beschwerden ersten oder zweiten Grades (1,9%). 88,7% waren frei von GU-Toxizitäten oder hatten nur leichte Beschwerden. Sechs Patienten (11,3%) hatten bereits stärkere Symptome zweiten Grades. Dieser Anteil stieg nach Therapie akut um mehr als das Doppelte auf 29,6% an. Auch der Anteil mit leichten gastrointestinalen Beschwerden stieg deutlich von 1,9% auf 31,5% an. Beim Vergleich der Verläufe der GI-Toxizitäten der einzelnen Therapiegruppen zeigen sich im akuten Zustand und bis zu fünf Jahre nach der Strahlentherapie die meisten NW in Gruppe 3. Dabei zeigt sich auch ein Unterschied zwischen

Gruppe 3a und Gruppe 3b. Unter gastrointestinalen NW zweiten Grades litten in der akuten Phase 2,6% bzw. 6,3%. Bei beiden Gruppen zusammengezählt ergab dies 3,7%. Moderate chronische genitourethrale NW waren in der Gruppe 3a mit Grad 2 bei 11,1% der Patienten und in der Gruppe 3b mit Grad 2 und 3 bei 33,3% deutlich häufiger. Für Gruppe 3b konnten keine Toxizitäten nach über fünf Jahren bestimmt werden, da aus dieser Gruppe kein Patient mehr zur Nachsorge kam. In Gruppe 3a waren nach über fünf Jahren keine GI-Toxizitäten mehr festzustellen und GU-Toxizitäten waren nur noch mit milder Symptomatik vorhanden, was auf 60% der Patienten zutraf. Einen Überblick über den Verlauf der GI-Toxizitäten in Gruppe 3 gibt Abbildung 30.

Abbildung 30: GI-Toxizitäten im Verlauf (Gruppe 3)

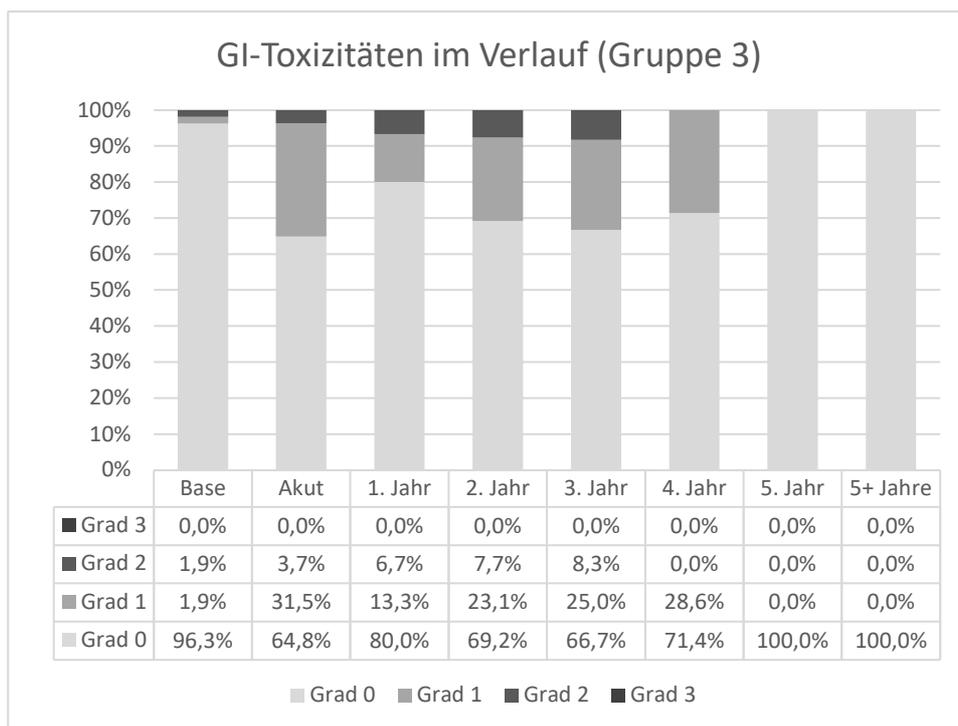


Abbildung 30: Darstellung der gastrointestinalen (GI) Toxizitäten im Verlauf der Nachsorge in Gruppe 3 begonnen beim prätherapeutischen Zustand bis zu über fünf Jahre nach sRT

In Gruppe 3 waren nach der Bestrahlung 29,6% der Patienten von moderaten NW betroffen, die sich auf Grad 2 beschränkten, was auch gleichzeitig der Höchststand an starken NW der Nachsorge war. Dabei zeigte sich ein

Unterschied zwischen Gruppe 3a mit 23,7% und Gruppe 3b mit 43,8%. Im weiteren Verlauf der Nachsorge traten zwar NW dritten Grades auf, der Anteil an NW zweiten Grades nahm jedoch ab. Von chronischen NW zweiten oder dritten Grades waren in den ersten fünf Jahren der Nachsorge maximal 16,6% bzw. 8,3% der Patienten betroffen. In den Untergruppen stellte sich dies mit einem Ergebnis von zusammen 22,2% in Gruppe 3a und 33,3% in Gruppe 3b dar. Im fünften Jahr und später traten nur noch milde NW auf. Einen Überblick über den Verlauf der GU-Toxizitäten in Gruppe 3 gibt Abbildung 31.

Abbildung 31: GU-Toxizitäten im Verlauf (Gruppe 3)

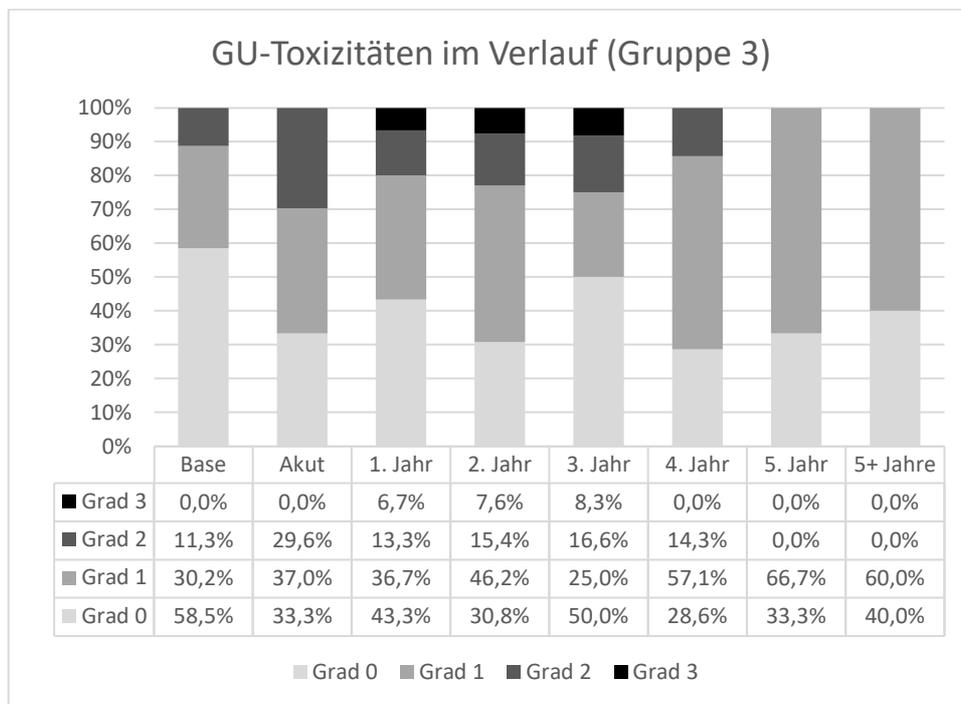


Abbildung 31: Darstellung der gastrointestinalen (GI) Toxizitäten im Verlauf der Nachsorge in Gruppe 3 begonnen beim prätherapeutischen Zustand bis zu über fünf Jahre nach SRT

4 Diskussion

4.1 Gesamtkollektiv

4.1.1 Therapieansprechen

Eine sRT ist indiziert, wenn es nach einer RP oder einer primären RT erneut zum Anstieg des PSA-Werts oder zum Auftreten von makroskopischen Rezidiven kommt. Innerhalb von zehn Jahren erleiden 20-40% der Patienten nach erfolgter RP ein erneutes BCR.(101) Bei 24-34% der Männer mit RP und anschließendem BCR geht auf eine Zeit von 15 Jahren gesehen das BCR einem makroskopischen Rezidiv voraus und 2-6% dieser Patienten versterben am PCa.(102, 103) Die sRT zählt zu den kurativen Therapieoptionen und bietet den Patienten eine erneute Chance auf eine vollständige Heilung.(85) Großen Studien zufolge kann mit der sRT eine langfristige Progressionsfreiheit erzielt werden. Dabei sprechen bis zu 75% der Patienten auf eine sRT an (80), während langfristig nach erfolgter Therapie etwa die Hälfte der Patienten frei von einem BCR bleibt. Risikofaktoren für einen erneuten Rückfall nach sRT und RP sind die Zeitspanne von der Operation bis zum BCR, die PSA-Verdopplungszeit, der PSA-Wert zu Beginn der sRT, ein GS >7 sowie nicht tumorfreie Resektionsränder.(85, 101, 104) Im Gesamtkollektiv der Würzburger Kohorte trat bei 27,6% der Patienten ein PSA-Rezidiv von Nadir + 0,5 ng/ml auf und bei 15,4% der Patienten stieg der Wert über 2,0 ng/ml an.

Mit der sRT sollte bei möglichst niedrigen PSA-Werten, am besten < 0,5 ng/ml, begonnen werden.(85) Im Gesamtkollektiv lag diese Bedingung für ein gutes Ansprechen auf die Therapie mit einem medianen PSA-Wert von 0,44 ng/ml auch in dieser Studie vor. In dieser Arbeit konnte auch deutlich der positive Einfluss eines niedrigeren prätherapeutischen PSA-Werts sowohl auf das biochemisch progressionsfreie Überleben als auch auf das Auftreten von Fernmetastasen und das Gesamtüberleben ($p < 0,001$, $p = 0,014$, $p < 0,001$) gezeigt werden. Auch Stish et al. bestätigten den Vorteil beim frühzeitigen Start der sRT und stellten einen signifikant negativen Einfluss eines prätherapeutischen Wertes von über 0,5

ng/ml fest.(105) Dagegen konnte in anderen Studien kein positiver Einfluss bestätigt werden.(106, 107)

In der Literatur finden sich zur sRT viele Studien. Dabei wird in erster Linie vor allem der Erfolg einer sRT hinsichtlich eines rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens überprüft. Zudem wird in sehr vielen Studien der Einfluss einer zusätzlichen Hormontherapie untersucht und oft auch, ob weitere Faktoren wie der Zeitpunkt des Therapiebeginns, die Dosis oder pathologische Parameter beim Erfolg der Therapie eine Rolle spielen. Insgesamt gab es dabei vor allem Studien, die den Erfolg der sRT bei Patienten mit BCR untersuchten und weniger bei Patienten mit lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen.

Im Folgenden werden weitere mögliche Einflussfaktoren auf ein BCR mit der Literatur verglichen und diskutiert. Das Alter hatte in dieser Arbeit keinen Einfluss auf das Auftreten eines BCR. Es spielte also für die biochemische Kontrolle keine Rolle, ob die Patienten zu Beginn der sRT jünger oder älter als 65 Jahre waren. Briganti et al. untersuchten in ihrer Studie den Einfluss des präoperativen Alters auf die spätere biochemische Kontrolle und konnten dabei sowohl bei anschließender aRT als auch bei späterer sRT keine signifikanten Unterschiede feststellen.(86)

Stish et al. und Ost et al. zeigten in ihren Arbeiten, dass der präoperativen PSA-Wert keinen Einfluss auf ein erneutes BCR hatte.(105, 107) Dagegen konnten Briganti et al. einen Vorteil bei einem niedrigeren iPSA auf die biochemische Kontrolle nach einer frühzeitig begonnenen sRT nachweisen.(86) In der Würzburger Studie zeigte sich ebenfalls in der univariaten Analyse ein Vorteil bei einem geringeren iPSA ($p=0,009$) für ein PSA-Rezidiv von 2 ng/ml, nicht jedoch für ein PSA-Rezidiv Nadir + 0,5 ng/ml.

Die univariate Analyse zeigte keinen Einfluss des GS auf ein PSA-Rezidiv der Würzburger Kohorte. Andere Autoren wie beispielsweise Lee et al. zeigten eine ungünstige Auswirkung eines höheren GS auf erneut ansteigende PSA-Werte.(108) Zaine et al. wiesen dagegen in ihrer Arbeit jedoch auch keinen Einfluss des GS nach.(106)

Auswirkungen des T- Stadiums bzw. des R-Status konnten bei den Würzburger Daten nicht gezeigt werden und demzufolge trat ein BCR auch unabhängig von der Risikogruppe des Patienten auf. Zum gleichen Ergebnis kamen auch Zaine et al. in ihrer Arbeit, wo das BCR-freie Überleben ebenso unabhängig von den Tumorcharakteristika, auch vom N-Stadium, war.(106) Bei den Würzburger Daten zeigte sich allerdings ein positiver Einfluss bei Patienten mit N0-Stadium (**p=0,012**) hinsichtlich eines PSA-Rezidivs von 2 ng/ml. In der GETUG-AFU-Studie wurde eine Abhängigkeit vom R-Status festgestellt. Positive Schnittränder wirkten sich signifikant aus und gingen mit einer schlechteren Prognose einher.(95) Stish et al. wiesen einen positiven Einfluss von niedrigeren T-Stadien auf die biochemische Kontrollrate nach.(105)

In dieser Arbeit wurde auch untersucht, wie sich das Zielvolumen auf ein PSA-Rezidiv auswirkt. Dabei konnte keine Verbesserung durch eine zusätzliche Bestrahlung der LAG festgestellt werden. Patienten mit LAG-Bestrahlung hatten ein höheres Risiko sowohl für ein PSA-Rezidiv Nadir + 0,5 ng/ml als auch für ein BCR von 2 ng/ml in der univariaten Analyse (**p=0,019 bzw. p<0,001**), was damit zusammenhängt, dass im Gesamtkollektiv vor allem diejenigen Patienten eine LAG-Bestrahlung erhielten, die ein höheres Risiko wie zum Beispiel bereits vorhandene LK-Rezidive hatten, und somit schon eine schlechtere Ausgangsstellung gegeben war. Hwang et al. beschrieben dagegen in ihrer Arbeit eine positive Auswirkung der zusätzlichen Bestrahlung der LAW auf das BCR-freie Überleben.(109)

Der Einfluss der Strahlendosis wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. In vielen Studien wurde jedoch gezeigt, dass eine Dosissteigerung zu besseren Ergebnissen führt. So zeigten beispielsweise Stish et al. ein geringeres Risiko für ein BCR bei einer GD über 68 Gy.(105) Lee et al. verglichen in ihrer Studie den Nutzen einer sRT bei Patienten mit BCR oder mit bereits makroskopisch sichtbaren Rezidiven. Dabei konnten sie in ihrer Studie zwar keinen Einfluss der Strahlendosis auf den progressionsfreien Verlauf innerhalb der einzelnen Therapiegruppen feststellen, jedoch waren die Kontrollraten der beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, was unter anderem auf die im Median höhere Strahlendosis in der Gruppe mit lokoregionärem Rezidiv zurückzuführen (66 Gy

vs. 70,2 Gy) ist. Betrachtet man die Kaplan-Meier-Kurven der Würzburger Studie fällt ein meist über mehrere Jahre paralleler Kurvenverlauf von Gruppe 1 und 3 auf. In den ersten Jahren ist zwischen diesen beiden Gruppen somit mit ähnlichen Ergebnissen zu rechnen, während sich Gruppe 2 schneller schlechter entwickelt. Dies könnte auch damit in Verbindung gebracht werden, dass in Gruppe 3a die meisten Patienten einen zweiten Boost und somit eine höhere GD erhielten. Auch Schick et al. zeigten einen positiven Einfluss einer Dosissteigerung über 64 Gy.(110) Shelan et al. konnten einen positiven Einfluss einer Dosissteigerung auf 70 Gy nachweisen, jedoch nicht eindeutig darüber hinaus.(111) In der Sakk 09/10 Studie wurden die Auswirkungen einer Dosissteigerung von 64 Gy auf 70 Gy verglichen und dabei keine Unterschiede bezüglich des progressionsfreien Überlebens festgestellt.(82)

Bei 16,6% der Patienten traten in der Würzburger Studie Fernmetastasen auf. Auf das erneute Auftreten von Fernmetastasen konnte ein positiver Einfluss einer begleitenden Hormontherapie gezeigt werden (**p=0,016**). Bei Lee et al. wirkte sich eine ADT ebenso vorteilhaft auf das fernmetastasenfreie Überleben aus.(108) Bruni et al. (112) konnten keine Abhängigkeit von einer ADT zeigen. In anderen Studien zeigte sich vor allem eine Abhängigkeit des progressionsfreien Überlebens vom GS und vom T-Stadium. (108, 112) Zum gleichen Ergebnis kamen Stish et al., die einen signifikant negativen Einfluss eines T3b-Stadiums und eines GS ≥ 7 zeigten.(105) Bei der Würzburger Kohorte hatten GS und T-Stadium keinen Einfluss auf das fernmetastasenfreie Überleben.

Lépinoy et al. untersuchten den Einfluss eines größeren Bestrahlungsfeldes bei einer sRT auf das progressionsfreie Überleben. Dabei verglichen sie die Rezidivbestrahlung eines positiven LK mit einem Bestrahlungsfeld, das auch umliegende Knoten einschloss. Es konnte bei Ausweitung des Bestrahlungsfeldes innerhalb der Nachsorgezeit eine länger anhaltende biochemische Regression erzielt werden und ein deutlich geringeres Auftreten von Fernmetastasen beobachtet werden.(113) In der Würzburger Studie hatten Patienten mit zusätzliche Bestrahlung der LAW ein höheres Risiko für

Fernmetastasen (**p=0,009**), wahrscheinlich aber bedingt durch eine schlechtere Ausgangssituation .

In der vorliegenden Arbeit verstarben innerhalb der Nachsorgezeit von median 55,0 Monaten insgesamt 11,0% der Patienten. In der RTOG-9601-Studie konnte ein signifikanter Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben festgestellt werden. (84) Gleichermäßen hatten auch in der Würzburger Studie Patienten, die älter als 65 Jahre waren ein höheres Risiko innerhalb der Nachbeobachtungszeit zu versterben (**p=0,039**). Stish et al. zeigten, dass sich das Mortalitätsrisiko pro zehn Jahre Altersunterschied erhöhte.(105)

Der iPSA hatte in den Würzburger Daten keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben ebenso wie der GS. In der RTOG-9601-Studie wirkte sich dagegen ein GS > 8 negativ auf die Prognose aus.(84) Ebenso konnte dieser signifikante Einfluss hoher GS in weiteren Studien festgestellt werden.(105, 107, 108, 112)

Hinsichtlich der TNM-Klassifikation zeigte sich in dieser Studie nur ein Einfluss des präoperativen Lymphknotenbefalls. Ein besserer Verlauf wurde bei Patienten mit N0-Stadium (**p=0,002**) erreicht. Zum gleichen Ergebnis kamen Bruni et al. in ihrer Studie. Auch hier hatten Patienten ohne Lymphknotenbefall bei der Erstdiagnose ein verbessertes Gesamtüberleben.(112) Das T-Stadium und der R-Status hatten bei den Würzburger Daten keinerlei Einfluss, ebenso verhielt es sich mit der Risikogruppe. Shipley et al. konnten in ihrer Studie keinen Einfluss des T-, N- oder R-Status feststellen.(84) In der Studie von Stish et al. war das Sterberisiko dagegen bei Patienten mit T3a oder T3b erhöht. Das N-Stadium hatte hier allerdings keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.(105)

Zudem konnte bei den Würzburger Daten in der multivariaten Analyse ebenso wie bei Lee et al. (108) keine Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom prätherapeutischen PSA-Wert festgestellt werden. Jedoch zeigte sich ein Einfluss in der univariaten Analyse (**p<0,001**). Auch Shipley et al. sowie Stish et al. zeigten ein höheres Sterberisiko bei einem PSA-Wert über 1,5 ng/ml.(84, 105) Bruni et al. wiesen ebenso einen positiven Einfluss eines prätherapeutischen PSA-Werts von unter 2 ng/ml nach.(112)

Bei den Würzburger Daten zeigte sich in der univariaten Analyse ein negativer Einfluss einer ADT auf das Gesamtüberleben im Gegensatz zu Lee et al., der einen positiven Einfluss nachweisen konnte.(108)

In der Würzburger Studie konnte in der univariaten Analyse ein Einfluss des Zielvolumens gezeigt werden. Patienten bei denen zusätzlich die LAW bestrahlt wurden hatten hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen signifikanten Nachteil gegenüber Patienten, die nur eine Bestrahlung der Prostataloge erhielten. Bei Bruni et al. hatte die Ausweitung des Bestrahlungsfeldes auf die LAW keinen signifikanten Überlebensvorteil.(112)

Es gibt in der Literatur kaum Studien, die das klinisch progressionsfreie Überleben als Endpunkt haben. Eine der wenigen und gleichzeitig eine der größten Studien dabei ist die SAKK 09/10-Studie. Die Studie wurde an 350 Patienten mit BCR durchgeführt. Dabei wurde kein Einfluss einer Dosissteigerung von einer GD von 64 Gy auf 70 Gy auf das klinisch progressionsfreie Überleben festgestellt.(82) Bria et al. konnten einen positiven Einfluss einer Hormontherapie auf das das klinisch progressionsfreie Überleben zeigen. Dabei traten klinische Rückfälle, zu denen das Auftreten von Lokalrezidiven sowie von Fernmetastasen und das Versterben der Patienten gezählt wurde, um 19% weniger auf.(90) In der Würzburger Studie kam es bei insgesamt 36,8% der Patienten innerhalb der medianen Nachsorgezeit von 55,0 Monaten zu einem klinischen Rückfall.

4.1.2 Toxizitäten

Die guten Ergebnisse, die mit einer sRT bei rezidiviertem PC erzielt werden können, wurden in dieser Arbeit bereits in Kapitel 4.1.1 diskutiert. Diese sind jedoch auch mit teilweise höhergradigen Nebenwirkungen verbunden. Die meisten Studien befassten sich mit den Spättoxizitäten und nur wenige mit den akuten Toxizitäten der Bestrahlung. Bei den Würzburger Daten hatten 22,3% leichte gastrointestinale NW ersten Grades, 5,3% NW zweiten bzw. 0,2% NW

dritten Grades. Bei den GU-Toxizitäten waren es im Vergleich deutlich mehr mit 47,4% ersten Grades, 15,4% zweiten und 0,2% dritten Grades.

Dennoch sind die NW dieser Studie akzeptabel, eventuell durch eine moderne RT-Technik. Die meisten Patienten erhielten einen simultan integrierten Boost, der zu einer Dosisescalation im Bereich des Rezidivs und zu einer Minimierung der Bestrahlung im umliegenden Gewebe führt. Da in dieser Arbeit nur 2,3% der Patienten nicht mittels IMRT oder VMAT bestrahlt wurden, ist die Anzahl für einen Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Dosisescalation und entsprechender Beeinflussung der Nebenwirkungen zu gering.

Mittels IMRT-Technik zusammen mit der bildgeführten Bestrahlung (IGRT) kann im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung eine höhere Dosis sicher an das Zielvolumen abgegeben werden, während das umliegende Gewebe besser geschont werden kann.(114) So können mittels IMRT höhere Dosen bis über 70 Gy angewandt werden und gleichzeitig eine Reduktion der NW, v.a. der GI-Toxizitäten, erzielt werden (115), während es bei konventionellen Bestrahlungstechniken bei einer Dosissteigerung zu einem Konflikt zwischen der Chance auf ein längeres progressionsfreies Überleben und deutlich höheren GI- und GU-Toxizitäten, bei denen v.a. NW dritten Grades um bis zu 20% zunehmen, kommt.(116)

In der SAKK 09/10-Studie wurde über einen Zeitraum von 6,2 Jahren die aufgetretenen NW der sRT bei insgesamt 350 Patienten mit BCR dokumentiert. Dabei wurde ein Vergleich zwischen einer Gruppe mit einer Bestrahlungsdosis von 64 Gy und einer zweiten Gruppe mit einer Dosisescalation von 70 Gy gezogen. Die GU-Toxizitäten zweiten und dritten Grades zusammen betrachtet unterschieden sich zwischen den Gruppen nur unwesentlich (28,9% vs. 30%). Dagegen führte eine höhere Strahlendosis zu signifikant höheren NW im GI-Trakt. Beschwerden im Bereich des Darms und Rektums traten dabei in der Gruppe mit 70 Gy fast doppelt so häufig auf (11,5% vs. 22,3%).(82)

Eine Erklärung dafür könnte sein, dass sich Organe wie die Blase in unmittelbarer Nähe zur Prostata befinden und somit wesentlich häufiger im Bestrahlungsfeld liegen als gastrointestinale Organe. So konnten auch bei Goenka et al. trotz Bestrahlung mittels IMRT chronische GU-Toxizitäten zweiten Grades nicht

wesentlich im Vergleich zur 3D-Technik reduziert werden (115), da Teile des GU-Taktes wie der Blasenhalshals oder die vesiko-urethrale Anastomose zwangsläufig im Bestrahlungsbereich hoher Dosen liegen.(117)

Ohri et al. zeigten außerdem, dass die Bestrahlungsdosis auch vom prätherapeutischen PSA-Wert abhängt. So wären mit steigendem PSA-Wert auch höhere Dosen notwendig, um den gleichen Therapieeffekt zu erzielen, was wiederum mit vermehrten NW einhergeht.(116)

De Bleser et al. verglichen in einer Studie die Auswirkung der Ausweitung des Bestrahlungsfeldes. Das Kollektiv umfasste 503 Patienten mit einem LK-Rezidiv. Ein Teil der Patienten erhielt dabei eine stereotaktische Körperbestrahlung (SBRT), bei der das Zielvolumen nur der befallene LK war, während die zweite Gruppe eine elektive nodale sRT erhielt (ENRT). Innerhalb von 36 Monaten war der größere Erfolg hinsichtlich erneuter LK-Rezidive in der ENRT-Gruppe auch mit einer deutlich höheren Spättoxizität verbunden (SBRT: 6%; ENRT: 18%).(118)

Lépinoy et al. untersuchten ebenfalls die Beeinflussung der Toxizitäten durch ein vergrößertes Bestrahlungsfeld und verglichen eine Salvage-Involved-Field-Radiotherapie (s-IFRT) mit einer Salvage-Extended-Field-Radiotherapie (s-EFRT). Sowohl bei den GI- als auch bei den GU-Toxizitäten gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Dagegen waren die akuten GI-Toxizitäten in der s-EFRT-Gruppe signifikant höher.(113)

Die Auswertung in Würzburg ergab leichte chronische GI-Toxizitäten bei 10,8% der Patienten und weiterhin maximale Toxizitäten zweiten Grades bei 2,3%. GI-Toxizitäten dritten Grades traten nach einem halben Jahr nach der Bestrahlung nicht mehr auf. Allerdings sind auch die späteren Toxizitäten zweiten Grades nur vorübergehend. Nach über fünf Jahren konnten in Würzburg sogar nur noch leichte GI-Beschwerden festgestellt werden. Dagegen waren deutlich mehr Patienten von GU-Symptomen als Spätzeitfolgen betroffen. In leichter Form traten diese bei 34,7% der Patienten auf, 17,9% hatten genitourethrale Beschwerden zweiten und 1,6% dritten Grades.

Hieran erkennt man auch, dass insbesondere die GI-Symptomatik strahlenassoziiert ist, da diese nach einer gewissen Zeit wieder abklingen.

Dagegen halten die Beschwerden des Urogenitaltraktes länger an oder bestehen immer noch nach sehr langer Nachsorgezeit, da diese vor allem durch die zuvor erfolgte Operation bedingt sind. Hoffman et al. zeigten auch in ihrer Studie, dass GU-Toxizitäten vermehrt bei Patienten mit RP zu finden sind im Gegensatz zu Patienten, die ausschließlich bestrahlt wurden.(119)

Insgesamt halten sich die aufgetretenen NW in Würzburg auf einem relativ geringen und akzeptablen Niveau.

Die Ergebnisse stützen auch die These eines gleichwertigen Erfolges von einer adjuvanten Bestrahlung nach RP und einer frühen sRT. Die Radicals Studie zeigte, dass eine aRT einer sRT nicht überlegen ist, sondern im Gegenteil mit stärkeren NW verbunden ist.(88) Auch zwei weitere große Studien, die GETUG-AFU-Studie (89) und die Raves-Studie (87), konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Bestrahlungstherapien feststellen.

Die GETUG-AFU-Studie zeigte nach 5 Jahren ein progressionsfreies Überleben von 92% bei aRT bzw. 90% bei sRT und ebenfalls einen erhöhten Anteil der Patienten mit genitourinären NW zweiten Grades oder höher auf bei Patienten mit aRT (59% vs. 22%).(89) In der Raves-Studie war das Ergebnis ein progressionsfreies Überleben von 86% bei aRT und 87% bei sRT. Es traten GI-Toxizitäten zweiten Grades oder höher bei 14% bzw. 10% und GU-Toxizitäten zweiten Grades oder höher bei 70% bzw. 54% auf.(87) Mit einem Anteil von 19,5% der Patienten mit GU-Toxizitäten von Grad 2 oder höher und den 5-Jahre-progressionsfreies-Überlebensraten, die in Kapiteln 4.2 bis 4.4 dargestellt werden, zeigt die Würzburger Studie vergleichbar gute Ergebnisse und bestätigt ebenfalls, dass mit einer sRT gleichwertige Ergebnisse wie mit einer aRT erzielt werden können. Dadurch lassen sich eine Übertherapie und erhöhte NW vermeiden.

4.2 Gruppe 1: Biochemische Rezidive

4.2.1 Therapieansprechen

In Gruppe 1 kam es bei 75 Patienten (26,2%) zu einem Anstieg des PSA-Werts von 0,5 ng/ml über den posttherapeutischen Nadir, bei 30 Patienten (10,5%) wurde sogar ein Wert von 2,0 ng/ml überschritten. Nach fünf Jahren beträgt das geschätzte biochemische progressionsfreie Überleben 71,6% bzw. 90,1%.

Beim Vergleich mit der Literatur fällt auf, dass Studien, die Patienten mit einem BCR einschlossen, sich allerdings teilweise stark in der Definition eines BCR nach sRT unterschieden, wofür es noch keinen standardisierten PSA-Wert gibt.

Miyake et al. (120) untersuchten die Auswirkungen unterschiedlich gewählter Grenzwerte für ein BCR auf die Prognose der Patienten und mögliche prognostische Faktoren. Die Studie umfasste ein Patientenkollektiv von 118 Männern mit sRT ohne zusätzliche Hormontherapie nach vorausgegangener RP. Die ehemalige Prostataloge wurde dabei mit einer GD von 70 Gy bestrahlt. Als Definition für ein BCR wurde zum einen das Überschreiten von 0,2 ng/ml gewertet, zum anderen wurden die Definitionen nach RTOG 9601 (84) – entweder ein PSA-Wert $> 0,5$ ng/ml, ein Anstieg von 0,3 ng/ml über den posttherapeutischen Nadir oder ein Anstieg um 0,5 ng/ml bei nicht gesunkenem PSA-Wert unter sRT – sowie die Definition nach GETUG-AFU 16 (95), die auch für diese Studie gewählt wurde, herangezogen. Je nach Definition kam es bei 52,5%, 44,9% bzw. 40,0% der Patienten zu einem BCR. (120) Diese Variation der Definitionen erschwert einen genauen Vergleich der Rezidivraten.. Da bei Miyake et al. wesentlich mehr Patienten ein Rezidiv hatten als in Gruppe 1 der vorliegenden Studie, wurde das Patientenkollektiv genauer betrachtet. Ein möglicher Grund könnte sein, dass Patienten mit zusätzlicher Hormontherapie ausgeschlossen wurden (120), während diese in der Würzburger Studie eingeschlossen wurden.

Die Bedingung eines prätherapeutischen PSA-Werts von $< 0,5$ ng/ml für eine erfolgreiche sRT wurde auch in Gruppe 1 mit einem Wert von 0,30 ng/ml erfüllt. Es konnte ein positiver Einfluss eines niedrigen prätherapeutischen PSA-Wertes auf das biochemisch progressionsfreie Überleben hinsichtlich eines PSA-

Rezidivs von 0,5 ng/ml in dieser Gruppe ebenso wie in der Studie von Stish et al.(105) gezeigt werden.

Mehrere Studien berichten über den Vorteil einer zur sRT parallel durchgeführten Hormontherapie und ihren positiven Einfluss auf eine biochemische Regression. In einer großen Studie (GETUG-AFU 16) untersuchten Carrie et al. den Nutzen einer kurzzeitigen ADT von drei Monaten parallel zur sRT bei einem PSA-Anstieg nach RP. Das Kollektiv umfasste 743 Patienten mit einem Tumorstadium von pT2, pT3, pT4a, N0 und einem PSA-Anstieg um 0,2 ng/ml bis weniger als 2,0 ng/ml nach vollständiger biochemischer Regression. Die GD der sRT lag bei 66 Gy. 369 Patienten erhielten zusätzlich eine zweimalige Gabe von Goserelin. In der Gruppe mit ADT zeigte sich ein signifikant geringeres Progressionsrisiko im Vergleich zur Gruppe mit alleiniger Bestrahlung (18% vs. 33%), die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 80% vs. 62%. Somit konnte hier eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch eine zusätzliche Hormontherapie festgestellt werden.(95)

Bei der Würzburger Kohorte zeigte sich kein signifikanter Einfluss einer ADT auf das BCR-freie Überleben. Eine ADT wurde hier vor allem bei Patienten mit hohem Gleason-Score oder bei Patienten mit einem hohen PSA-Ausgangswert vor der RT angewandt wird. Dazu wurde der Zusammenhang zwischen den Gleason-Gruppen und einer ADT überprüft. Im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigeren Gleason-Score und ohne ADT konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (**p=0,012**). So erhielten von 212 Patienten mit einem Gleason-Score ≤ 7 nur 27 Patienten (12,7%) eine ADT, während es von 75 Patienten mit Gleason-Score > 7 21 Patienten (28,0%) waren.

Auch zwischen dem prätherapeutischen PSA-Wert und einer ADT zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang (**p=0,050**), wobei Patienten mit niedrigeren Ausgangswerten seltener eine Hormontherapie erhielten. Von 211 Patienten mit einem PSA-Wert $< 0,5$ ng/ml erhielten nur 30 Patienten (14,2%) eine ADT. Dagegen wurde bei 18 von 77 Patienten (23,4%) mit einem PSA-Wert $\geq 0,5$ ng/ml parallel zur RT eine begleitende Hormontherapie eingeleitet.

Weiterhin wurde in der univariaten Analyse ein positiver Einfluss von niedrigen iPSA-Werten festgestellt. Auch Briganti et al. konnten einen Vorteil niedriger iPSA-Werte auf die biochemische Kontrolle nachweisen.(86)

Bei 14,3% der Patienten aus Gruppe 1 traten Fernmetastasen auf. Das fernmetastasenfreie Überleben betrug nach fünf Jahren 83,8%. Eine ADT hatte hier keinen positiven Einfluss, sondern verschlechterte das Ergebnis eines fernmetastasenfreien Überlebens in Gruppe 1 in der univariaten Analyse (**p=0,021**). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der GETUG-AFU 16 Studie (95), die zwar einen positiven Einfluss der ADT auf ein erneutes BCR nicht jedoch auf das fernmetastasenfreie Überleben feststellen konnten.

9,1% der Patienten aus Gruppe 1 verstarben innerhalb der Nachsorgezeit von median 61,8 Monaten. Auch beim Gesamtüberleben waren die Würzburger Überlebensraten, welche nach fünf Jahren 93,6% betragen, mit der Literatur vergleichbar, wo sich relativ ähnliche Ergebnisse zeigten. Bei Stish et al. (105) betrug das Gesamtüberleben nach fünf Jahren 92,9%. In der Studie RTOG 9601 zeigten Shipley et al. ein verbessertes Gesamtüberleben bei einer sRT in Kombination mit einer zweijährigen ADT. Dabei profitierten v.a. Patienten mit höheren Risikofaktoren. Die Studie umfasste 760 Patienten (T2, T3, N0), die aufgrund eines BCR eine sRT der Prostataloge mit einer GD von 64,8 Gy erhielten. Die Gesamtüberlebensrate lag nach zwölf Jahren bei 76,3% in der ADT-Gruppe und 71,3% in der Placebo-Gruppe. In der ADT-Gruppe verstarben innerhalb der Nachsorgezeit 5,8% der Patienten und in der Placebo-Gruppe 13,4%. Zudem traten in der ADT-Gruppe auch signifikant weniger Rezidive auf (44% vs. 67,9%).(84) Bria et al. zeigten eine um 14% reduzierte Sterberate und damit einen positiven Einfluss einer Hormontherapie auf das Gesamtüberleben.(90) Bei den Würzburger Daten konnte kein signifikanter Einfluss einer ADT auf das Gesamtüberleben in Gruppe 1 gezeigt werden. Ebenso konnten Bruni et al. keinen Vorteil einer ADT nachweisen.(112)

4.2.2 Toxizitäten

In Gruppe 1 hatten 22,4% akute leichte gastrointestinale NW ersten Grades, 5,6% NW zweiten und 0,3% NW dritten Grades. Bei den GU-Toxizitäten waren es wesentlich mehr betroffene Patienten mit 47,4% ersten Grades, 15,4% zweiten Grades und 0,2% dritten Grades. Beck et al. analysierten ebenfalls die akuten NW, wobei ähnliche Ergebnisse erzielt wurden wie in Würzburg. 5,8% bzw. 10,1% der Patienten hatten GI-/GU-Toxizitäten zweiten Grades. NW dritten Grades traten hier nicht auf. Allerdings erhielten von den 69 Patienten des Kollektivs 16 Patienten eine aRT, deren akute NW ebenfalls in die Ergebnisse miteinbezogen wurden.(121)

Von chronischen NW waren in Gruppe 1 10,5% bzw. 37,1% der Patienten bezüglich leichter gastrointestinaler und genitourethraler Beschwerden betroffen. GI-Toxizitäten zweiten Grades bestanden bei 2,1%, GI-Toxizitäten dritten Grades traten nicht auf. 17,8% der Patienten hatten GU-Toxizitäten zweiten und 1,7% dritten Grades. Im Vergleich dazu waren die Toxizitäten bei Ost et al. etwas höher. Innerhalb von fünf Jahren betrug das Risiko 22% bzw. 8% für genitourinäre und gastrointestinale Symptome zweiten oder dritten Grades.(107)

4.3 Gruppe 2: Nodale Rezidive

4.3.1 Therapieansprechen

In Gruppe 2 kam es bei 33 Patienten (34,7%) zu einem Anstieg des PSA-Werts von 0,5 ng/ml über den posttherapeutischen Nadir, bei 28 Patienten (29,5%) wurde ein Wert von 2,0 ng/ml überschritten. Das biochemisch progressionsfreie Überleben lag für 0,5 ng/ml nach fünf Jahren bei 50,2% und für 2,0 ng/ml bei 57,7%. Bei 60% der Patienten wurde parallel zur sRT eine ADT durchgeführt. Dieser Teil der Patienten hatte ein signifikant geringeres Risiko für ein erneutes BCR. Das geschätzte biochemischer progressionsfreie Überleben konnte damit nach fünf Jahren von 25,0% auf 64,0% verbessert werden.

Bei 24,2% der Patienten aus Gruppe 2 traten Fernmetastasen auf. Nach fünf Jahren lag das fernmetastasenfreie Überleben bei 68,1%. Bruni et al. konnten in ihren Daten ein metastasenfreies Überleben von 81,5% nach fünf Jahren zeigen. Das Patientenkollektiv umfasste dabei 105 Personen mit lokoregionärem Rezidiv. Sieben Patienten hatten zudem auch ein Rezidiv im Bereich der LK und vier Patienten hatten ausschließlich ein LK-Rezidiv. Zusätzlich bekamen die Patienten teilweise eine ADT. Im Gegensatz zu den Würzburger Daten war das T-Stadium im Kollektiv geringer, wobei 63,8% ein pT2-Stadium hatten. Dies lässt auf ein besseres Anschlagen der sRT bei den Würzburger Daten schließen.(112)

15,8% der Patienten aus Gruppe 2 verstarben innerhalb der Nachsorgezeit von median 47,4 Monaten. Das Gesamtüberleben betrug in Würzburg nach fünf Jahren 91,0%. Dies ist mit dem Ergebnis von Lee et al. vergleichbar, die nach sieben Jahren ein progressionsfreies Überleben von 91,2% erzielten.(108)

Bei den Würzburger Daten liefen oligometastasierte Patienten in Gruppe 2 besser als polymetastasierte Patienten. Die Grenze wurde dabei bei drei LK-Rezidiven, die entweder pelvin oder extrapelvin auftraten, gesetzt. Über 30% hatten extrapelvine LK-Rezidive und bei 20,5% der Patienten waren mehr als vier LK betroffen. Dennoch konnten nach fünf Jahren sowohl positive Auswirkungen auf das progressionsfreie Überleben hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen (70,9% vs. 54,7%) als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens (96,9% vs. 72,9%) gezeigt werden. Für das BCR-freie Überleben spielte es keine Rolle, ob weniger oder mehr als drei LK befallen waren.

Auch Schick et al. zeigten in ihrer Arbeit eine Abhängigkeit des BCR-freien Überlebens von der Anzahl der LK-Rezidive. Bei Patienten mit einer Metastase betrug das progressionsfreie Überleben nach drei Jahren 66,5%. Patienten mit mehr als einer Metastase liefen signifikant schlechter mit einem progressionsfreien Überleben von 36,4% nach drei Jahren.(110)

4.3.1 Toxizitäten

In Gruppe 2 hatten 16,8% leichte gastrointestinale NW und 5,3% NW zweiten Grades. Bei den GU-Toxizitäten waren es im Vergleich deutlich mehr mit 40,0% ersten Grades und 16,8% zweiten Grades.

Lépinoy et al. wiesen dagegen in einer Studie mit 62 Patienten mit LK-Rezidiv bei nur 6,5% leichte NW im GI-Trakt und bei 1,6% leichte GU-Toxizitäten nach. Die NW zweiten und dritten Grades zusammen betrachtet waren nur leicht geringer als in Würzburg (GI: 3,2%; GU: 13,0%).(113) Eine mögliche Erklärung für das schlechtere Abschneiden der Würzburger Daten bei den leichten NW könnte die unterschiedliche Einschätzung der Ärzte sein, da leichte NW auch oft am Empfinden des Patienten festgemacht werden. Da vor allem das Ausmaß der hochgradigen Toxizitäten zwischen den Studien vergleichbar ist, kann von einer guten Bestrahlungstechnik in Würzburg ausgegangen werden.

Von chronischen NW waren in Gruppe 2 13,7% bzw. 31,6% der Patienten bezüglich leichter gastrointestinaler und genitourethraler Beschwerden betroffen. Höhergradige GI- und GU-Toxizitäten bestanden bei 1,1% bzw. 17,9% der Patienten. Lépinoy et al. wiesen bei einer medianen Nachsorgezeit von 41,8 Monaten jeweils leichte GI- und GU-Beschwerden bei 3,2% der Patienten nach. Diese waren damit deutlich geringer als in Würzburg. Eine Erklärung für den erhöhten Anteil an leichten NW in Würzburg könnte sein, dass bei 96,6% eine RP durchgeführt wurde, womit die NW einhergehen, während bei Lépinoy et al. bei vergleichsweise nur 77,4% der Patienten bei einer Operation die Prostata entfernt wurde. Jedoch betrug der Anteil an höhergradigen gastrointestinalen und genitourethralen Beschwerden bei Lépinoy jeweils 16,1%. Hier zeigen sich also deutlich mehr chronische GI-Toxizitäten bei Lépinoy als in Würzburg.

4.4 Gruppe 3: Makroskopische Lokalrezidive

4.4.1 Therapieansprechen

In Gruppe 3 kam es bei zwölf Patienten (22,2%) zu einem Anstieg des PSA-Werts von 0,5 ng/ml über den posttherapeutischen Nadir, bei neun Patienten (16,7%) wurde ein Wert von 2,0 ng/ml überschritten. Das biochemisch progressionsfreie Überleben lag für 0,5 ng/ml nach fünf Jahren bei 76,4% und für 2,0 ng/ml bei 80,5%. Dabei waren in Gruppe 3b mehr Patienten betroffen als in Gruppe 3a.

Zaine et al. (106) untersuchten die Wirkung einer sRT bei Patienten mit einem Lokalrezidiv. Das Kollektiv umfasste 89 Patienten, die eine Bestrahlung der Prostataloge mit integriertem Boost auf das makroskopische Rezidiv erhielten. Die mediane GD betrug dabei 70 Gy. Bei 25% der Patienten wurden zusätzlich auch die Becken-LK bestrahlt. 48% der Patienten erhielten parallel eine ADT. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 53,7 Monaten kam es im Median nach 2,3 Jahren zu einem BCR und ist somit mit den Würzburger Daten, wo es im Median nach ca. zwei Jahren zum erneuten BCR kam, vergleichbar. Das progressionsfreie Überleben betrug nach fünf Jahren 56,6%. Dabei wurde ein BCR gleichermaßen wie in der vorliegenden Arbeit definiert. Im Vergleich zum Würzburger Patientenkollektiv hatten die Patienten einen höhere medianen iPSA von 9,4 ng/ml. In Würzburg betrug dieser in Gruppe 3 8,00 ng/ml.

Lee et al. (108) untersuchten die Wirkung der sRT bei Patienten mit makroskopischem lokoregionären Rezidiv und definierten dabei ein BCR als PSA-Nadir plus 2 ng/ml oder als Startzeitpunkt einer sADT. Das progressionsfreie Überleben betrug hierbei nach sieben Jahren 67%.

Im Vergleich mit diesen beiden Studien zeigt sich bei der Würzburger Studie ein gutes Ergebnis der sRT mit 76,4% nach fünf Jahren.

In der Würzburger Studie zeigte sich in der univariaten Analyse ein positiver Einfluss auf ein PSA-Rezidiv bei niedrigen GS. Die übrigen Tumor- und Therapiecharakteristika hatten keinen Einfluss. Zaine et al. konnten keine Abhängigkeit von den untersuchten Tumor- und Therapiecharakterisitka, auch nicht vom GS, feststellen.(106)

Bei 14,8% der Patienten aus Gruppe 3 traten Fernmetastasen auf. Das fernmetastasenfreie Überleben betrug nach fünf Jahren 81,6%, unterschied sich

jedoch deutlich zwischen den Untergruppen mit 89,0% in Gruppe 3a und 56,8% in Gruppe 3b. Lee et al. konnten mit einem progressionsfreien Überleben von 83,6% nach sieben Jahren ein ähnliches Ergebnis erzielen.(108) Während in der Würzburger Studie kein Einfluss auf das fernmetastasenfreie Überleben in Abhängigkeit von den untersuchten tumor- und therapiespezifischen Variablen gezeigt werden konnte, stellten Lee et al. eine Verbesserung der Prognose bei einer additiven ADT, bei niedrigem GS und bei einem niedrigem prätherapeutischen PSA-Wert fest.(108)

13,0% der Patienten aus Gruppe 2 verstarben innerhalb der Nachsorgezeit von median 40,4 Monaten. Das Gesamtüberleben betrug in Würzburg nach fünf Jahren 83,8%. Zaine et al. konnten in ihrer Studie nach fünf Jahren ein Gesamtüberleben von 90,2% erzielen.(106) Lee et al. konnten eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei niedrigem GS und einer additiven ADT feststellen. Diese Faktoren hatten in der Würzburger Studie keinen Einfluss. Hier zeigte sich lediglich ein Vorteil bei Patienten mit N0-Stadium. Der Einfluss des Lymphknotenstatus wurde bei Lee et al. allerdings nicht untersucht.(108)

4.4.1 Toxizitäten

In Gruppe 3 hatten 31,5% leichte gastrointestinale akute NW und 3,7% NW zweiten Grades. Bei den GU-Toxizitäten waren es wesentlich mehr betroffene Patienten mit 37,0% ersten Grades und 29,6% zweiten Grades. Insgesamt gibt es deutlich weniger Studien, die über akute Toxizitäten berichten als solche, die die Langzeitnebenwirkungen untersuchten. Bei Bruni et al. traten bei insgesamt 61,9% der Patienten akute Toxizitäten auf.(112)

Von chronischen NW waren in Gruppe 3 9,1% bzw. 27,8% der Patienten bezüglich leichter gastrointestinaler und genitourethraler Beschwerden betroffen. Grad 2-GI-Toxizitäten bestanden bei 6,8%, Grad 2-GU-Toxizitäten bei 18,5% und GU-Toxizitäten dritten Grades bei 3,7% der Patienten. Zaine et al.(106) untersuchten ebenfalls die chronischen Nebenwirkungen einer sRT bei Patienten mit Lokalrezidiv und stellen dabei bei insgesamt 8,0% der Patienten GI-Toxizitäten und bei 53% GU-Toxizitäten fest. Während die Häufigkeit der GU-

Toxizitäten damit nahezu dem Ergebnis der Würzburger Daten entspricht, traten GI-Toxizitäten nur halb so oft auf. Jedoch konnte in der Würzburger Studie gezeigt werden, dass die GI-Toxizitäten nur vorübergehend sind und sich mit zunehmender Beobachtungsdauer zurückbildeten. Im Vergleich mit den anderen Therapiegruppen traten in Gruppe 3 am meisten NW auf, was vermutlich vor allem auch mit der erhöhten Strahlenbelastung durch den zweiten Boost, der bei den meisten Patienten dieser Gruppe durchgeführt wurde, zusammenhängt.

4.5 Vergleich der Therapiegruppen

Hinsichtlich eines PSA-Rezidivs von 0,5 ng/ml sowie von 2,0 ng/ml konnte bei den Würzburger Daten ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,011$ bzw. $p<0,001$). Dabei traten in Gruppe 2 die meisten biochemischen Rezidive auf. Insbesondere beim PSA-Rezidiv von 2,0 ng/ml war der Anteil der betroffenen Patienten deutlich höher als in den anderen Gruppen.

Das progressionsfreie Überleben war nach fünf Jahren für ein PSA-Rezidiv von 0,5 ng/ml in Gruppe 2 mit 51,7% wesentlich schlechter als in den anderen Gruppen, die sich relativ ähnlich verhielten (Gruppe 1: 71,6%; Gruppe 3: 76,4%). Bereits hier zeichnet sich allerdings ein schlechterer Verlauf der Gruppen mit makroskopischem Rezidiv im Bereich der LK ab. Noch deutlicher wird dies beim progressionsfreien Überleben hinsichtlich eines PSA-Rezidivs von 2,0 ng/ml nach fünf Jahren mit einem progressionsfreien Überleben von 90,1% in Gruppe 1, 64,0% in Gruppe 2 und 80,5% in Gruppe 3. Für eine bessere Aufspaltung der Therapiegruppen ist für diese Studie ein PSA-Rezidiv von 2,0 ng/ml als Endpunkt besser geeignet.

Wie bereits in Kapitel 4.1.1 ist der Erfolg einer sRT auch mit einem möglichst frühen Therapiebeginn bei PSA-Werten unter 0,5 ng/ml verbunden. Diese Bedingung wurde nur in Gruppe 1 erfüllt. Für den Erfolg einer frühen sRT spricht auch das schlechtere Outcome von Gruppe 2 und 3b in dieser Studie. In diesen beiden Therapiegruppen befanden sich die meisten Patienten mit einem prätherapeutischen PSA-Wert von über 0,5 ng/ml.

Eine ADT hatte in den Würzburger Daten nur in Gruppe 2 einen signifikant positiven Einfluss auf das biochemische progressionsfreie Überleben.

Auch im Hinblick auf das Auftreten von Fernmetastasen konnte in dieser Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen festgestellt werden ($p=0,009$). Dabei war v.a. das Risiko in den Gruppen mit LK-Rezidiv erhöht (Gruppe 2: 24,2%, Gruppe 3b: 18,8%) und Fernmetastasen traten auch zeitlich früher auf (Gruppe 2: 20,5 Monate, Gruppe 3b: 25,1 Monate). Nach fünf Jahren betrug das fernmetastasenfreie Überleben in diesen Gruppen nur 68,1% bzw. 56,8%.

In dieser Studie bestand außerdem beim Gesamtüberleben zwischen den Patientengruppen ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$). Der signifikant unterschiedliche Verlauf wird hier allerdings nach fünf Jahren nicht so deutlich wie bei der biochemischen Kontrolle, wo sich bereits ein deutlich besserer Verlauf in der Gruppe 1 im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen zeigte. Erst nach circa sieben Jahren zeigt sich in der Kaplan-Meier-Kurve (Kapitel 3.3) eine deutlich höhere Gesamtüberlebensrate in der Gruppe 1 als in Gruppe 2. Ein Zusammenhang besteht dabei auch mit dem generellen Krankheitsverlauf des PCa. Da es sich beim PCa um eine sehr langsam fortschreitende Erkrankung handelt, sind Studien mit langer Nachsorgezeit wichtig.

Hinsichtlich der aufgetretenen Nebenwirkungen im Zuge der Bestrahlung, konnte nur bei den akuten GU-Toxizitäten ein signifikanter Unterschied der Häufigkeiten zwischen den Therapiegruppen festgestellt werden. In Gruppe 3 waren mit 66,6% die meisten Patienten von genitourethralen Beschwerden betroffen. In Gruppe 1 und 2 belief sich der Anteil auf 63,9% bzw. 56,8%. Der Anteil an Toxizitäten zweiten Grades war in Gruppe 3 mit 29,6% deutlich höher als in den anderen Gruppen (Gruppe 1: 12,2%; Gruppe 2: 16,8%). In Gruppe 1 war der einzige Patient mit NW dritten Grades.

In den Tabellen 29 bis 33 sind die Studien die für einen Vergleich der Therapieergebnisse und Toxizitäten aus der vorliegenden Arbeit herangezogen wurden, dargestellt.

Tabelle 29: Übersicht über Studien zum biochemisch progressionsfreien Überleben

Autor, Referenz	Jahr	Fallzahl	Progressionsfreies Überleben	Gy	Patientenkollektiv (Rezidiv/ Zielvolumen)
Ost (107)	2011	136	56% (5 J.)	70	BCR
Briganti (86)	2012	500	92,8% (2 J.), 81,8% (5 J.)	66	BCR
Schick (110)	2013	50	54,5% (3 J.)	64	Oligometastasen, mit ADT
Shelan (111)	2013	76	62,5% (4 J.)	66 vs. 70 vs. 75	BCR/ Lokalrezidiv
Carrie (95)	2016	743	80% vs. 62% (5J.)	66	BCR; mit/ ohne ADT
Stish (105)	2016	1106	50,1%, 35,7% (5 J., 10 J.)	68	BCR
Hwang (109)	2018	1195	79% (12 J.)	66	BCR
Parker (88)	2020	1396	85% vs. 88% (5 J.)	66 bzw. 52	aRT vs. sRT
Kneebone (87)	2020	333	86% vs. 87% (5 J.)	64	aRT vs. sRT
Sargos (89)	2020	424	92% vs. 90% (5 J.)	66	aRT vs. sRT
Zaine (106)	2021	89	56,6% (5J.)	70	Lokalrezidiv
Lee (108)	2021	60	67% (7 J.)	70,2	Lokoregionäres Rezidiv
Würzburg	2022	286	71,6% bzw. 90,1% (5 J.)	56,1/69,3	BCR
Würzburg	2022	95	50,2% bzw. 57,7% (5 J.)	47,6/60,9	LK-Rezidiv
Würzburg	2022	54	76,4% bzw. 80,5% (5 J.)	56,1/69,3/ 72,6	Lokalrezidiv

Tabelle 29: Überblick über Studien zum biochemisch progressionsfreien Überleben (ADT: Androgendeprivationstherapie, BCR: biochemisches Rezidiv, Gy: Gray)

Tabelle 30: Übersicht über Studien zum fernmetastasenfreien Überleben

Autor, Referenz	Jahr	Fallzahl	Progressionsfreies Überleben	Gy	Patientenkollektiv (Rezidiv/ Zielvolumen)
Stish (105)	2016	1106	89,1% (5 J.), 80,1% (10 J.)	68	BCR
Bruni (112)	2019	105	81,5% (5 J.), 73,3% (10 J.)	60-77	Lokoregionäres Rezidiv
Lee (108)	2021	60	83,6% (7 J.)	70,2	Lokoregionäres Rezidiv
Würzburg	2022	286	83,8% (5 J.)	56,1/69,3	BCR
Würzburg	2022	95	68,1% (5 J.)	47,6/60,9	LK-Rezidiv
Würzburg	2022	54	81,6% (5 J.)	56,1/69,3/72,6	Lokalrezidiv

Tabelle 30: Überblick über Studien zum fernmetastasenfreien Überleben (BCR: biochemisches Rezidiv, Gy: Gray, LK: Lymphknoten)

Tabelle 31: Übersicht über Studien zum Gesamtüberleben

Autor, Referenz	Jahr	Fallzahl	Gesamtüberleben	Gy	Patientenkollektiv (Rezidiv/ Zielvolumen)
Ost (107)	2011	136	86% (5 J.)	70	BCR
Schick (110)	2013	50	92,0% (3 J.)	64	Regionäre Rezidive/ Fernmetastasen
Stish (105)	2016	1106	92,9% (5 J.)	68	BCR
Shipley (84)	2017	760	76,3% vs. 71,3% (12 J.)	64,8	BCR, mit/ohne ADT
Bruni (112)	2019	105	85,5% (5 J.), 76,1% (10 J.)	66-70	Makroskopisches Rezidiv
Lee (108)	2021	60	91,2% (7 J.)	70,2	Lokoregionäres Rezidiv
Zaine (106)	2021	89	90,2% (5 J.)	70	Lokalrezidiv
Würzburg	2022	286	93,6% (5 J.)	56,1/69,3	BCR
Würzburg	2022	95	91,0% (5 J.)	47,6/60,9	LK-Rezidiv
Würzburg	2022	54	83,8% (5 J.)	56,1/69,3/72,6	Lokalrezidiv

Tabelle 31: Überblick über Studien zum Gesamtüberleben (ADT: Androgendepressionstherapie, BCR: biochemisches Rezidiv, Gy: Gray)

Tabelle 32: Vergleich der akuten Toxizitäten nach CTCAE mit der Literatur

Autor, Referenz	Jahr	Fallzahl	Toxizität	Gy	Nach-sorge	Patienten-kollektiv
Beck (121)	2017	69	GI I: 29,0% II: 5,8% <hr/> GU I: 26,1% II: 10,1%	66,6 bzw. 70,3	20 M.	BCR (aRT und sRT)
Lépinoy (113)	2018	62	GI I: 0% vs. 14,8% II: 0% vs. 7,4% <hr/> GU I: 0% vs. 3,7% II: 5,7% vs. 7,4% III: 2,9 vs. 11,1%	< 36 bzw. < 60	41,8 M.	LK-Rezidiv (s-IFRT vs. s-EFRT)
Bruni (112)	2019	105	I, II, III: 61,9%	66-70	52 M.	Makroskopisches Rezidiv
Würzburg	2022	435	GI I: 22,3% II: 5,3% III: 0,2% <hr/> GU I: 47,4% II: 15,4% III: 0,2%	56,1/69,3 bzw. 47,6/60,9 bzw. 56,1/69,3/72,6	55 M.	BCR, LK-/Lokalrezidiv

Tabelle 32: Überblick über Studien zu akuten Toxizitäten bei sRT nach CTCAE (BCR: biochemisches Rezidiv, Gy: Gray, LK: Lymphknoten, s-EFRT: salvage extended field radiotherapy, s-IFRT: salvage involved field radiotherapy)

Tabelle 33: Vergleich der chronischen Toxizitäten nach CTCAE mit der Literatur

Autor, Referenz	Jahr	Fallzahl	Toxizität	Gy	Nach-sorge	Patienten-kollektiv
Goenka (115)	2011	285	GI I: - II: 5,2% vs. 1,9% III: 1,4% <hr/> GU I: - II: 17% vs. 16,8% III: 0%	60-70	5 J.	BCR (3D vs. IMRT)
Ost (107)	2011	136	GI II+III: 8,0% <hr/> GU II+III: 22,0%	70	5 J.	BCR
Lépinoy (113)	2018	62	GI I: 2,9% vs. 3,7% II: 17,1% vs. 7,4% III: 2,9% vs. 0% IV: 0% vs. 3,7% <hr/> GU I: 2,9% vs. 3,7% II: 17,1% vs. 7,4% III: 2,9 vs. 0% IV: 0% vs. 3,7%	< 36 Gy bzw. < 60 Gy	41,8 M.	LK-Rezidiv (s-IFRT vs. s-EFRT)
De Bleser (118)	2019	503	I: 5% vs. 7,5% II: 1% vs. 8% III: 0% vs. 2% IV: 0% vs. 0,5%	min. 5 (ED) pro Fraktion vs. min. 45 (GD)	36 M.	LK-Rezidiv, SBRT vs. ENRT
Ghadjar (82)	2021	350	GI II: 7,3% vs. 20% III: 4,2% vs. 2,3% <hr/> GU II: 21% vs. 26% III: 7,9% vs. 4%	64 vs. 70	6,2 J.	BCR

Zaine (106)	2021	89	GI 8% GU I: 40% II: 13%	70	53,7 M.	Lokalrezidiv
Würzburg	2022	435	GI I: 10,8% II: 2,3% <hr/> GU I: 34,7% II: 17,9% III: 1,6%	56,1/69,3 bzw. 47,6/60,9 bzw. 56,1/69,3/72,6	55 M.	BCR, LK- /Lokalrezidiv

Tabelle 33: Überblick über Studien zu akuten Toxizitäten bei sRT nach CTCAE (BCR: biochemisches Rezidiv, ENRT: elektive nodale Radiotherapie, Gy: Gray, IMRT: intensitätsmodulierte Radiotherapie, LK: Lymphknoten, SBRT: stereotaktische Körperbestrahlung, s-EFRT: salvage extended field radiotherapy, s-IFRT: salvage involved field radiotherapy,)

4.6 Einschränkungen der Studie

Wie bei allen retrospektiven Studien gibt es auch bei dieser Arbeit Einschränkungen und Limitationen. Zum einen konnten in dieser Studie nicht alle Störfaktoren ausgeschlossen werden, die die Ergebnisse teilweise verzerrern können. Dazu zählen beispielsweise die unterschiedlich durchgeführten Primärtherapien des PCa vor der Strahlentherapie des Rezidivs. Während der sRT war die Verteilung einer zusätzlich durchgeführten ADT nicht einheitlich, was einen Vergleich der Ergebnisse weiter einschränkt. Insbesondere hinsichtlich der Nachsorge war die Datenauswertung erschwert, da die Patienten nicht immer zu allen aufgeführten Zeitpunkten der Nachsorge erschienen. Teilweise waren Patienten durch einen Umzug auch nicht mehr erreichbar oder wünschten keine weiteren Kontrolltermine mehr oder die sRT war gerade erst beendet, sodass keine Nachsorgedaten erhoben werden konnten, wodurch die Daten unvollständig wurden. Zwar ist die Nachsorgezeit mit einem Median von 55 Monaten mit einigen Studien vergleichbar, jedoch wäre ein noch längerer Zeitraum für ein genaueres Ergebnis notwendig, da das PCa eine sehr langsam

fortschreitende Erkrankung ist. Zum anderen wird ein genauer Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur zusätzlich durch unterschiedliche Definition, beispielsweise eines BCR, durch verschiedene Dosen und Bestrahlungsvolumina sowie die unterschiedlichen Arten von Rezidiven und bereits unterschiedlich vorausgegangene Therapien erschwert. Ein Vorteil der Studie ist das relativ große Patientenkollektiv. Jedoch entstanden durch den retrospektiven Charakter wie bereits in Kapitel 4.2 erwähnt unausgewogene Therapiegruppen mit unterschiedlicher Patientenzahl. Dies erschwert vor allem den Vergleich der Gruppen miteinander.

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie sollte der Nutzen und der Erfolg einer Salvage-Strahlentherapie (sRT) bei den unterschiedlichen Arten von Rezidiven überprüft und gegenübergestellt werden. Dabei bot sich mit der sRT für die Patienten mit biochemischem Rezidiv (BCR) oder makroskopischem Rezidiv, das entweder im Bereich der ehemaligen Prostatatage oder in den LAW der Prostata aufgetreten war, eine erneute Möglichkeit auf Heilung. Für die Evaluierung der posttherapeutischen Kontrollraten und der Toxizitäten nach CTCAE wurden die Daten von insgesamt 435 Patienten mit rezidiviertem PCa, das primär mittels Resektion oder Strahlentherapie behandelt wurde, aus den Patientenakten (SAP und SIS) erfasst und ausgewertet. Die Behandlungen mittels sRT erfolgten zwischen 2010 und 2021 in der Strahlentherapie der Universitätsklinik Würzburg. Die Patienten nach Art und Lokalisation des Rezidivs in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 waren Patienten mit biochemischem Rezidiv zugehörig, Gruppe 2 beinhaltete Patienten einem Lymphknotenrezidiv und Gruppe 3 Patienten mit makroskopischem Rezidiv.

Die Bestrahlungen wurden dabei in 3D-, IMRT- oder VMAT-Technik durchgeführt. Der überwiegende Anteil der Patienten erhielt einen simultan integrierten Boost und wurde mit einer Gesamtdosis von 69 Gy bestrahlt. Parallel dazu wurde bei 28,5% eine Hormontherapie (ADT) durchgeführt. Die Nachsorgezeit betrug im Median 55 Monate. Der Therapieerfolg und die Überlebenszeiten wurden mittels der Methoden nach Kaplan-Meier analysiert und dabei der Einfluss prognostischer Variablen nach der Cox-Regressionsanalyse überprüft.

Primärer Endpunkt der Studie war das biochemische progressionsfreie Überleben. Ein PSA-Anstieg wurde als erneutes BCR gewertet, wenn der Wert um 0,5 ng/ml über den posttherapeutischen Nadir stieg. Daneben wurde das Auftreten von Fernmetastasen und das Gesamtüberleben ausgewertet.

Insgesamt konnte bei 378 Patienten nach sRT ein Nadir erreicht werden. Im Laufe der Nachsorgezeit stieg der PSA-Wert bei 27,6% wieder um 0,5 ng/ml über den Nadir nach Median 24,1 Monaten an. In Folge des steigenden PSA-Wertes

wurde bei 22,8% der Patienten eine sADT eingeleitet. Das geschätzte biochemische progressionsfreie Überleben lag für die drei Gruppen nach fünf Jahren zwischen 50,2% und 76,4%. Die biochemische Rezidivfreiheit wurde dabei signifikant negativ durch höhere prätherapeutische PSA-Werte beeinflusst. Eine ADT wirkte sich positiv bei Patienten mit LK-Rezidiv aus.

Bei 18,4% der Patienten traten lokoregionäre Rezidive auf und bei 16,6% der Patienten kam es zu einer Fernmetastasierung. Das fernmetastasenfreie Überleben, das nach fünf Jahren geschätzt zwischen 56,8% und 89,0% lag, wurde signifikant durch den initialen PSA-Wert bei Erstdiagnose, den prätherapeutischen PSA-Wert und durch eine ADT beeinflusst. 11,0% der Patienten verstarben innerhalb der Nachsorgezeit. Das geschätzte Gesamtüberleben betrug nach fünf Jahren zwischen 83,1% und 93,6%. Dabei wurde ein Vorteil unter ADT, bei einem N0-Stadium bei Erstdiagnose, bei niedrigerem Alter und geringerem prätherapeutischen PSA-Wert beobachtet.

Insgesamt kam es bei 36,8% der Patienten zu einem klinischen Rückfall. Trotz einer erhöhten Dosis kam es durch Anwendung einer modernen Bestrahlungstechnik zu relativ geringen Nebenwirkungen (NW). Akute gastrointestinale Toxizitäten traten bei 22,3%, 5,3% und 0,2% (Grad 1/2/3) auf. Akute Beschwerden im genitourethralen Bereich traten bei 47,4%, 15,4% und 0,2% auf (Grad 1/2/3). Die chronischen GI- und GU-Toxizitäten lagen bei 10,8%, und 2,3% (Grad 1/2) sowie bei 34,7%, 17,9% und 1,6% (Grad 1/2/3). Die meisten NW waren in Gruppe 3 in Zusammenhang mit einer erhöhten Strahlendosis zu verzeichnen.

In dieser Auswertung wird vor allem auch die positive Wirkung der sRT bei Patienten mit makroskopischem Rezidiv auf den Krankheitsverlauf deutlich, verbunden mit sehr guten Ergebnissen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens. Auch wenn sich im Vergleich zu Patienten mit einem BCR ein schlechterer Verlauf darstellt, sind die Ergebnisse dennoch sehr gut, wenn man bedenkt, dass ein BCR einem makroskopischen Rezidiv vorrausgeht und somit ein lokoregionäres Rezidiv oder einer Fernmetastase einem weitaus fortgeschrittenerem Stadium entspricht. Oligometastasierte Patienten liefen hierbei besser als diejenigen mit Polymetastasierung. Zusammenfassend zeigte

sich in der Würzburger Studie bei allen Patientengruppen gute onkologische Ergebnisse der sRT, die mit der Literatur vergleichbar waren. Gleichzeitig konnte ein akzeptables und teilweise niedriges Nebenwirkungsprofil erzielt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. ed. Berlin: Robert Koch-Institut 2021.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), . S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2 2021 [Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf].
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
4. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-48.
5. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol.* 2008;15(1):3866-71.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374-403.
7. Kimura T, Sato S, Takahashi H, Egawa S. Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies. *Cancers (Basel).* 2021;13(2).
8. Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol.* 2010;58(2):275-80.
9. Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2003;107(5):797-803.
10. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int.* 2003;91(9):789-94.
11. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
12. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer.* 1984;33(2):223-30.
13. Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, Hayashi K, Miki T, Mikami K, et al. Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. *Cancer Sci.* 2004;95(1):65-71.
14. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a Human Prostate Specific Antigen. *J Urol.* 2017;197(2s):S148-s52.

15. Altwein JE. Prostatakarzinom: Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, Diagnostik, prognostische Faktoren. In: Rübber H, editor. Uroonkologie. 3 ed. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2001. p. 169-232.
16. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol.* 2003;21(2):383-91.
17. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest.* 1985;76(5):1899-903.
18. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, Finne P. Prostate-specific antigen. *Semin Cancer Biol.* 1999;9(2):83-93.
19. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract.* 2003;16(2):95-101.
20. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317(15):909-16.
21. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenschau RS, Ratliff TL, Smith DS, et al. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1992;147(3 Pt 2):810-4.
22. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014;384(9959):2027-35.
23. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;137(11):917-29.
24. Rübber H. Früherkennung des Prostatakarzinoms: PSA-Test nur nach Aufklärung und Einwilligung des Patienten. *Dtsch Arztebl.* 2004;101(24).
25. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama.* 1993;270(7):860-4.
26. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res.* 1991;51(1):222-6.
27. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama.* 1998;279(19):1542-7.
28. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama.* 1992;267(16):2215-20.
29. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology.* 2000;56(2):255-60.

30. Schröder FH, Kruger AB, Rietbergen J, Kranse R, Maas Pvd, Beemsterboer P, et al. Evaluation of the Digital Rectal Examination as a Screening Test for Prostate Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(23):1817-23.
31. Schlemmer HP, Krause BJ, Schütz V, Bonekamp D, Schwarzenböck S, Hohenfellner M. Imaging of prostate cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118:713–9.
32. Schlemmer H-P. Multiparametrische MR-Bildgebung beim Prostatakarzinom. *Radiologie up2date*. 2017;17(01):43-60.
33. Schlemmer H. Multiparametrische Prostata-MRT: Vorzüge und Grenzen. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2018.
34. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, Thierfelder KM, Bartenstein P, Faber C, et al. (68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;70(4):553-7.
35. Pfister D, Porres D, Heidenreich A, Heidegger I, Knuechel R, Steib F, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(8):1410-7.
36. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1185-90.
37. Machtens S, Roosen A, Stief CG, Truß MC. Biopsie der Prostata. *Der Urologe*. 2014;53(7):1046-51.
38. Türkeri L, Tarcan T, Biren T, Küllü S, Akdaş A. Transrectal ultrasonography versus digitally guided prostate biopsies in patients with palpable lesions on digital rectal examination. *Br J Urol*. 1995;76(2):184-6.
39. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006;175(5):1605-12.
40. Hergan L, Kashefi C, Parsons JK. Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *Urology*. 2007;69(3):520-5.
41. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol*. 2008;54(6):1270-86.
42. Drost FH, Osses D, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Roobol MJ, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020;77(1):78-94.
43. Sarkar S, Verma S. MR Imaging-Targeted Prostate Biopsies. *Radiol Clin North Am*. 2018;56(2):289-300.

44. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol*. 1994;151(6):1571-4.
45. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, Bosman F, Kehoe S, Kossary C, et al. The TNM classification of malignant tumours—towards common understanding and reasonable expectations. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):849-51.
46. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn Pathol*. 2016;11:25-.
47. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol*. 1992;23(3):273-9.
48. Epstein JI. Gleason Score 2–4 Adenocarcinoma of the Prostate on Needle Biopsy: A Diagnosis That Should Not Be Made. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2000;24(4):477-8.
49. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU international*. 2013;111(5):753-60.
50. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*. 1998;280(11):969-74.
51. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(32):8165-9.
52. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Lee PA, et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Annals of internal medicine*. 2013;158(12):853-60.
53. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Lee PA, et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158(12):853-60.
54. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-24.
55. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2005;174(3):903-7.
56. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(16):1144-54.
57. Kimura S, Urabe F, Sasaki H, Kimura T, Miki K, Egawa S. Prognostic Significance of Prostate-Specific Antigen Persistence after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5):948.
58. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Fujimoto H, Maeda O, Usami M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(12):789-93.

59. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(3):491-500.
60. Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y, Feng S, et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154499.
61. Fischer-Valuck BW, Rao YJ, Michalski JM. Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2018;7(3):297-307.
62. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol.* 2011;84(1007):967-96.
63. Sterzing F, Engenhardt-Cabillic R, Flentje M, Debus Jr. Radioonkologie: Eine neue Dimension. *Dtsch Arztebl International.* 2011;7(3):-26-.
64. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(5):1097-105.
65. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *Jama.* 2005;294(10):1233-9.
66. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2007;8(6):475-87.
67. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(1):67-74.
68. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5366-73.
69. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol.* 2009;181(3):956-62.
70. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2012;380(9858):2018-27.
71. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol.* 2014;66(2):243-50.
72. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal

- ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):6-19.
73. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):20-32.
74. Rodriguez RR, Demanes DJ, Altieri GA. HIGH DOSE RATE BRACHYTHERAPY IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 1999;13(3):503-23.
75. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *European Urology*. 2014;65(2):467-79.
76. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):965-74.
77. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer*. 2007;110(7):1417-28.
78. Lépinoy A, Cochet A, Cueff A, Cormier L, Martin E, Maingon P, et al. Pattern of occult nodal relapse diagnosed with (18)F-fluoro-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical failure after prostate-only radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2014;111(1):120-5.
79. Bottke D, Bartkowiak D, Siegmann A, Thamm R, Böhmer D, Budach V, et al. Effect of early salvage radiotherapy at PSA < 0.5 ng/ml and impact of post-SRT PSA nadir in post-prostatectomy recurrent prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019;22(2):344-9.
80. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Höcht S, Miller K, Siegmann A, et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome-results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(4):1009-16.
81. King CR. The dose-response of salvage radiotherapy following radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2016;121(2):199-203.
82. Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J, Zwahlen DR, Hölscher T, Gut P, et al. Dose-intensified Versus Conventional-dose Salvage Radiotherapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: The SAKK 09/10 Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol*. 2021;80(3):306-15.
83. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama*. 2008;299(23):2760-9.
84. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;376(5):417-28.

85. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):2035-41.
86. Briganti A, Wiegel T, Joniau S, Cozzarini C, Bianchi M, Sun M, et al. Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. *Eur Urol*. 2012;62(3):472-87.
87. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberg M, Herschtal A, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1331-40.
88. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10260):1413-21.
89. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magné N, Benyoucef A, Supiot S, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1341-52.
90. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M, Ruggeri EM, Sperduti I, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. *Cancer*. 2009;115(15):3446-56.
91. D'Amico AV, Chen M-H, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen Suppression and Radiation vs Radiation Alone for Prostate Cancer A Randomized Trial. *JAMA*. 2008;299(3):289-95.
92. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodríguez MA, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):320-7.
93. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, 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. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1066-73.
94. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2019;75(6):967-87.
95. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):747-56.
96. Klayton TL, Ruth K, Buyyounouski MK, Uzzo RG, Wong YN, Chen DY, et al. PSA Doubling Time Predicts for the Development of Distant Metastases for

Patients Who Fail 3DCRT Or IMRT Using the Phoenix Definition. *Pract Radiat Oncol.* 2011;1(4):235-42.

97. Higano CS. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(5):727-33.

98. Garcia-Albeniz X, Chan JM, Paciorek A, Logan RW, Kenfield SA, Cooperberg MR, et al. Immediate versus deferred initiation of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients with PSA-only relapse. An observational follow-up study. *Eur J Cancer.* 2015;51(7):817-24.

99. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(3):194-201.

100. Criteria CT, (CTCAE) fAE. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0 2017 [Available from:

https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.

101. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama.* 2005;294(4):433-9.

102. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. *JAMA.* 1999;281(17):1591-7.

103. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol.* 2011;59(6):893-9.

104. Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, Brachert M, Lohm G, Miller K, et al. Salvage radiotherapy after prostatectomy - what is the best time to treat? *Radiother Oncol.* 2012;103(2):239-43.

105. Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS, Davis BJ, Tzou KS, Choo R, et al. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(32):3864-71.

106. Zaine H, Vandendorpe B, Bataille B, Lacornerie T, Wallet J, Mirabel X, et al. Salvage Radiotherapy for Macroscopic Local Recurrence Following Radical Prostatectomy. *Front Oncol.* 2021;11:669261-.

107. Ost P, Lumen N, Goessaert A-S, Fonteyne V, De Troyer B, Jacobs F, et al. High-Dose Salvage Intensity-Modulated Radiotherapy With or Without Androgen Deprivation After Radical Prostatectomy for Rising or Persisting Prostate-Specific Antigen: 5-Year Results. *European Urology.* 2011;60(4):842-9.

108. Lee SU, Cho KH, Kim JH, Kim YS, Nam TK, Kim JS, et al. Clinical Outcome of Salvage Radiotherapy for Locoregional Clinical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Technol Cancer Res Treat.* 2021;20:15330338211041212.

109. Hwang WL, Tendulkar RD, Niemierko A, Agrawal S, Stephans KL, Spratt DE, et al. Comparison Between Adjuvant and Early-Salvage Postprostatectomy Radiotherapy for Prostate Cancer With Adverse Pathological Features. *JAMA oncology*. 2018;4(5):e175230-e.
110. Schick U, Jorcano S, Nouet P, Rouzaud M, Veas H, Zilli T, et al. Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases. *Acta Oncologica*. 2013;52(8):1622-8.
111. Shelan M, Abo-Madyan Y, Welzel G, Bolenz C, Kosakowski J, Behnam N, et al. Dose-escalated salvage radiotherapy after radical prostatectomy in high risk prostate cancer patients without hormone therapy: outcome, prognostic factors and late toxicity. *Radiation Oncology*. 2013;8(1):276.
112. Bruni A, Ingrosso G, Trippa F, Di Staso M, Lanfranchi B, Rubino L, et al. Macroscopic locoregional relapse from prostate cancer: which role for salvage radiotherapy? *Clinical and Translational Oncology*. 2019;21(11):1532-7.
113. Lépinoy A, Silva YE, Martin E, Bertaut A, Quivrin M, Aubignac L, et al. Salvage extended field or involved field nodal irradiation in (18)F-fluorocholine PET/CT oligorecurrent nodal failures from prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(1):40-8.
114. Koontz BF, Das S, Temple K, Bynum S, Catalano S, Koontz JI, et al. Dosimetric and radiobiologic comparison of 3D conformal versus intensity modulated planning techniques for prostate bed radiotherapy. *Med Dosim*. 2009;34(3):256-60.
115. Goenka A, Magsanoc JM, Pei X, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, et al. Improved toxicity profile following high-dose postprostatectomy salvage radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy. *Eur Urol*. 2011;60(6):1142-8.
116. Ohri N, Dicker AP, Trabulsi EJ, Showalter TN. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. *Eur J Cancer*. 2012;48(6):837-44.
117. Ost P, Cozzarini C, Bossi A, De Meerleer G. Salvage radiotherapy: a plea for dose-escalation with intensity-modulated radiotherapy. *European journal of cancer*. 2012;48(9):1415-6.
118. De Bleser E, Jereczek-Fossa BA, Pasquier D, Zilli T, Van As N, Siva S, et al. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. *European Urology*. 2019;76(6):732-9.
119. Hoffman RM, Hunt WC, Gilliland FD, Stephenson RA, Potosky AL. Patient satisfaction with treatment decisions for clinically localized prostate carcinoma. Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003;97(7):1653-62.
120. Miyake M, Tanaka N, Asakawa I, Owari T, Hori S, Morizawa Y, et al. The impact of the definition of biochemical recurrence following salvage radiotherapy on outcomes and prognostication in patients with recurrent

prostate cancer after radical prostatectomy: a comparative study of three definitions. *Prostate Int.* 2019;7(2):47-53.

121. Beck M, Wust P, Barelkowski T, Kaul D, Thieme A-H, Wecker S, et al. Risk adapted dose-intensified postoperative radiation therapy in prostate cancer patients using a simultaneous integrated boost technique applied with helical Tomotherapy. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):125-.

7 Anhang

Tabelle 1: CTCAE Einteilung

Einteilung nach CTCAE v5.0 - Es werden keine Akut- oder Spätnebenwirkungen unterschieden					
Grad	1	2	3	4	5
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline; limiting instrumental ADL	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Rectal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; intervention-indicated	Transfusion indicated, invasive intervention indicated; hospitalization	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Proctitis	Rectal discomfort, intervention not indicated	Symptoms (e.g., rectal discomfort, passing blood or mucus); medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; fecal urgency or stool incontinence; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Fecal incontinence	Occasional use of pads required	Daily use of pads required	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	-	-
Hematuria	Asymptomatic; clinical ordiagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; urinary catheter or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective invasive intervention indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent invasive intervention indicated	Death
Urinary incontinence	Occasional (e.g., with coughing, sneezing, etc.), pads not indicated	Spontaneous; pads indicated; limiting instrumental ADL	Intervention indicated (e.g., clamp, collagen injections); operative intervention indicated; limiting self care ADL	-	-
Urinary frequency	Present	Limiting instrumental ADL; medical management indicated	-	-	-
Urinary tract obstruction	Asymptomatic; clinical ordiagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic but no hydronephrosis, sepsis or renal dysfunction; urethral dilation, urinary or suprapubic catheter indicated	Symptomatic and altered organ function (e.g., hydronephrosis, or renal dysfunction); invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Urinary tract pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Cystitis (noninfective)	Microscopic hematuria; minimal increase in frequency, urgency, dysuria or nocturia; new onset of incontinence	moderate hematuria; moderate increase in frequency, urgency, dysuria, nocturia or incontinence, urinary catheter placement or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective invasive intervention indicated	life-threatening consequences; urgent invasive intervention indicated	Death
Erectile Dysfunction	decrease in erectile function (Frequency or rigidity of erections) but intervention not indicated (e.g. medication or use of mechanical device, penile pump)	decrease in erectile function (Frequency/ rigidity of erections), erectile intervention indicated (e.g. medication or mechanical device such as penile pump)	decrease in erectile function (Frequency/ rigidity of erections) but erectile intervention not helpful (e.g. medication or mechanical device such as penile pump); placement of permanent penile prosthesis indicated (not previously present)	-	-

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Bülent Polat und meinem Betreuer Herrn Dr. Jörg Tamihardja für die Überlassung des Promotionsthemas und die außergewöhnlich gute und herzliche Betreuung. Danke für die fachliche und entschlossene Unterstützung, das permanente Engagement und die außerordentliche Hilfsbereitschaft.

Von Herzen bedanke ich mich bei meinen Freundinnen, die immer ein offenes Ohr hatten und die mich alle auf ihre Weise während meiner Studien- und Promotionszeit unterstützt haben.

Danke an meine Eltern und meinen Freund, dass ihr mich auf meinem Weg begleitet und jederzeit bereit seid, mir zuzuhören, mich zu motivieren und mir den Rücken freizuhalten. Danke, danke, danke!

Publikationen

Tamihardja J, Zehner L, Hartrampf PE, Cirsi S, Wegener S, Buck AK, Flentje M, Polat B. Dose-Escalated Salvage Radiotherapy for Macroscopic Local Recurrence of Prostate Cancer in the Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Era. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 10;14(19):4956. doi: 10.3390/cancers14194956. PMID: 36230878; PMCID: PMC9562896.

Tamihardja J, Zehner L, Hartrampf P, Lisowski D, Kneitz S, Cirsi S, Razinskas G, Flentje M, Polat B. Salvage Nodal Radiotherapy as Metastasis-Directed Therapy for Oligorecurrent Prostate Cancer Detected by Positron Emission Tomography Shows Favorable Outcome in Long-Term Follow-Up. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 2;14(15):3766. doi: 10.3390/cancers14153766. PMID: 35954430; PMCID: PMC9367596.