

Aus der
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. C. Belka

**PSMA-PET/CT-geführte Strahlentherapie
beim rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinom**

Kumulatives Habilitationsprojekt
zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Strahlentherapie



vorgelegt von
Dr. med. Paul Rogowski
2024

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
2. Der Stellenwert der PSMA-PET/CT in der strahlentherapeutischen Behandlung des biochemischen Rezidivs	4
2.1 Die PSA-Detektionsrate der PSMA-PET/CT vor Strahlentherapie	4
2.2 Der Einfluss der PSMA-PET/CT auf strahlentherapeutische Therapieentscheidungen	5
2.3 Ergebnisse einer PSMA-PET/CT-geführten Salvage-Strahlentherapie bei Patienten mit biochemischen Rezidiv oder biochemischer Persistenz	6
2.4 Vergleich einer PSMA-PET/CT- mit einer Cholin-PET/CT-geführten Salvage-Strahlentherapie	7
3. Die PSMA-PET/CT-geführte Salvage-Bestrahlung von Lymphknotenrezidiven	12
3.1 Onkologische Ergebnisse einer PSMA-PET/CT-geführten Salvage-Bestrahlung bei Lymphknotenrezidiven	12
3.2 Vergleich einer Salvage-Bestrahlung mit Salvage-Lymphknotendissektion bei mit PSMA-PET/CT detektierten Lymphknotenrezidiven	17
3.3 Vergleich der Patient-reported Outcomes und der Lebensqualität bei unterschiedlichen Salvage-Techniken	19
3.4 PSMA-PET/CT-geführte Lymphknotenbestrahlung mit lückenlosem Feldanschluss nach vorheriger Strahlentherapie	19
4. Die PSMA-PET/CT-geführte Bestrahlung des oligometastasierten Prostatakarzinoms	25
4.1 Umfrage zur Behandlungspraxis bei oligometastasiertem Prostatakarzinom unter Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie	27
4.2 Ergebnisse einer auf ossäre Metastasen gerichteten Strahlentherapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom	32
4.3 Auswertung des PSMA-PET/CT-Ansprechens nach Metastasen-gerichteter Strahlentherapie von Knochenmetastasen bei oligometastasiertem Prostatakarzinom	36
5. Zusammenfassung	41
6. Abkürzungsverzeichnis	43
7. Literaturverzeichnis	44
8. Abbildungsverzeichnis	57
9. Tabellenverzeichnis	58
10. Verzeichnis der Originalarbeiten	59
10.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor	59
10.2 Originalarbeiten als Koautor	60
10.3 Übersichtsartikel	62

Einleitung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste nicht-kutane maligne Tumor und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern (Robert Koch-Institut 2019). In der Primärsituation erzielen die definitive Strahlentherapie und die radikale Prostatektomie vergleichbare onkologische Ergebnisse bei unterschiedlichen Nebenwirkungsspektren (Donovan et al. 2016; Hamdy et al. 2023). Nach beiden Verfahren kommt es stadienabhängig in etwa 15 – 50 Prozent zu einem biochemischen Rezidiv (Freedland et al. 2007; Han et al. 2003). Prinzipiell kann das biochemische Rezidiv durch ein Lokalrezidiv, regionäre Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen bedingt sein. Je nach klinischem Rezidivmuster und Vortherapie kommen operative oder strahlentherapeutische Salvage-Therapien, eine systemische medikamentöse Behandlung oder Kombinationen dieser Behandlungsmodalitäten zum Einsatz (Mottet et al. 2023). Für die Wahl der richtigen Therapieform ist insbesondere eine akkurate Beurteilung der Rezidivlokalisierung und Rezidivausdehnung entscheidend. Erfreulicherweise kam es in den letzten Jahren mit zunehmender Verbreitung der multiparametrischen Magnetresonanztomographie (MRT) und der Einführung der Positronenemissionstomographie / Computertomographie (PET/CT) zu erheblichen technologischen Fortschritten im diagnostischen Bereich. Allen voran bietet die Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA) - PET/CT eine bisher unübertroffene Sensitivität und Spezifität in den unterschiedlichen klinischen Szenarien (Hofman et al. 2020; McCarthy et al. 2019).

Der erste Teil dieser kumulativen Habilitationsschrift beschäftigt sich mit dem Stellenwert der PSMA-PET/CT bei Patienten mit biochemischem Rezidiv. Konkret wurde die Detektionsrate einer prätherapeutischen PSMA-PET/CT-Bildgebung und der Einfluss auf strahlentherapeutische Therapieentscheidungen untersucht. Außerdem wurden Effektivität und Toxizität einer PSMA-PET/CT-geführten Bestrahlung bei Patienten mit biochemischem Rezidiv evaluiert und mit einer Cholin-PET/CT-geführten Behandlung verglichen.

Für das klinische Szenario, in dem regionäre und paraaortale Lymphknotenmetastasen die Ursache für ein biochemisches Rezidiv beziehungsweise eine biochemische Persistenz nach der Primärtherapie sind, ist die optimale Behandlungsstrategie weiterhin Gegenstand von Diskussionen. Neben der operativen Lymphknotendisektion und einer systemischen Therapie mittels Androgenentzugstherapie (englisch: androgen deprivation therapy; ADT) ist die Strahlentherapie der befallenen Lymphknotenregionen eine therapeutische Option, die in retrospektiven Analysen eine effektive lokoregionäre Kontrolle bei moderater

Nebenwirkungsrate erzielt (Fodor et al. 2017; Ingrosso et al. 2020; Supiot et al. 2021; Tran et al. 2018). Allerdings erfolgte die prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik in den bereits existierenden Kohortenstudien mehrheitlich mittels Cholin-PET/CT oder konventionellen Bildgebungen.

Der zweite Teil der Habilitationsschrift beschäftigt sich daher mit der PSMA-PET/CT- geführten Salvage-Lymphknotenbestrahlung. Neben der Auswertung von Effektivität und Toxizität des Verfahrens und dem Vergleich mit der chirurgischen Lymphknotendisektion wurde untersucht, ob Lymphknotenregionen sicher bestrahlt werden können, wenn die neu befallenen Lymphknoten in räumlicher Nähe von zuvor bereits bestrahlten Lokalisationen liegen.

Wird eine Fernmetastasierung beim Prostatakarzinom festgestellt, spricht man von einem fortgeschrittenem Erkrankungsstadium. Fernmetastasen werden allerdings durch die sensitive Labordiagnostik mittels Prostataspezifischem Antigen (PSA) und die zunehmende Verfügbarkeit der PET/CT häufiger in einem Stadium diagnostiziert werden, in dem nur eine geringe Anzahl an Läsionen vorliegt. Dieses Zwischenstadium zwischen lokalisierter und disseminierter Erkrankung wird als Oligometastasierung bezeichnet (Hellman and Weichselbaum 1995). Anders als im klinischen Szenario einer disseminierten Metastasierung, bei der von einer systemischen Erkrankung ausgegangen werden muss, die vorrangig systemisch zu behandeln ist, spielen bei einer Oligometastasierung lokale Therapieverfahren eine zunehmende Rolle: Neben den Fortschritten auf diagnostischer Ebene haben technische Weiterentwicklungen in der Strahlentherapie wie die bildgeführte Bestrahlung (englisch: image-guided radiotherapy), die intensitätsmodulierte Bestrahlung (englisch: intensity modulated radiotherapy) und die volumetrisch modulierte Rotationsbestrahlung (englisch: volumetric modulated arc therapy) dafür gesorgt, dass lokal auf die einzelnen Läsionen gerichtete Therapien bei oligometastasierten Erkrankungen präzise unter Schonung der Umgebung möglich sind. Gerade für das oligometastasierte Prostatakarzinom gibt es in den letzten Jahren zunehmend Evidenz sowohl für eine auf den Primarius als auch für eine auf die Metastasen gerichtete Strahlentherapie (Ost et al. 2017a; Palma et al. 2019; Parker et al. 2018a; Phillips et al. 2020a).

Der dritte Teil der Habilitationsschrift beschäftigt sich mit der strahlentherapeutischen Behandlung von oligometastasierten Prostatakrebspatienten. Mittels einer Umfrage unter den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) wurde die derzeitige Behandlungspraxis untersucht. Außerdem wurden die onkologischen Ergebnisse einer PSMA-PET/CT-geführten Bestrahlung von Knochenmetastasen bei oligometastasierten

Prostatakrebspatienten ausgewertet. Schließlich evaluierten wir, wie mithilfe von prä- und posttherapeutischen PSMA-PET/CT-Bildgebungen das Ansprechen nach Bestrahlung von Knochenmetastasen beurteilt werden kann.

1. Der Stellenwert der PSMA-PET/CT in der strahlentherapeutischen Behandlung des biochemischen Rezidivs

Schmidt-Hegemann, N. S., Fendler, W. P., Buchner, A., Stief, C., **Rogowski, P.**, Niyazi, M., Eze, C., Li, M., Bartenstein, P., Belka, C., & Ganswindt, U. (2017). Detection level and pattern of positive lesions using PSMA PET/CT for staging prior to radiation therapy. *Radiation Oncology*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0902-0> [IF 2.862]

Schmidt-Hegemann, N. S., Eze, C., Li, M., **Rogowski, P.**, Schaefer, C., Stief, C., Buchner, A., Zamboglou, C., Fendler, W. P., Ganswindt, U., Cyran, C., Bartenstein, P., Belka, C., & Ilhan, H. (2019). Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on the radiotherapeutic approach to prostate cancer in comparison to CT: A retrospective analysis. *Journal of Nuclear Medicine*, 60(7), 963–970. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.220855> [IF 7.887]

Schmidt-Hegemann, N. S., Fendler, W. P., Ilhan, H., Herlemann, A., Buchner, A., Stief, C., Eze, C., **Rogowski, P.**, Li, M., Bartenstein, P., Ganswindt, U., & Belka, C. (2018). Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy. *Radiation Oncology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-018-0983-4> [IF 2.895]

Schmidt-Hegemann, N. S.*, **Rogowski, P.***, Eze, C., Schäfer, C., Stief, C., Lang, S., Spohn, S., Steffens, R., Li, M., Gratzke, C., Schultze-Seemann, W., Ilhan, H., Fendler, W. P., Bartenstein, P., Ganswindt, U., Buchner, A., Grosu, A. L., Belka, C., Meyer, P. T., Zamboglou, C. (2020). Outcome after 68ga-psma-11 versus choline pet-based salvage radiotherapy in patients with biochemical recurrence of prostate cancer: A matched-pair analysis. *Cancers*, 12(11), 1–13. <https://doi.org/10.3390/cancers12113395> [IF 6.639]

* These authors contributed equally to this work

1.1 Die PSA-Detektionsrate der PSMA-PET/CT vor Strahlentherapie

Die Ausbreitungsdiagnostik vor Beginn einer Radiotherapie spielt beim Prostatakarzinom eine wichtige Rolle. Das Vorliegen eines makroskopischen Lokalrezidivs, befallener Lymphknoten oder ossärer Metastasen beeinflusst das Dosiskonzept, die Größe des Bestrahlungsfeldes und die Entscheidung für die Hinzunahme einer ADT; sie kann sogar den Wechsel von einer Strahlentherapie in kurativer Absicht auf eine palliative Systemtherapie zur Folge haben. Unsere Arbeitsgruppe führte eine Reihe von Studien zur PSMA-PET/CT als Staginguntersuchung vor einer Strahlentherapie bei biochemischem Rezidiv beziehungsweise bei biochemischer Persistenz durch.

Dabei konnte gezeigt werden, dass der Nachweis von Prostatakarzinomläsionen stark vom PSA-Wert zum Zeitpunkt der PSMA-PET/CT abhängig ist. In einer retrospektiven Auswertung von 129 Patienten (20 vor Primärtherapie, 49 mit biochemischem Rezidiv und 60 mit biochemischer Persistenz nach radikaler Prostatektomie), die vor geplanter Strahlentherapie mittels ^{68}Ga -PSMA-PET/CT gestaged wurden, ergab sich bei 71 % eine PET-positive Läsion. Der PSA-Wert vor der Untersuchung war als einziger Einflussfaktor in der multifaktoriellen Analyse mit einem PET-positivem Befund assoziiert. Bei einem $\text{PSA} \leq 0,2$ ng/ml lag die Detektionsrate für eine Läsion bei 33 %, bei einem PSA von 0,21–0,5 ng/ml bei 41 % und bei einem PSA von 0,51–1,0 ng/ml bei 69 %. Die Ergebnisse decken sich mit anderen Serien zu Detektionsraten bei der PSMA-PET/CT (Afshar-Oromieh et al. 2015; Ceci et al. 2019; von Eyben et al. 2018; Van Leeuwen et al. 2016a; Perera et al. 2020). Beachtlich ist, dass bereits bei PSA-Werten $\leq 0,2$ ng/ml bei einem Drittel der Patienten ein positiver Befund nachweisbar war, obwohl zur Definition eines Rezidivs nach Prostatektomie häufig erst Werte jenseits dieses Schwellenwerts verwendet werden. Im Vergleich zur alleinigen Computertomographie (CT) wies die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT eine signifikant höhere Sensitivität bei der Diagnose von Lokalrezidiven oder Primärtumoren (10 % versus 38 %), Lymphknoten (16 % versus 39 %) und Fernmetastasen (5 % versus 14 %) auf. Das ist insofern relevant, als vor der PSMA-PET/CT-Ära strahlentherapeutische Zielvolumina bei biochemischem Rezidiv und negativem CT nur die Prostataloge abdeckten und damit ein relevanter Teil an Lymphknoten- und Fernmetastasen ohne Hinzunahme der PET-Information nicht behandelt wurden (Giesel et al. 2015; Van Leeuwen et al. 2016b).

1.2 Der Einfluss der PSMA-PET/CT auf strahlentherapeutische Therapieentscheidungen

Der Einfluss der prätherapeutischen ^{68}Ga -PSMA-PET/CT im Vergleich zur alleinigen CT auf das strahlentherapeutische Therapiekonzept wurde in einer weiteren Arbeit systematisch untersucht: Von den 172 analysierten Patienten wurden 13 % zur primären definitiven Strahlentherapie überwiesen, 51 % wegen biochemischer Persistenz und 36 % aufgrund eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie. Das therapeutische Vorgehen wurde zunächst anhand klinischer, pathologischer und laborchemischer Variablen wie dem TNM-Stadium, dem Gleason Score und dem PSA-Wert von einem erfahrenen Radioonkologen festgelegt. Anschließend wurde getrennt für die CT und die PSMA-PET/CT untersucht, ob eine Hinzunahme der Informationen aus der Bilddiagnostik zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens führte.

Die Gesamtdetektionsrate betrug 70 % (120 von 172 Patienten) bei Verwendung der PSMA-PET/CT. Patienten mit einem PSA-Wert $>0,5$ ng/ml (98 von 111 Patienten; 88 %) vor der PET/CT hatten signifikant häufiger PET-positive Ergebnisse. Insgesamt fanden sich in der PET/CT 171 Läsionen, in der PET allein 156 Läsionen und in der CT allein 85 Läsionen. Durch die Hinzunahme der PET-Bildgebung im Vergleich zur alleinigen CT wurden signifikant mehr positive Läsionen detektiert. Das galt für alle klinischen Situationen, also für Primärtumore und Lokalrezidive (CT 18 % versus PET/CT 37 %), Beckenlymphknoten (CT 21 % versus PET/CT 44 %) und Fernmetastasen (CT 7 % versus PET/CT 19 %). Die Verwendung der PET-Informationen führte zu einer Änderung der Behandlung bei 107 von 172 Patienten (62 %). Bei 8 von 22 Patienten (36 %) vor einer definitiven Therapie, bei 31 von 62 (50 %) mit biochemischem Rezidiv und bei 68 von 88 (77 %) mit biochemischer Persistenz. Vergleicht man die verschiedenen Strahlentherapie-Indikationen miteinander, so zeigte sich bei postoperativen Patienten eine höhere Änderungsrate im Management als bei Patienten vor einer definitiven Therapie.

Zusammenfassend hatte die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT im Vergleich mit der alleinigen CT einen bemerkenswerten Einfluss auf das strahlentherapeutische Vorgehen, insbesondere bei postoperativen Patienten. Die Ergebnisse dieser Studie reihen sich damit ein in die bereits damals vorhandene und inzwischen entstandene weitere Evidenz zum Nutzen der PSMA-PET/CT in dieser klinischen Situation (Valle et al. 2021).

1.3 Ergebnisse einer PSMA-PET/CT-geführten Salvage-Strahlentherapie bei Patienten mit biochemischen Rezidiv oder biochemischer Persistenz

Eine weitere Studie unserer Arbeitsgruppe untersuchte das onkologische Outcome einer PSMA-PET/CT-geführten Bestrahlung bei 129 Patienten mit biochemischem Rezidiv (52 %) oder biochemischer Persistenz (48 %). Patienten mit biochemischer Persistenz hatten häufiger ein Hochrisiko-Prostatakarzinom und ein kürzeres Zeitintervall zwischen radikaler Prostatektomie und PSMA-PET/CT (8 Monate versus 61 Monate). Sechzig Prozent der Patienten hatten einen PET-positiven Befund. Patienten mit biochemischer Persistenz waren signifikant häufiger PET-positiv (50 % versus 30 %) und wiesen häufiger eine Lymphknotenbeteiligung auf (58 % versus 24 %). Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv hingegen wurden isolierte Lokalrezidive signifikant häufiger nachgewiesen (26 % versus 12 %). Im Median wurden makroskopische Lokalrezidive mit 70 Gy, die Prostataloge mit 66 Gy, PET-positive Lymphknoten mit 61,6 Gy und die regionären Lymphabflusswege mit 50,4 Gy bestrahlt. Eine ADT wurde allen Patienten mit makroskopischen

Tumorbefall empfohlen und bei 73 von 78 Patienten auch tatsächlich eingeleitet. Fünf Patienten lehnte die ADT ab.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten betrug der mediane PSA-Wert 0,07 ng/ml. Bei der letzten Nachsorgeuntersuchung hatten 84 % aller Patienten einen PSA-Wert $\leq 0,2$ ng/ml. Von den 45 Patienten mit PET-positivem Befund, die bei der letzten Nachsorgeuntersuchung nicht mehr unter ADT standen oder sie initial abgelehnt hatten, hatten 89 % einen PSA-Wert $\leq 0,2$ ng/ml. Allerdings war die Rate unter den Patienten mit biochemischem Rezidiv signifikant höher als bei den Patienten mit biochemischer Persistenz (94 % versus 82 %). Fernmetastasen traten nur in der Kohorte der Patienten mit biochemischer Persistenz auf (14 von 67 Patienten). Ein PSA-Wert $\leq 0,1$ ng/ml nach der Strahlentherapie, sowie ein biochemisches Rezidiv im Gegensatz zu einer biochemischen Persistenz waren in der univariaten Analyse signifikant mit einem PSA $\leq 0,2$ ng/ml bei der letzten Nachsorgeuntersuchung assoziiert. In der multivariaten Analyse war nur ein PSA-Wert $\leq 0,1$ ng/ml ein signifikanter Faktor.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass eine PSMA-PET/CT-geführte Bestrahlung eine wirksame lokale Salvage-Behandlungsoption mit signifikantem PSA-Ansprechen bei Patienten mit biochemischem Rezidiv oder biochemischer Persistenz nach radikaler Prostatektomie ist. Auch der negative prognostische Wert einer biochemischen Persistenz im Vergleich mit einem biochemischen Rezidiv hat sich seitdem in weiteren Studien bestätigt (Ploussard et al. 2021; Preisser et al. 2019).

1.4 Vergleich einer PSMA-PET/CT- mit einer Cholin-PET/CT-geführten Salvage-Strahlentherapie

Neben verschiedenen PSMA-Tracern ist Cholin der deutschlandweit am häufigsten benutzte Tracer für PET/CT-Untersuchungen beim Prostatakarzinom. Deswegen untersuchten wir in einer weiteren Studie den Einfluss des verwendeten Tracers (^{68}Ga -PSMA und ^{18}F -PSMA versus ^{11}C -Cholin) auf die Ergebnisse einer PET/CT-geführten Salvage-Bestrahlung. Es wurde eine große gepoolte Kohorte von 421 Patienten analysiert, die an zwei strahlentherapeutischen Universitätskliniken (LMU München und Universitätsklinikum Freiburg) behandelt worden waren. Im Vergleich zu Patienten, die eine Cholin-PET/CT-geführten Bestrahlung erhielten, wiesen Patienten mit PSMA-PET/CT-geführter Bestrahlung einen signifikant ungünstigeren postoperativen onkologischen Tumorstatus hinsichtlich des pathologischen Tumorstadiums, des Gleason-Scores, und des initialen PSA-Werts auf. Auch der Anteil der Patienten mit biochemischer

Persistenz war in der Kohorte mit PSMA-PET/CT höher (49 % versus 28 %). Der mediane PSA-Wert vor der PET-Bildgebung betrug 0,69 ng/ml ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kohorten. Die Detektionsrate für PET-positive Läsionen war in der PSMA-Kohorte (65 %) im Vergleich zur Cholin-Kohorte (55 %) signifikant höher. Auch das Rezidivmuster unterschied sich: In der PSMA-Kohorte wurden häufiger pelvine Lymphknoten (40 % versus 32 %) und eine Fernmetastasierung (13 % versus 6 %) nachgewiesen, in der Cholin-Kohorte hingegen häufiger Lokalrezidive (46 % versus 33 %). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten betrug das biochemisch rezidivfreie Überleben (englisch: biochemical recurrence-free survival; BRFS) nach zwei und drei Jahren in der Gesamtkohorte 69 % und 58 % (siehe Abbildung 1A). Patienten mit PET-negativen Befunden hatten ein signifikant höheres BRFS als Patienten mit makroskopischem Tumornachweis (siehe Abbildung 1B). In der multivariaten Analyse erwies sich der PSA-Wert vor der PET-Bildgebung und der PSA-Wert vor der Bestrahlung als prognostisch für das BRFS.

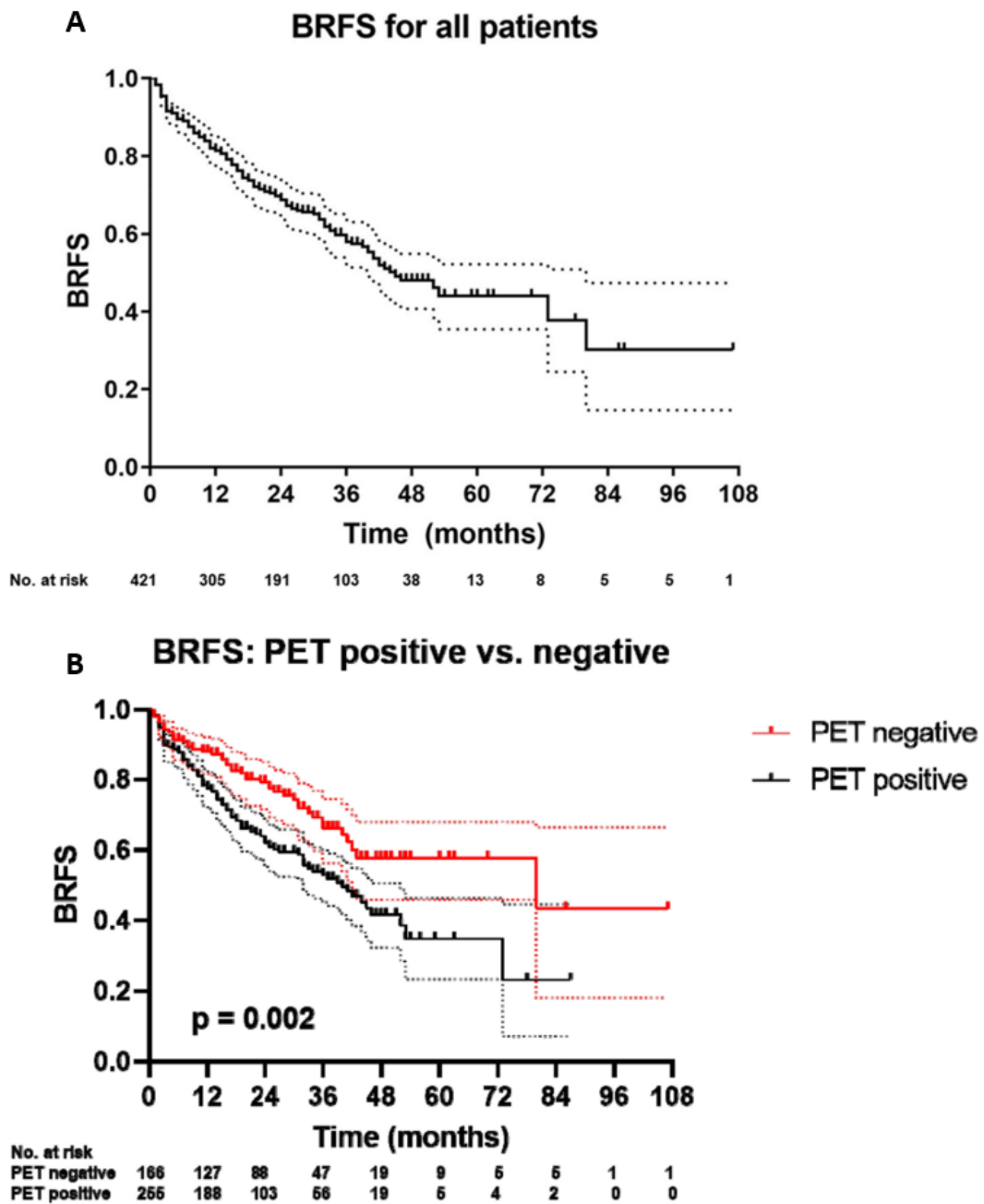


Abbildung 1: Biochemisch rezidivfreies Überleben nach Salvage-Bestrahlung A) im gesamten Kollektiv, B) bei Patienten mit PET-negativem und PET-positivem Befund in der PSMA-PET/CT

Zur besseren Vergleichbarkeit von Cholin- versus PSMA-geführter Bestrahlung wurden 272 Patienten (136 in jeder Gruppe) nach Propensity Score Matching weiter analysiert. Die Gruppen waren ausgewogen hinsichtlich der PSA-Werte vor der PET/CT, der National Comprehensive Cancer Network Risikoklasse, dem pathologischen Lymphknotenstatus und dem Verhältnis von Patienten mit biochemischem Rezidiv und biochemischer Persistenz. Bedingt durch die unterschiedlichen Rezidivmuster in der Gesamtkohorte unterschieden sich die zwei Gruppen

allerdings in einigen Aspekten: Patienten in der PSMA-Gruppe erhielten häufiger eine ADT und eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege, während bei den Patienten der Cholin-Gruppe aufgrund der höheren Rate an Lokalrezidiven eine höhere Dosis im Bereich der Prostataloge appliziert wurde. Die Analyse des BRFS zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (siehe Abbildung 2). Die separate Analyse der Patienten mit biochemischem Rezidiv und biochemischer Persistenz ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Cholin- und einer PSMA-geführten Bestrahlung. Auch bei Patienten mit biochemischem Rezidiv und negativem Lymphknotenstatus, also einer Subgruppen mit eher geringer Wahrscheinlichkeit für einen makroskopischen Tumornachweis, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

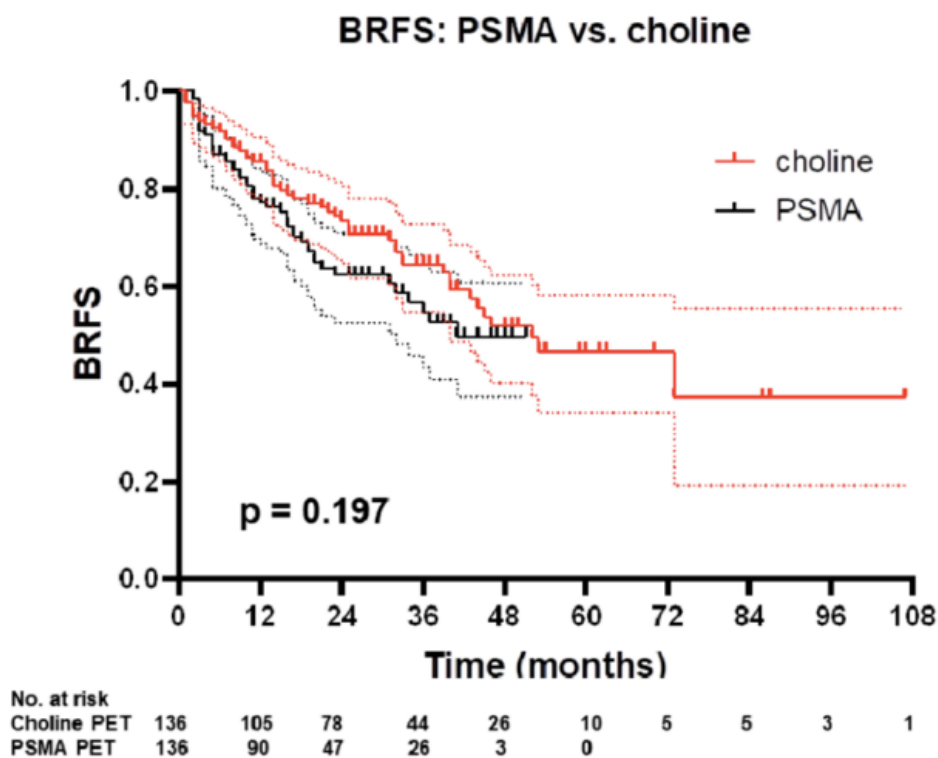


Abbildung 2: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Cholin-PET/CT- versus PSMA-PET/CT-geführter Salvage-Bestrahlung

Zusammenfassend bestätigte die Studie hohe BRFS-Raten nach PET-geführter Salvage-Bestrahlung. Diese sind vergleichbar mit retrospektiven und prospektiven Studien zur nicht-PET-geführten Salvage-Bestrahlung, obwohl der Vergleich aufgrund von Unterschieden hinsichtlich der PSA-Ausgangswerte, der ADT-Raten und der verwendeten Dosiskonzepte erschwert ist (Carrie et al. 2019; Shipley et al. 2017a; Stish et al. 2016). Der bereits aus vorhergehenden Studien

bekannte Einfluss des prätherapeutischen PSA-Werts als prognostischer Marker wurde bestätigt und unterstreicht die Bedeutung einer frühzeitigen Einleitung der Salvage-Bestrahlung bei niedrigen PSA-Werten ($<0,5$ ng/ml), wie sie auch in aktuellen Leitlinien empfohlen wird (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) 2021; Stish et al. 2016). Die im Vergleich mit einer Cholin-PET/CT nachgewiesenermaßen höhere Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei niedrigen PSA-Werten führte in unserer Analyse nach Propensity-Score-Matching nicht zu einem höheren BRFS in der PSMA-Kohorte (Treglia et al. 2019). Eine mögliche Erklärung ist, dass die derzeitige Intensivierung der Behandlungsstrategien auf der Grundlage von PET-Befunden (z.B. die Gabe einer ADT oder die zusätzliche Behandlung der pelvinen Lymphabflusswege) nicht ausschlaggebend ist. Eine weitere Erklärung ist, dass das retrospektive Design unserer Studie zu einer heterogenen Verteilung prognostisch relevanter klinischer Parameter zwischen beiden Patientengruppen geführt hat, die möglicherweise nicht durch das Propensity Score Matching berücksichtigt wurde. Allerdings konnten wir auch bei Patienten mit geringem Risiko für ein makroskopisches Rezidiv (nach Ausschluss von Patienten mit PSA-Persistenz und Patienten mit positivem Lymphknotenstatus) keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

2. Die PSMA-PET/CT-geführte Salvage-Bestrahlung von Lymphknotenrezidiven

Rogowski, P. *, Trapp, C. *, von Bestenbostel, R., Eze, C., Ganswindt, U., Li, M., Unterrainer, M., Zacherl, M. J., Ilhan, H., Beyer, L., Kretschmer, A., Bartenstein, P., Stief, C., Belka, C., & Schmidt-Hegemann, N. S. (2021). Outcome after PSMA-PET/CT-based salvage radiotherapy for nodal recurrence after radical prostatectomy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05557-z> [IF 9.236] * These authors contributed equally to this work

Schmidt-Hegemann, N. S., Buchner, A., Eze, C., **Rogowski, P.**, Schaefer, C., Ilhan, H., Li, M., Fendler, W. P., Bartenstein, P., Ganswindt, U., Stief, C., Belka, C., & Kretschmer, A. (2020). PSMA-positive nodal recurrence in prostate cancer: Salvage radiotherapy is superior to salvage lymph node dissection in retrospective analysis. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 196(7), 637–646. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01605-z> [IF 2.219]

Kretschmer, A., Milow, J., Eze, C., Buchner, A., Li, M., Westhofen, T., Fuchs, F., **Rogowski, P.**, Trapp, C., Ganswindt, U., Zacherl, M. J., Beyer, L., Wenter, V., Bartenstein, P., Schlenker, B., Stief, C. G., Belka, C., & Schmidt-Hegemann, N. S. (2021). Patient-Reported and Oncological Outcomes of Salvage Therapies for PSMA-Positive Nodal Recurrent Prostate Cancer: Real-Life Experiences and Implications for Future Trial Design. *Frontiers in oncology*, 11, 708595. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.708595> [IF 6.244]

Li M, Fan Y, Trapp C, Schmidt-Hegemann NS, Ma J, Buchner A, Lu S, Xu B, Stief C, Wang X, Zhou C, Belka C, **Rogowski P.** Elective nodal radiotherapy with a gapless radiation field junction for oligorecurrent prostate cancer after previous radiotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2022 Dec 24;39:100571. doi: 10.1016/j.ctro.2022.100571 [IF 4.739]

2.1 Onkologische Ergebnisse einer PSMA-PET/CT-geführten Salvage-Bestrahlung bei Lymphknotenrezidiven

Ein häufiges Rezidivmuster nach definitiver Behandlung des Prostatakarzinoms sind lokoregionäre Lymphknotenrezidive (De Bruycker et al. 2019; Calais et al. 2018; Trapp et al. 2023). Neben einer palliativen Systemtherapie sind in diesem klinischen Szenario eine Salvage-Lymphknotendisektion (englisch: salvage lymph node dissection; SLND) oder eine Salvage-Strahlentherapie der Lymphknoten (englisch: salvage lymph node radiotherapy; SLNRT) weitere Therapieoptionen. Die SLNRT hat sich in mehreren retrospektiven Studien als wirksame und nebenwirkungsarme Behandlungsstrategie erwiesen (Fodor et al. 2017; Ingrosso et al. 2020; Tran et al. 2018). Allerdings erfolgte das Staging in diesen Studien mehrheitlich nicht mittels PSMA-PET/CT. Die höheren Detektionsraten der PSMA-PET/CT im Vergleich mit konventionellen bzw. Cholin-PET/CT basierten Staginguntersuchungen könnte in diesem klinischen Szenario zusätzliche

Vorteile bieten (Radzina et al. 2020). Wir analysierten daher retrospektiv die Ergebnisse einer PSMA-PET/CT-geführten SLNRT.

Insgesamt wurden 100 Patienten untersucht, bei denen aufgrund einer biochemischen Persistenz (76 %) oder eines biochemischen Rezidivs (24 %) nach einer radikalen Prostatektomie ein Lymphknotenrezidiv mittels PSMA-PET/CT detektiert worden war. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 37 Monate. Der mediane PSA-Wert zum Zeitpunkt der Bildgebung betrug 1,7 ng/ml bei Patienten mit biochemischer Persistenz und 0,6 ng/ml bei Patienten mit biochemischem Rezidiv. In der PET/CT wurden ein, zwei und drei oder mehr Lymphknotenmetastasen bei 35 %, 23 % bzw. 42 % gefunden. Dreiundachtzig Prozent hatten nur pelvine, 2 % nur paraaortale und 15 % pelvine und paraaortale Lymphknotenmetastasen. Es erfolgte eine elektive Bestrahlung der befallenen Lymphknotenregionen (englisch: elective nodal radiotherapy; ENRT). Im Median wurde die Prostataloge mit einer Gesamtdosis von 66 Gy, ein Lokalrezidiv - falls vorhanden - mit 70 Gy, PET-positive Lymphknoten mit 65,1 Gy und die regionären Lymphabflusswege mit 47,5 Gy bestrahlt. Eine begleitende ADT wurde allen Patienten empfohlen, bei 83 % der Patienten durchgeführt und von 17 % abgelehnt. Die ADT-Dauer betrug weniger als 6 Monate, 6 bis 12 Monate, 12 bis 24 Monate und mehr als 24 Monate bei 18 %, 22 %, 17 % und 22 % der Patienten. Achtzig Prozent der Patienten standen bei der letzten Nachsorgeuntersuchung nicht (mehr) unter ADT. Das BRFS betrug nach einem, zwei und drei Jahren 81 %, 72 % respektive 66 % und das fernmetastasenfreie Überleben (englisch: distant metastasis-free survival; DMFS) 92 %, 79 % respektive 66 % (siehe Abbildung 3).

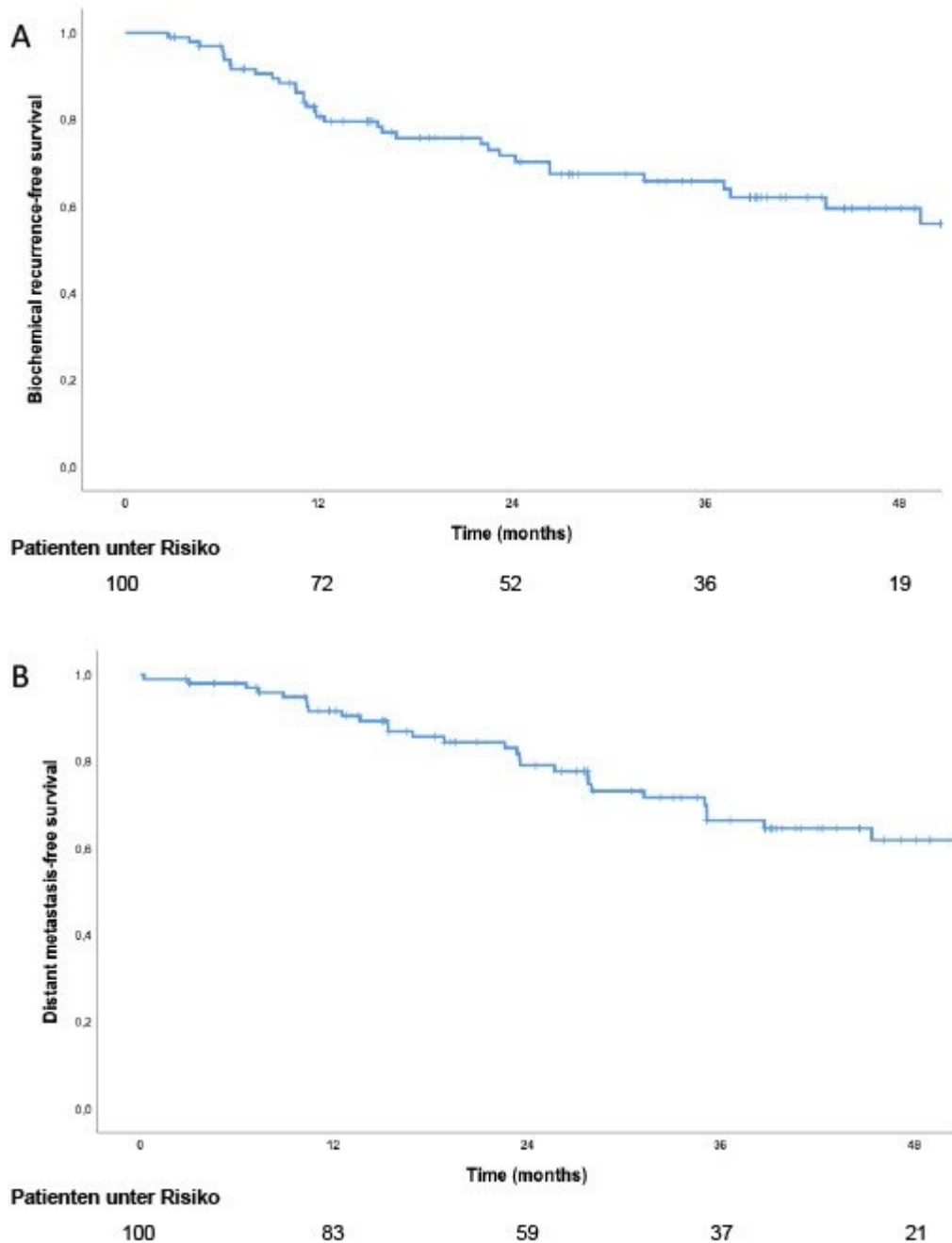


Abbildung 3: A) Biochemisch rezidivfreies Überleben, B) Fernmetastasenfreies Überleben

Um eine mögliche Verfälschung durch eine laufende ADT auf diese Endpunkte zu berücksichtigen, erfolgte eine separate Analyse der 80 Patienten ohne laufende ADT bei der letzten Nachuntersuchung. Bei diesen Patienten lag das BRFS nach 2 und 3 Jahren vergleichbar bei 68 % respektive 62 % und das DMFS bei 77 % respektive 64 %. Im Vergleich mit retrospektiven und prospektiven Studien zur Cholin-geführten SLNRT, die BRFS-Raten nach drei Jahren zwischen 42 % und 53 % berichten waren unsere Ergebnisse sehr gut (Brombin et al. 2023; Ingrosso et al.

2020; Supiot et al. 2021). Das klinische rezidivfreie bzw. progressionsfreie Überleben in diesen Studien lag zwischen 51 % und 64 %. Möglicherweise hat die Verwendung der sensitiveren PSMA-PET/CT in unserer Studie zu den günstigen Ergebnissen beigetragen.

In der multivariaten Analyse waren eine konkomitante ADT, eine längere ADT-Dauer (≥ 12 versus < 12 Monate) und eine pelvine im Vergleich zu einer paraaortalen Lokalisation der Lymphknotenmetastasen mit einem verbesserten BRFS vergesellschaftet (siehe Abbildung 4).

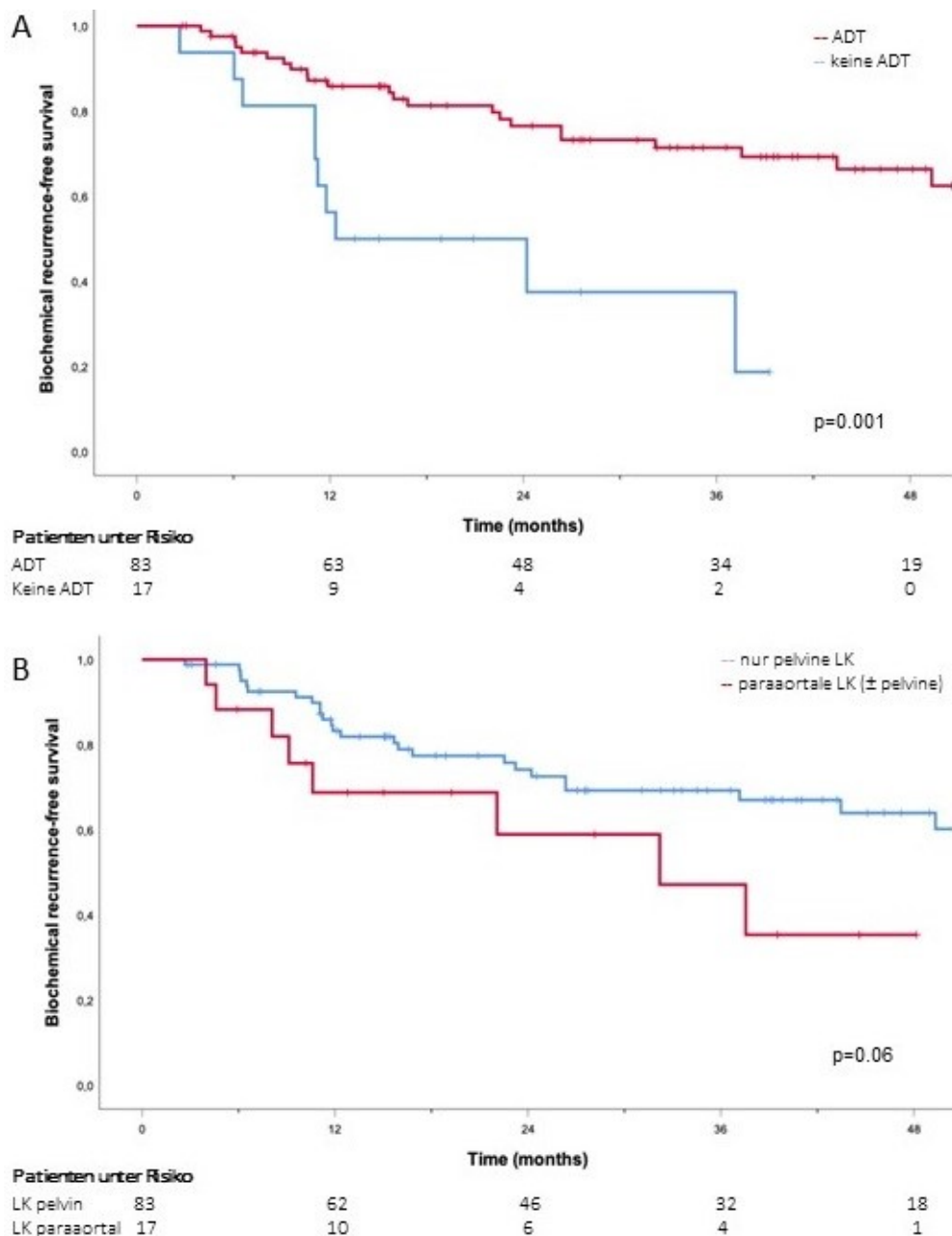


Abbildung 4: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von A) ADT versus keiner ADT, B) ausschließlich pelvinem versus paraaortalem \pm pelvinem Lymphknotenbefall

Eine konkomitante ADT und ein niedrigerer PSA-Wert vor Salvage-Bestrahlung (<1 ng/ml versus >1 ng/ml) waren prognostische Faktoren für ein besseres DMFS (siehe Abbildung 5).

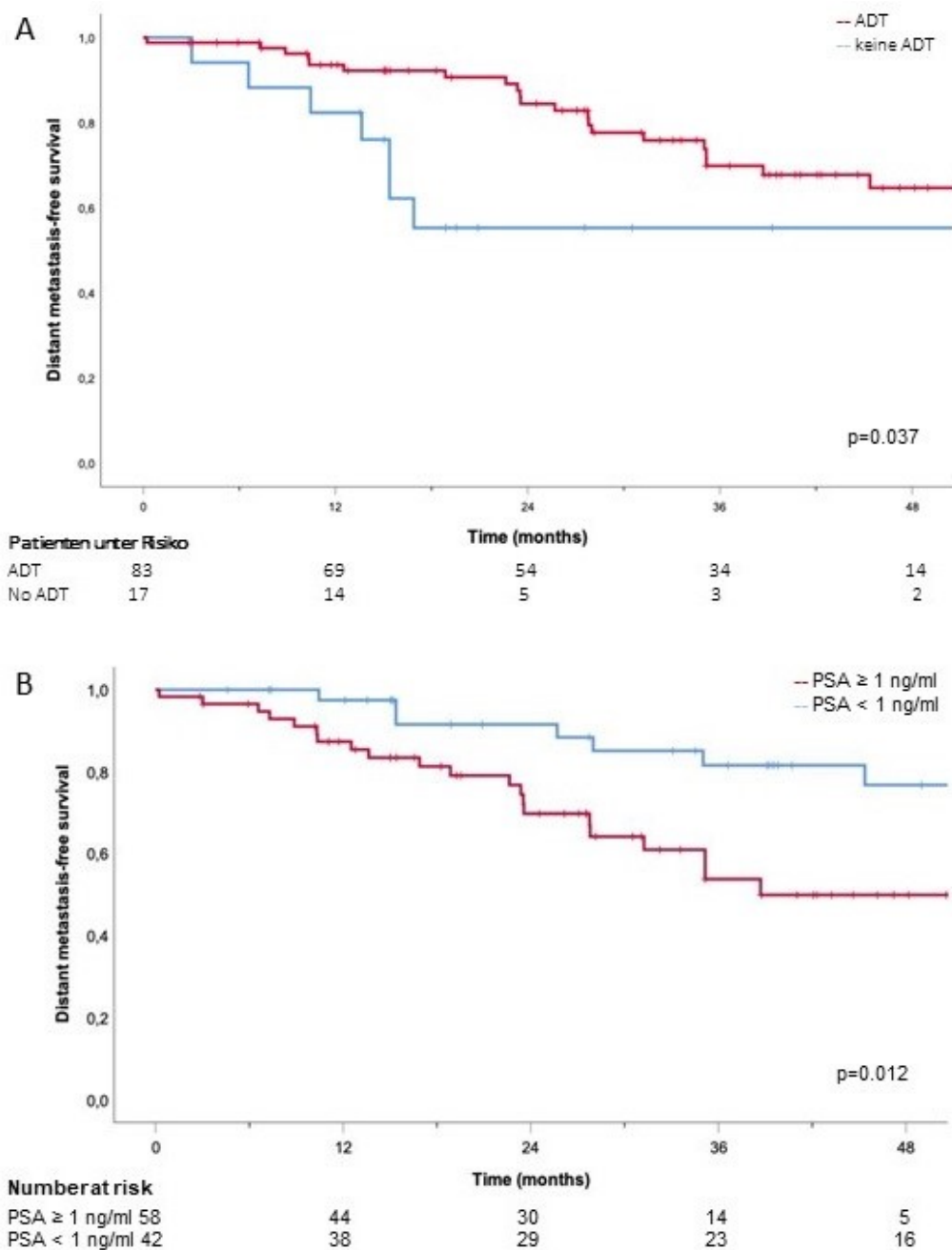


Abbildung 5: Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) in Abhängigkeit von A) ADT versus keine ADT, B) des PSA-Werts vor Therapie (< 1 ng/ml versus \geq 1 ng/ml)

Die Bedeutung einer konkomitanten ADT ist aus randomisierten prospektiven Studien für Patienten mit reinen biochemischen Rezidiven (ohne makroskopischen Lymphknotenbefall)

bereits bekannt, in denen das Staging allerdings nicht mittels PET/CT erfolgte. Dort verbesserte eine zusätzliche ADT signifikant neben dem BRFS und DMFS auch das Gesamtüberleben (Carrie et al. 2019; Pollack et al. 2022; Shipley et al. 2017b). Es ist daher plausibel, dass eine konkomitante ADT gerade bei Patienten mit makroskopischem Tumorbefall, wie in dem von uns untersuchten Kollektiv, einen positiven Effekt hat. Wir fanden zudem einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer der ADT und einem besseren BRFS, nicht aber mit dem DMFS. Zudem bestätigte sich in unserer Analyse der bereits aus der Literatur bekannte prognostische Wert des prätherapeutischen PSA-Wertes und damit einer möglichst frühen Therapieeinleitung (Carrie et al. 2019; Kneebone et al. 2020; Parker et al. 2020; Sargos et al. 2020; Shipley et al. 2017b). Anders als in einer vorhergehenden Studie unserer Arbeitsgruppe zur Salvage-Bestrahlung fanden wir keinen Unterschied im BRFS zwischen Patienten mit biochemischem Rezidiv und denjenigen mit biochemischer Persistenz (siehe Abschnitt 2.3). Möglicherweise war die Subgruppe mit biochemischem Rezidiv (n=23) zu klein, um einen signifikanten Einfluss nachweisen zu können. Eine andere Erklärung ist, dass dieser Faktor bei Patienten mit Lymphknoten-Rezidiven aufgrund ihrer insgesamt schlechteren Prognose keine Rolle spielt.

Zusammenfassend zeigte diese Studie hohe BRFS- und DMFS-Raten nach PSMA-PET/CT-geführter SLNRT in einem Patientenkollektiv mit eher ungünstigem onkologischem Risikoprofil. Der aus vorhergehenden Studien bekannte Stellenwert einer konkomitanten ADT und einer möglichst frühen Therapieinitiierung konnte bestätigt werden.

2.2 Vergleich einer Salvage-Bestrahlung mit Salvage-Lymphknotendisektion bei mit PSMA-PET/CT detektierten Lymphknotenrezidiven

Eine weitere Studie unserer Arbeitsgruppe widmete sich dem Vergleich zwischen einer PSMA-PET/CT-geführten SLNRT mit einer PSMA-PET/CT-geführten SLND bei Patienten mit Lymphknotenrezidiven nach radikaler Prostatektomie. Es wurden insgesamt 67 Patienten mit SLNRT und 33 Patienten mit SLND retrospektiv analysiert. Die SLNRT erfolgte als Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege, die SLND als extendierte Lymphknotendisektion. Bei bildgebenden Hinweisen auf paraaortale Lymphknotenmetastasen wurden diese mitbehandelt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 17 Monate bei SLND-Patienten und 31 Monate bei SLNRT-Patienten. SLNRT-Patienten hatten signifikant mehr Tumore im Stadium pT3 und pT4 (82 % versus 67 %), häufiger pathologisch befallene Lymphknoten (45 % versus 27 %) und positive Resektionsränder (54 % versus 12 %) zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie. Eine PSA-

Persistenz war signifikant häufiger in der SLNRT-Kohorte (73 % versus 27 %). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Lokalisation der PET-positiven Lymphknoten mit paraaortalen Lymphknoten bei 24 % der Patienten in der SLND-Kohorte und bei 19 % in der SLNRT-Kohorte. Der mediane PSA-Wert vor SLND war höher als vor SLNRT (3,07 ng/ml versus 1,3 ng/ml). Das BRFS nach 2 Jahren war in der SLNRT-Kohorte signifikant höher als in der SLND-Kohorte unabhängig von einer laufenden ADT bei der letzten Nachsorgeuntersuchung (92 % versus 30 %). Außerdem waren die Raten von Fernmetastasen (21 % versus 52 %) und Sekundärbehandlungen (5 % versus 39 %) niedriger in der SLNRT-Kohorte. Auch in der multivariaten Analyse war SLNRT mit signifikant verlängertem BRFS assoziiert.

Eine Erklärung für die beobachteten Unterschiede ist, dass selbst bei einer PSMA-PET/CT-geführten extendierten SLND subklinische Lymphknotenmetastasen nicht ausreichend erkannt und behandelt werden, wodurch es in der Folge häufiger zu Rezidiven kommt. Eine Mitbehandlung der umliegenden Lymphabflusswege scheint somit effektiver als eine rein auf die makroskopische Läsion gerichtete Therapie. Diese Hypothese wird gestützt von einer retrospektiven Studie, die bei Patienten mit Lymphknoten-Rezidiven nach Cholin-PET/CT-Staging eine SLND mit oder ohne zusätzlicher Bestrahlung der befallenen Regionen untersuchte (Rischke et al. 2015). Die Bestrahlung führte zu einer signifikant erhöhten Rate an Patienten ohne Rezidiv innerhalb der bestrahlten Region nach 5 Jahren (71 % versus 26 %), wohingegen sich die mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv außerhalb der bestrahlten Region nicht signifikant unterschied. Auch der Vergleich zwischen einer fokalen stereotaktischen Bestrahlung (englisch: stereotactic body radiotherapy; SBRT) einzelner befallener Lymphknotenmetastasen und einer elektiven Bestrahlung der gesamten befallenen Lymphknotenregion (englisch: elective nodal radiotherapy, ENRT) in einer anderen Studie ergab weniger Lymphknotenrezidive im ENRT-Arm (De Bleser et al. 2019).

Zusammenfassend weisen die Daten dieser retrospektiven Studie auf einen Vorteil einer Salvage-Bestrahlung unter Einschluss der gesamten befallenen Lymphknotenregionen bei Patienten mit im PSMA-PET/CT detektierten Lymphknotenrezidiven nach vorheriger radikaler Prostatektomie hin.

2.3 Vergleich der Patient-reported Outcomes und der Lebensqualität bei unterschiedlichen Salvage-Techniken

In der Folge wurde außerdem der Einfluss der beiden Therapieansätze SLND und SLNRT auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten untersucht. Dabei wurden die Lebensqualität und mögliche Nebenwirkungen mithilfe von standardisierten Fragebögen (EORTC QLQ-C30- und EORTC PR-25) erfasst und speziell der Kontinenzstatus anhand der täglichen Verwendung von Pads und des Inkontinenzfragebogens ICIQ-SF bewertet. Es wurden 71 Patienten nach SLND und 67 Patienten nach SLNRT eingeschlossen. Die Patienten- und Behandlungscharakteristika ähnelten den im vorhergehenden Abschnitt 3.2 beschriebenen, da es eine weitgehende Überschneidung der Patientenkollektive gab. Es ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei den Funktionswerten der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-PR25 feststellen. SLNRT-Patienten gaben im QLQ-C30-Fragebogen erhöhte Werte für Appetitlosigkeit und Durchfall an. Im Gegensatz dazu wies der PR25-Score für Darmsymptome keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Auch bezüglich einer Harninkontinenz, der täglichen Pad-Nutzung, des ICIQ-SF-Score und einer erektilen Dysfunktion konnten zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Zusammenfassend scheint es keine relevanten Unterschiede der beiden Therapiemodalitäten auf die Lebensqualität bei Prostatakarzinompatienten zu geben.

2.4 PSMA-PET/CT-geführte Lymphknotenbestrahlung mit lückenlosem Feldanschluss nach vorheriger Strahlentherapie

Eine spezielle Situation liegt vor, wenn pelvine Lymphknotenrezidive nach vorhergehender Bestrahlung der Prostataregion - entweder als definitive Behandlung oder als Salvage-Bestrahlung der Loge - auftreten. In diesem Fall kann es durch eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zu einer Überlappung des Bestrahlungsfeldes mit dem Vorbestrahlungsbereich kommen. Es besteht die Sorge vor vermehrter Toxizität durch eine mögliche partielle Re-Bestrahlung des Dünndarms, des Rektums, des Sigmas und / oder der Blase. Eine ähnliche Ausgangslage liegt vor, wenn nach einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege paraaortale Lymphknotenrezidive in Nachbarschaft zur Vorbestrahlung auftreten und eine zweite Bestrahlung möglicherweise zu einer Feldüberschneidung mit erneuter Dosisbelastung der Darmstrukturen führen würde. Wenn dennoch eine strahlentherapeutische Behandlung gewünscht ist, wird häufig eine stereotaktische Bestrahlung der einzelnen befallenen Lymphknoten durchgeführt. Diese fokal auf die einzelnen Läsionen gerichtete Therapie scheint

allerdings, wie bereits im Abschnitt 3.2. diskutiert, in mehreren retrospektiven Studien einer ENRT in Bezug auf die lokoregionäre Kontrolle unterlegen (Achard et al. 2020; De Bleser et al. 2019; Lépinoy et al. 2018).

Wir untersuchten daher retrospektiv, ob eine ENRT mit nahtlosem Feldanschluss an eine vorbestrahlte Region sicher durchführbar ist. In 14 Fällen waren Patienten mit vorheriger Strahlentherapie der Prostata oder der Prostataloge mit einer nachfolgenden pelvinen ENRT behandelt worden und in neun Fällen waren Patienten mit vorheriger pelviner ENRT mit einer nachfolgenden ENRT der paraaortalen Lymphknoten behandelt worden. Ein weiterer Patient wurde nach Salvage-Bestrahlung der Prostataloge zuerst mit einer nahtlos anschließenden pelvinen ENRT behandelt und erhielt einige Jahre später aufgrund eines neuen Lymphknotenrezidivs im Bereich der Aortenbifurkation eine zusätzliche nahtlos an das pelvine Bestrahlungsfeld anschließende ENRT der paraaortalen Lymphabflusswege. Das erklärt die Diskrepanz zwischen der Zahl der insgesamt eingeschlossenen Patienten ($n=22$) und der Zahl der ausgewerteten Behandlungsserien mit Feldanschluss ($n=23$).

Die Bestrahlungsplanung und die Schätzung der kumulativen Dosen im Überschneidungsbereich erfolgte in drei Schritten: Zunächst wurden repräsentative Isodosenlinien der vorherigen Behandlung (typischerweise Isodosen für 20 Gy, 30 Gy, 40 Gy und 50 Gy) als Konturen in das aktuelle Planungs-CT übertragen (siehe Abbildung 6). Danach wurden die maximale Dosis (D_{\max}) und die maximale Dosis in 1 cm^3 ($D_{1\text{cc}}$) der zweiten RT innerhalb der jeweiligen Vorbestrahlungs-Isodosen berechnet. Schließlich wurde der Wert der jeweiligen Vorbestrahlungs-Isodose mit den korrespondierenden D_{\max} bzw. $D_{1\text{cc}}$ summiert, um die kumulative Maximaldosis ($D_{\max\text{-cum}}$) und die maximale kumulative Dosis in 1 cm^3 ($D_{1\text{cc-cum}}$) zu berechnen. Ein $D_{\max\text{-cum}} \leq 95 \text{ Gy}$ und ein $D_{1\text{cc-cum}} \leq 90 \text{ Gy}$ wurden als Planungs-Constraints definiert.

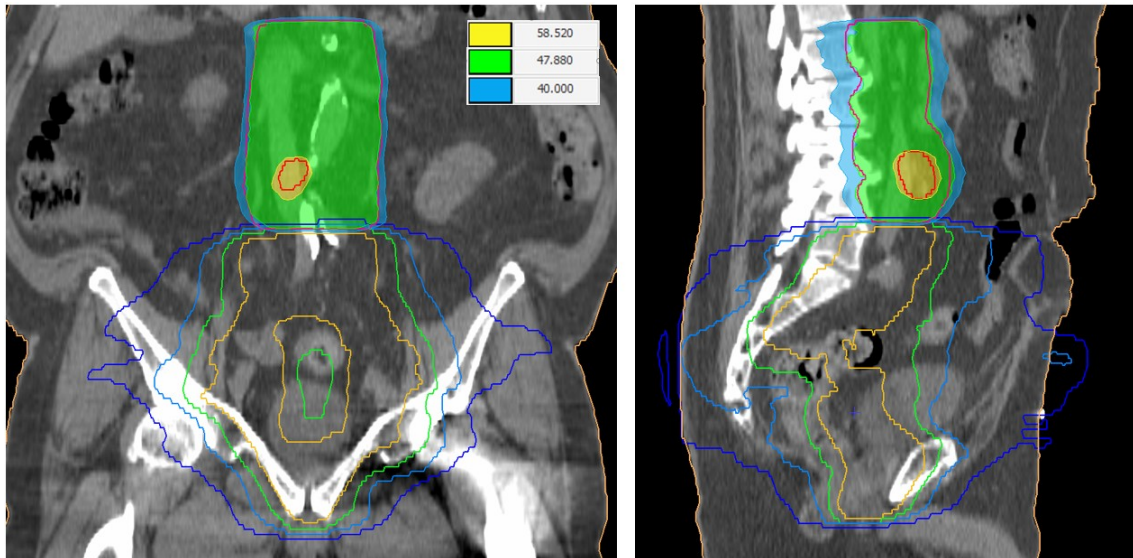


Abbildung 6: Beispiel eines Patienten, der nach vorhergehender pelviner ENRT mit einem paraaortalen Feldanschluss behandelt wurde. Die Isodosen der Vorbestrahlung entsprechen: Dunkelblau = 20 Gy, hellblau = 30 Gy, grün = 40 Gy, gelb = 50 Gy. Links: Koronare Ansicht; rechts: Sagittale Ansicht

Das mediane Intervall zwischen der ersten und der zweiten Bestrahlung betrug 20 Monate. Das Staging vor der zweiten Bestrahlung erfolgte bei allen Patienten mittels PSMA-PET/CT. Die unter Verwendung eines α/β -Wertes von 1,5 Gy in die Äquivalenzdosis in 2 Gy-Fractionen umgerechnete Dosis für die Lymphabflusswege betrug median 47,5 Gy mit einem simultan-integrierten Boost auf die befallenen Lymphknoten von 64,8 Gy. Allen Patienten wurde eine ADT empfohlen, die jedoch von sechs Patienten abgelehnt wurde, sodass schließlich eine konkomitante ADT bei 74 % der Patienten erfolgte. Die Planungs-Constraints von $D_{\max-cum} \leq 95$ Gy und $D_{1cc-cum} < 90$ Gy wurden in jeweils 22 von 23 (96 %) Fällen erreicht.

Es wurden keine zusätzlichen, über den Ausgangswert vor der zweiten Bestrahlung hinausgehenden, Akut- oder Spättoxizitäten \geq Grad 3 beobachtet (siehe Abbildungen 7 und 8). Zusätzliche Akuttoxizitäten Grad 1 und Grad 2 wurden bei 68 % und 23 % der Patienten festgestellt, zusätzliche Spättoxizitäten Grad 1 und Grad 2 bei 32 % und 18 %. Es wurde kein signifikanter Unterschied für irgendeine Toxizität zwischen den Gruppen festgestellt, die mit einer pelvinen bzw. einer paraaortalen ENRT behandelt wurden. Außerdem bestand keine Korrelation zwischen geschätzter kumulativer Dosis und zusätzlichen Akut- oder Spättoxizitäten.

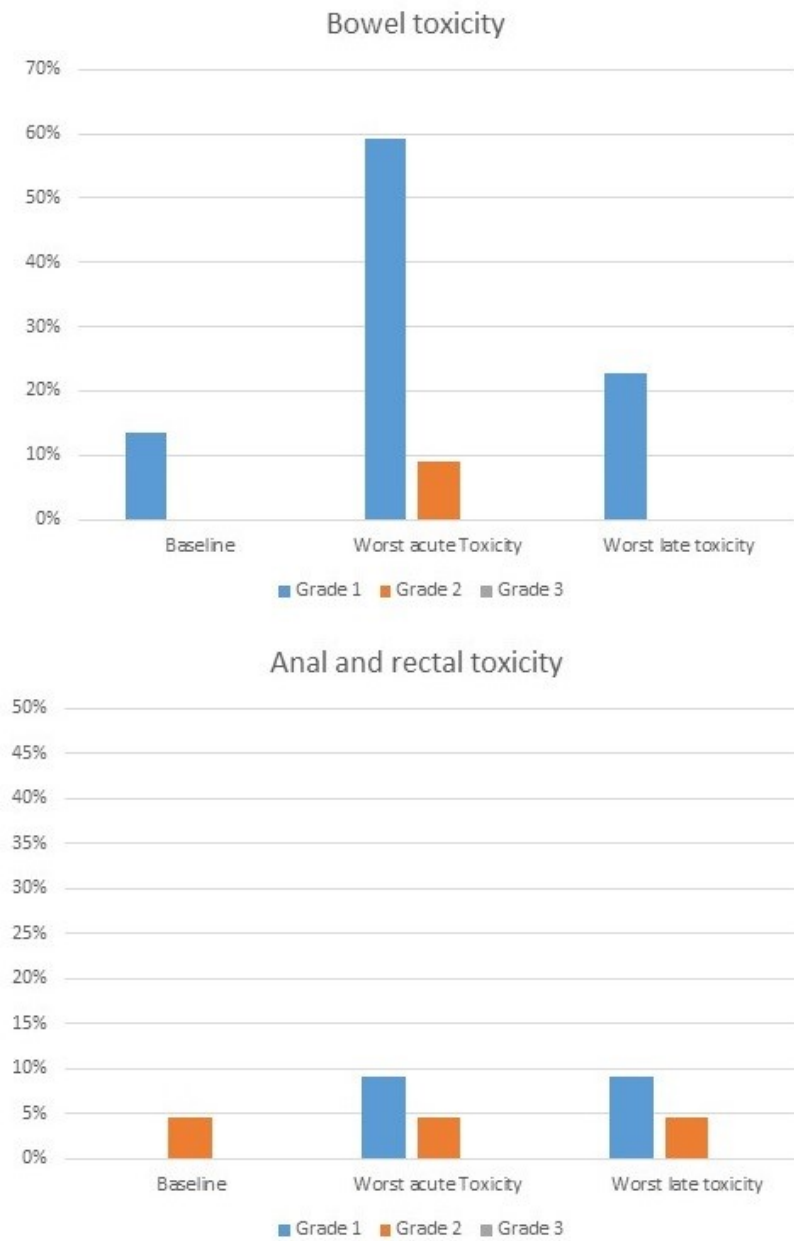


Abbildung 7: Darstellung der Nebenwirkungen der Bestrahlung mit Feldanschluss: Ausgangslage, Akut- und Spättoxizität für gastrointestinale Nebenwirkungen

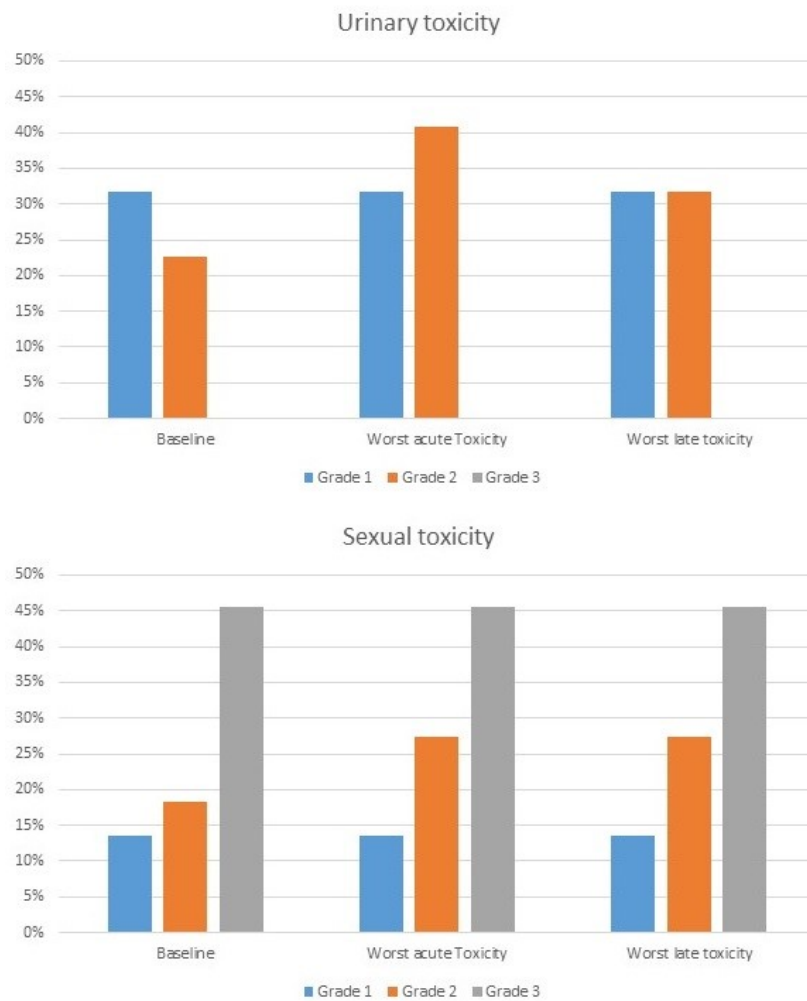


Abbildung 8: Darstellung der Nebenwirkungen der Bestrahlung mit Feldanschluss: Ausgangslage, Akut- und Spättoxizität für urogenitale Nebenwirkungen und Erektionsstörungen

Die Ergebnisse sind vergleichbar mit den Toxizitätsdaten aus der prospektiven Studie Oligopelvis GETUG P07, die ebenfalls eine pelvine ENRT bei 35 Patienten nach vorheriger Bestrahlung der Prostata oder der Prostataloge untersuchte (Supiot et al. 2021; Vaugier et al. 2019). Dort wurden jedoch zwei Fälle einer neu aufgetretenen Inkontinenz Grad 3 berichtet. Die Unterschiede könnten auf unterschiedliche Planungsstrategien und Dosisconstraints zurückzuführen sein, allerdings wurden diese für die Oligopelvis-Studie bislang nicht publiziert.

Zusammenfassend zeigte diese Studie, dass mit dem von uns verwendeten Planungs-Ansatz eine nahtlose Salvage-Bestrahlung mittels ENRT nach vorheriger Radiotherapie bei Prostata-Patienten mit Lymphknotenrezidiv ohne ausgeprägte zusätzliche Toxizität durchführbar ist. Das ist insbesondere vor dem Hintergrund relevant, dass einige Studien den Nutzen einer

prophylaktischen pelvinen Bestrahlung und einer Ausdehnung der Bestrahlungsfelder sowohl im definitiven als auch im Salvage-Behandlungssetting nahelegen (Liskamp et al. 2020; Murthy et al. 2021; Pollack et al. 2022; Spratt et al. 2017). Dieses Vorgehen mag zwar bei einigen Hochrisikopatienten lokoregionäre Rezidive verringern, ein Teil der Patienten würde aber bei einem breiten Einsatz dieser Konzepte übertherapiert. Deswegen könnte auf Grundlage einer akkuraten PSMA-PET/CT-Bildgebung und der in unserer Studie gezeigten sicheren Verabreichung einer Salvage-ENRT nach Vorbestrahlung ein Konzept der "Strahlentherapie on demand" eine Option für einen individuelleren Ansatz darstellen, bei dem die initialen Behandlungsfelder auf der Grundlage der bildgebenden Befunde maßgeschneidert werden und nur bei Auftreten eines lokoregionären Rezidives nachbestrahlt würde. Allerdings ist das nur eine Hypothese, der durch eine breiter angelegte Untersuchung nachgegangen werden sollte. Dennoch kann diese Studie nützliche Hinweise für Ärzte liefern, die ähnliche Fälle behandeln, und kann als Grundlage für weitere Untersuchungen dienen.

3. Die PSMA-PET/CT-geführte Bestrahlung des oligometastasierten Prostatakarzinoms

Rogowski, P., Roach, M., Schmidt-Hegemann, N. S., Trapp, C., von Bestenbostel, R., Shi, R., Buchner, A., Stief, C., Belka, C., & Li, M. (2021). Radiotherapy of oligometastatic prostate cancer: a systematic review. *Radiation Oncology*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01776-8> [IF 3.481]

Rogowski, P., Trapp, C., von Bestenbostel, R., Schmidt-Hegemann, N. S., Shi, R., Ilhan, H., Kretschmer, A., Stief, C., Ganswindt, U., Belka, C., & Li, M. (2021). Outcomes of metastasis-directed therapy of bone oligometastatic prostate cancer. *Radiation Oncology*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01849-8> [IF 3.481]

Rogowski, P., Trapp C, von Bestenbostel R, Konnerth D, Marschner S, Schmidt Hegemann NS, Belka C, Li M. Radiotherapy in oligometastatic prostate cancer-a pattern of care survey among members of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO). *Strahlenther Onkol.* 2022 Apr 1. doi: 10.1007/s00066-022-01925-2 [IF 3.621]

Sheikh GT, Trapp C, Schmidt-Hegemann NS, Buchner A, Stief CG, Unterrainer M, Kunz WG, Cyran CC, Grawe F, Delker A, Zacherl MJ, Holzgreve A, Unterrainer LM, Brendel M, Belka C, Li M, **Rogowski P.** (2024) PSMA-PET/CT response after metastasis-directed radiotherapy of bone oligometastases in prostate cancer. *EJNMMI Res.* In print. doi: 10.1186/s41824-024-00212-w

* These authors contributed equally to this work

Bereits 1995 wurde von Hellman und Weichselbaum ein Zwischenstadium zwischen lokalisierter und systemischer Erkrankung postuliert und der Term „Oligometastasierung“ eingeführt (Hellman and Weichselbaum 1995). Durch eine sensitivere PSA-Diagnostik und zunehmende Verwendung der PSMA-PET/CT wird auch das metastasierte Prostatakarzinom häufiger zu einem Zeitpunkt diagnostiziert, bei dem nur eine begrenzte Zahl an Metastasen vorliegt. Die exakte Definition des oligometastatischen Prostatakarzinoms (OMPC) variiert in der Literatur und richtet sich häufig nach der Zahl der Metastasen; üblicherweise werden 1-5 Metastasen als Grenzwert verwendet. In den letzten Jahren ist evidenter geworden, dass strahlentherapeutische Verfahren in dieser speziellen Situation sinnvoll eingesetzt werden können. Dabei wird eine auf den Primarius gerichtete Therapie (englisch: primary-directed therapy; PDT) von einer auf die Metastasen gerichteten Therapie (englisch: metastasis-directed therapy; MDT) unterschieden.

In der randomisierten Phase III-Studie STAMPEDE verlängerte eine PDT zusätzlich zur Standard-Systemtherapie bei Patienten mit neudiagnostiziertem OMPC und einer begrenzten Anzahl von Metastasen das Gesamtüberleben nach 3 Jahren von 73 % auf 81 % (Parker et al. 2018a). Die

Toxizität der Behandlung unterschied sich nicht zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dementsprechend empfehlen aktuelle nationale und internationale Leitlinien die PDT für Patienten mit neu diagnostiziertem OMPC zusätzlich zur systemischen Behandlung (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) 2021; Mottet et al. 2021).

Für den Einsatz einer MDT beim OMPC liegt bisher keine Evidenz aus Phase III-Studien vor. Allerdings zeigen mehrere Phase II-Studien einen Benefit: Palma und Kollegen berichteten einen Überlebensvorteil für die SBRT von Oligometastasen zusätzlich zur Standard-Systemtherapie (Palma et al. 2020). Obwohl in dieser Studie Patienten mit Oligometastasen unterschiedlicher Entitäten eingeschlossen wurden, hatten 27 % ein OMPC. Die kürzlich publizierte EXTEND-Studie zeigte zudem ein verbessertes progressionsfreies Überleben durch die Hinzunahme einer MDT zur ADT (Tang et al. 2023). In der ORIOLE-Studie verbesserte eine MDT bei Patienten mit OMPC außerdem das BRFS und verlängerte das DMFS in einer Subgruppe, in der alle PSMA-PET/CT-positiven Läsionen mittels SBRT behandelt wurden (Phillips et al. 2020b). Und in der STOMP-Studie verlängerte eine MDT bei Patienten mit einem oligometastatischen Rezidiv nach Primärtherapie außerdem signifikant die Zeit bis zur Einleitung der Systemtherapie (Ost et al. 2017a). Weitere Daten aus vornehmlich retrospektiven Fallserien belegen hohe lokale Kontrollraten und einen kleinen, aber relevanten Anteil an Patienten ohne weitere Krankheitsprogression nach 2 Jahren. Dies gilt sowohl für Patienten mit hormonsensitiver als auch für solche mit kastrationsresistenter Prostatakreberkrankungen. Bezüglich einer MDT heißt es in der aktuellen deutschen Leitlinie, dass die MDT im Hinblick auf onkologische Ergebnisse nicht ausreichend evidenzbasiert ist, jedoch zur Verzögerung der ADT und der Tumorprogression eingesetzt werden kann. Die europäische Leitlinie empfiehlt eine MDT bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom nur im Rahmen klinischer Studien oder gut konzipierter prospektiver Kohortenstudien.

Trotz dieser Leitlinien-Empfehlungen zur PDT und MDT sind bislang viele wichtige Fragen bei der Behandlung des OMPC ungeklärt. Dazu zählen die Rolle bildgebender Verfahren, die Bedeutung des Metastasierungsmusters (Lymphknotenfernmastasen, Knochenmetastasen bzw. Metastasen in viszerale Organen), die optimale Kombination mit systemischen Therapien, die optimale Fraktionierung der Bestrahlung und die optimale Feldgröße. Es gibt auch zunehmend

Hinweise darauf, dass verschiedene Unterkategorien der Oligometastasierung unterschieden werden sollten (Deek et al. 2021; Guckenberger et al. 2020a; Lievens et al. 2020).

3.1 Umfrage zur Behandlungspraxis bei oligometastasiertem Prostatakarzinom unter Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie

Mit dem Ziel, die aktuelle Behandlungspraxis unter deutschsprachigen Strahlentherapeuten bei Patienten mit OMPC zu untersuchen, führten wir eine Online-Umfrage unter den DEGRO-Mitgliedern durch. Die anonyme Umfrage enthielt 6 Fragen zu den Merkmalen der Befragten und der Institution (Tabelle 1) und 14 spezifische Fragen zur Strahlentherapiepraxis beim OMPC (Tabelle 2). Die Teilnehmer wurden gebeten, die passendste Antwort aus einer Mehrfachauswahl auszuwählen, wobei in einigen Fällen mehrere Antworten möglich waren. Der Fragebogen wurde per E-Mail an 1361 Radioonkologen verschickt und 204-mal beantwortet, was einer Antwortrate von 15 % entspricht. Weil der Fragebogen es zuließ, einzelne oder mehrere Fragen zu überspringen, ohne sie zu beantworten, wurden für die Auswertung nur diejenigen Fragebögen berücksichtigt, bei denen mindestens 50 % der Fragen beantwortet wurden (n=167, 81 %). Die Ergebnisse sind im Folgenden in tabellarischer Form aufgeführt.

Tabelle 1: Charakteristika der Befragten und der jeweiligen Institution

Wie lange sind Sie schon als Radioonkologin / Radioonkologe tätig?	
Weniger als 5 Jahre	7.2 %
5 – 10 Jahre	12.0 %
Mehr als 10 Jahre	80.8 %
In welcher Art von Einrichtung arbeiten Sie derzeit?	
Universitätsklinikum	22.2 %
Allgemeinkrankenhaus	21.6 %
Praxis / MVZ	56.3 %
Würden Sie sagen, dass Sie spezielle Expertise in der Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom haben?	
Ja	77.8 %
Nein	12.6 %
Keine Antwort	9.6 %
Wird die Therapieindikation der bei Ihnen behandelten Prostatakarzinompatienten in der Regel in einem uroonkologischen Tumorboard gestellt?	
Ja	79.6 %
Nein	20.4 %
Wie viele Patienten mit OMPC werden jährlich in Ihrer Einrichtung behandelt?	
<10	28.1 %
10-30	57.5 %

> 30	13.8 %
Keine Antwort	0.6 %
Wie viele Patienten mit OMPC werden in Ihrer Einrichtung jährlich mit <u>PDT</u> behandelt?	
<10	43.7 %
10-30	42.5 %
> 30	12.6 %
Keine Antwort	1.2 %
Wie viele Patienten mit OMPC werden in Ihrer Einrichtung jährlich mit <u>MDT</u> Radiotherapie behandelt?	
<10	29.9 %
10-30	52.1 %
> 30	16.8 %
Keine Antwort	1.2 %

Tabelle 2: Fragen und Antworten zur Behandlungspraxis beim OMPC

Wie wird Oligometastasierung in Ihrer Einrichtung definiert?	
1 metastatische Läsion	1.8 %
≤ 2 metastatische Läsionen	3.6 %
≤ 3 metastatische Läsionen	34.1 %
≤ 4 metastatische Läsionen	4.8 %
≤ 5 metastatische Läsionen	28.1 %
Wenn die Möglichkeit besteht, alle Läsionen sicher mit kurativ intendierter (Radio-) Therapie zu behandeln.	25.7 %
Ich glaube nicht, dass Oligometastasierung als eigenes Stadium zwischen lokalisierter und metastasierter Erkrankung existiert.	1.2 %
Keine Antwort	0.6 %
Welche bildgebende Verfahren halten Sie für erforderlich, um eine Oligometastasierung beim Prostatakarzinom zu diagnostizieren (Mehrfachauswahl möglich)?	
Cholin- oder PSMA-PET/CT	97.0 %
CT des Thorax und Abdomen	29.9 %
Skelettszintigraphie	29.3 %
MRT des Abdomens und Beckens	28.1 %
Ganzkörper-MRT	4.8 %
Welche der folgenden Aussagen entspricht am ehesten Ihrer Meinung zur Systemtherapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom?	
Eine Systemtherapie ist beim metastasierten Prostatakarzinom stets zu empfehlen.	37.1 %
Die Radiotherapie sollte darauf abzielen, die Systemtherapie aufzuschieben.	62.9 %
Welche Behandlung würden Sie bei einem fitten Patienten mit <u>synchroner</u> Oligometastasierung und unbehandeltem Primärtumor empfehlen?	
Nur Systemtherapie	0 %
Nur auf den Primarius gerichtete Radiotherapie (PDT)	1.2 %
PDT + Systemtherapie	3.0 %

Nur metastasengerichtete Radiotherapie (MDT)	0.6 %
MDT + Systemtherapie	2.4 %
PDT + MDT	29.3 %
PDT + MDT + Systemtherapie	63.5 %
Welche Fraktionierung würden Sie für die Behandlung des Primärtumors wählen?	
Normofraktionierung	57.5 %
Hypofraktionierung	37.7 %
Stereotaktische Körperbestrahlung (SBRT)	4.8 %
Unterscheidet sich Ihrer Meinung nach die Indikation zur metastasengerichteten Radiotherapie (MDT) beim oligometastasierten Prostatakarzinom je nachdem, ob es sich um Lymphknotenfernmastasen oder um Knochenmetastasen handelt?	
Ja	58.7 %
Nein	41.3 %
Welche Behandlung würden Sie bei einem fitten Patienten mit oligometastatischem Rezidiv mit Knochenmetastasen empfehlen?	
Nur Systemtherapie	1.2 %
Nur metastasengerichtete Radiotherapie (MDT)	44.9 %
MDT + Systemtherapie	53.9 %
Welche Fraktionierung würden Sie für die MDT bei Knochenmetastasen bevorzugen?	
< 3 Fraktionen	4.2 %
3 - 5 Fraktionen	29.9 %
> 5 Fraktionen	65.9 %
Welche Behandlung würden Sie bei einem fitten Patienten mit oligometastatischem Rezidiv mit Lymphknotenfernmastasen (M1a) empfehlen?	
Nur Systemtherapie	1.2 %
Nur metastasengerichtete Radiotherapie (MDT)	37.7 %
MDT + Systemtherapie	60.5 %
Keine Antwort	0.6 %
Welche Fraktionierung würden Sie für die MDT bei Lymphknotenfernmastasen (M1a) bevorzugen?	
Normofraktionierung	49.1 %
Hypofraktionierung	26.9 %
Stereotaktische Körperbestrahlung (SBRT)	24.0 %
Welche Feldgröße würden Sie für die MDT bei Lymphknotenfernmastasen (M1a) bevorzugen?	
Fokale Bestrahlung des betroffenen Lymphknotens (involved node radiotherapy)	33.5 %
Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregion (involved field radiotherapy)	22.8 %
Bestrahlung der betroffenen und der angrenzenden Lymphknotenregionen (elective nodal radiotherapy)	29.9 %
Zusätzlicher Einschluss des gesamten pelvinen Lymphabflussgebiets (whole-pelvic radiotherapy)	13.2 %
Keine Antwort	0.6 %
Machen Sie bei der MDT einen Unterschied in der Behandlung von synchroner und metachroner Oligometastasierung?	
Ja	43.1 %
Nein	56.3 %
Keine Antwort	0.6 %

Welche der genannten Kriterien halten Sie für relevant für die Entscheidung für oder gegen eine Radiotherapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom (Mehrfachauswahl möglich)?	
Alter	61.7 %
Anzahl der Metastasen	98.8 %
Gleason Score	45.5 %
initialer PSA-Wert	25.1 %
PSA-Wert vor Radiotherapie	38.3 %
PSA-Verdopplungszeit	61.1 %
Hormonsensitivität / Kastrationrefraktärität	57.5 %

Die Teilnehmer waren überwiegend erfahrene Strahlentherapeuten und zu 56 % in Praxen oder Medizinischen Versorgungszentren und zu jeweils 22 % in Universitätskliniken und nicht akademischen Krankenhäusern tätig. Die Mehrheit der Befragten gab an, jährlich weniger als 10 Patienten mit PDT (44 %) und 10–30 Patienten mit MDT (52 %) zu behandeln.

Fast alle Befragten (97 %) hielten ein Staging mit PSMA-PET/CT für notwendig zur Diagnose des OMPC. Am häufigsten wurde die Anzahl der Metastasen als Kriterium zur Definition eines OMPC genannt (≤ 3 Metastasen: 34 %; ≤ 5 Metastasen: 28 %). Sechszwanzig Prozent der Befragten definierten außerdem einen Zustand als OMPC, bei dem alle Läsionen sicher mit einer kurativen Therapie behandelt werden können. Dieses Vorgehen könnte ein vernünftiger Ansatz sein, solange es weder eine präzise numerische Definition noch molekulare Marker für das OMPC gibt.

Da eine ADT mit erheblichen Nebenwirkungen und einer Verschlechterung der Lebensqualität verbunden sein kann, wird eine MDT bisweilen verwendet, um die Einleitung einer Systemtherapie aufzuschieben. Von einigen Autoren wurde das „Androgenentzugstherapie-freie Überleben“ (englisch: androgen deprivation therapy-free survival) als neuer Endpunkt eingeführt, und die randomisierte Phase II-Studie STOMP zeigte ein verlängertes Intervall für diesen Endpunkt im Vergleich zur Überwachung (21 Monate versus 13 Monate) (Ost et al. 2017a). Dem muss entgegengestellt werden, dass es eine klare Evidenz für ein verbessertes Gesamtüberleben durch eine Systemtherapie bei metastasierter Erkrankung gibt (Armstrong et al. 2022, 2023; Chi et al. 2019; Davis et al. 2019; Fizazi et al. 2017; James et al. 2016; Smith et al. 2022). Dementsprechend waren die Meinungen zu einer systemischen Therapie beim OMPC uneinheitlich: 63 % der Befragten waren der Meinung, dass die Strahlentherapie darauf abzielen sollte, die systemische Therapie bei OMPC hinauszuzögern, während 37 % die systemische Therapie immer für notwendig bei metastatischen Erkrankungen hielten. Dennoch empfahlen die meisten Befragten eine PDT plus MDT und systemische Therapie für einen geeigneten Patienten

mit synchroner Oligometastasierung und unbehandeltem Primärtumor (64 %). Eine PDT mit oder ohne MDT und/oder systemischer Therapie wurde in diesem Fall von 97 % der Befragten empfohlen. Keiner der Befragten entschied sich für eine ausschließlich systemische Therapie bei diesem Szenario.

Hinsichtlich des Dosiskonzeptes bei einer PDT entschieden sich 58 % der Befragten für eine Normfraktionierung, 38 % für eine Hypofraktionierung und 5 % für eine ultrahypofraktionierte SBRT. Üblicherweise gelten Dosen zwischen 2,2 Gy und 4 Gy als hypofraktioniert und Dosen über 4 Gy als ultrahypofraktioniert. Die beste Evidenz gibt es für die beiden in der STAMPEDE-Studie angewandten Fraktionierungsschemata (55 Gy in 20 Fraktionen über 4 Wochen und 36 Gy in 6 Fraktionen über 6 Wochen) (Parker et al. 2018b). Interessanterweise zeigte eine geplante Subgruppenanalyse der Studie eine unterschiedliche Wirksamkeit der beiden Schemata: Das tägliche Behandlungsschema führte zu einem deutlichen Vorteil im rezidivfreien Überleben, während der Effekt beim wöchentlichen Schema nicht signifikant war. Bei der Planung der STAMPEDE-Studie wurden allerdings aufgrund der metastasierten Situation der Patienten bewusst weniger aggressive Fraktionierungen gewählt verglichen mit definitiven Bestrahlungskonzepten nicht-metastasierter Patienten. Es ist daher möglich, dass eine höher dosierte Strahlentherapie, sei es normofraktioniert, hypofraktioniert oder ultrahypofraktioniert, die onkologischen Ergebnisse weiter verbessern würde.

Bezüglich der Indikation für MDT unterschieden die meisten Befragten nicht zwischen synchroner und metachroner oligometastatischer Erkrankung (56 %), machten aber einen Unterschied zwischen Lymphknotenfernmastasen und Knochenmetastasen (59 %). Letzteres deckt sich mit mehreren Studien, die auf eine schlechtere Prognose von Prostatakarzinompatienten mit Knochenmetastasen im Vergleich zu solchen mit Lymphknotenmetastasen hinweisen (Guo et al. 2019; Halabi et al. 2016; Liu et al. 2020). Obwohl es bisher keine Evidenz aus Phase III-Studien gibt, empfahlen fast 99 % der Befragten eine MDT in beiden Szenarien. Eine Kombination mit einer systemischen Therapie hielten die Befragten im Falle von Lymphknotenmetastasen häufiger für sinnvoll als bei Knochenmetastasen (61 versus 54 %). Eine alleinige systemische Therapie wurde nur von 1 % empfohlen.

Die meisten Befragten würden ein Fraktionierungsschema mit > 5 Fraktionen für eine MDT bei Knochenmetastasen wählen (66 %). Im Rahmen einer MDT bei Lymphknotenfernmastasen

würden 49 % der Befragten eine normofraktionierte Strahlentherapie, 27 % eine hypofraktionierte Strahlentherapie und 24 % eine SBRT anbieten. Hinsichtlich der Feldgröße bei einer MDT von Lymphknotenfernmastasen empfahlen die meisten Befragten eine fokale Strahlentherapie ausschließlich der befallenen Lymphknoten (englisch: involved node radiotherapy; INRT; 34 %), gefolgt von einer ENRT (30 %), einer Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregion (in Anlehnung an die Feldgrößen bei der Bestrahlung von Lymphomen englisch involved-field radiotherapy genannt; IFRT; 23 %) und der zusätzlichen Einbeziehung des gesamten Beckenlymphabflussgebiets (13 %). Diese uneinheitlichen Antworten spiegeln die Kontroverse wider, die es zu dieser Frage gibt. Wie bereits im Abschnitt 3.2. diskutiert, scheint eine fokale, auf einzelnen Lymphknoten gerichtete Bestrahlung einer ENRT in Bezug auf die lokoregionäre Kontrolle unterlegen, bezüglich der Toxizität aber überlegen zu sein. (Achard et al. 2020; De Bleser et al. 2019; Lépinoy et al. 2018).

Die Parameter, die von den Befragten als relevant für die Entscheidung zur Strahlentherapie beim OMPC angesehen wurden, waren die Anzahl der Metastasen (99 %), das Alter des Patienten (62 %), die PSA-Verdopplungszeit (61 %) und die Hormonsensibilität der Erkrankung (58 %). Der Gleason-Score (46 %), der PSA-Wert vor der Strahlentherapie (39 %) und der initiale PSA-Wert (25 %) wurden als weniger wichtig angesehen.

Zusammenfassend liefert diese Umfrage Daten zur realen Behandlungspraxis des OMPC unter deutschen Radioonkologen und zeigt, dass eine Strahlentherapie zur PDT und MDT routinemäßig unter den Befragten verwendet wird, die 12 % aller deutschsprachigen Radioonkologen repräsentieren. Die Kombination mit einer systemischen Therapie, die Fraktionierungsschemata und die Feldgrößen werden unterschiedlich gehandhabt und bleiben Gegenstand weiterer Forschung.

3.2 Ergebnisse einer auf ossäre Metastasen gerichteten Strahlentherapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom

Die Knochen sind mit Abstand die häufigste Lokalisation einer Fernmetastasierung beim Prostatakarzinom (Gandaglia et al. 2014). Wie im vorigen Abschnitt bereits diskutiert, haben Prostatakarzinompatienten mit Knochenmetastasen zudem eine schlechtere Prognose als Patienten mit Lymphknotenmetastasen. In den prospektiven Studien zur MDT bei oligometastasierten Patienten waren meist aber gemischte Patientenkollektive mit nodalen,

ossären und viszeralen Metastasen eingeschlossen worden (Ost et al. 2017a; Palma et al. 2020; Phillips et al. 2020b; Tang et al. 2023). Wir untersuchten daher speziell die Anwendung einer MDT für ossäre Metastasen bei Patienten mit OMPC. Weil die progressionsfreie Zeit nach einer Metastasen-gerichtete Therapie zwischen den einzelnen Patienten teilweise stark variiert, sollten außerdem prognostische und prädiktive Faktoren mit Fokus auf unterschiedliche Subklassen der oligometastatischen Erkrankung nach der gemeinsamen Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Radioonkologie (englisch: European Society for Radiotherapy and Oncology; ESTRO) und der Europäischen Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs (englisch: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC) identifiziert werden (Guckenberger et al. 2020b).

Die klinischen Daten von 80 oligometastasierten Patienten mit insgesamt 115 behandelten Knochenläsionen, die zwischen 2011 und 2019 eine MDT erhielten, wurden retrospektiv ausgewertet. Hormonsensitive (78 %) und kastrationsresistente (22 %) Patienten mit ≤ 5 Knochenmetastasen (median eine Knochenmetastase) wurden eingeschlossen. Bei den meisten Patienten (91 %) wurde eine prätherapeutische Staging-Untersuchung mittels PSMA-PET/CT durchgeführt; die häufigsten Lokalisationen der Knochenmetastasen waren der knöcherne Thorax (45 %), das Becken (39 %) und die Wirbelsäule (10 %). Zum Zeitpunkt der MDT hatten 31 % der Patienten eine de-novo synchrone Oligometastasierung, 46 % hatten ein metachrones Oligorezidiv nach Primärbehandlung und 23 % hatten entweder eine oligoprogrediente, eine wiederholte oligometastatische oder eine induzierte oligometastatische Erkrankung gemäß der von ESTRO und EORTC empfohlenen Klassifikation. Die MDT wurde mittels konventionell fraktionierter Technik oder mittels SBRT durchgeführt. Die häufigsten Fraktionierungs-Schemata waren 40 Gy in zehn Fraktionen (56 %) und 30 Gy in fünf Fraktionen (21 %). Die verwendete mediane biologisch effektive Dosis unter Annahme eines α/β -Werts von 3 (BED_3) betrug 93,3 Gy (Range: 75,8 Gy - 95,3 Gy). Eine konkomitante ADT wurde in 69 % der Fälle verabreicht.

Bei der ersten Nachsorgeuntersuchung war der PSA-Wert bei 80 % der Patienten stabil oder rückläufig. Bei den 25 Patienten ohne konkomitante ADT betrug der Anteil immerhin noch 56 %. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten betrug das mediane biochemisch progressionsfreie Überleben 17 Monate und das mediane klinisch progressionsfreie Überleben 22 Monate. Bei den Patienten, die initial einen stabilen oder rückläufigen PSA-Wert aufwiesen, betrug das mediane biochemische und klinische progressionsfreie Überleben 30 bzw. 35 Monate.

Die lokale Kontrollrate nach 2 Jahren betrug 98 % und liegt damit im oberen Bereich der Ergebnisse vergleichbarer Studien, bei denen die lokale Kontrolle 75 % bis 100 % betrug (Fanetti et al. 2018; Habl et al. 2017; Nguyen et al. 2019; Patel et al. 2019; Wu et al. 2016). Bemerkenswert ist dies, weil im Vergleich zu den Bestrahlungsschemata anderer Studien eine relativ niedrige BED₃ mit median 93,3 Gy (Bereich 75,8-95,3 Gy) verwendet wurde. Ost et al. fanden eine verbesserte lokale Kontrolle der MDT bei einer BED₃ > 100 Gy und Hurmuz und Kollegen berichteten über ein verbessertes progressionsfreies Überleben bei BED₃ > 108 Gy (Hurmuz et al. 2020; Ost et al. 2016). In unserer Studie wurde kein Einfluss der Dosis auf das biochemische oder klinische progressionsfreie Überleben festgestellt.

Allerdings waren in der multivariaten Analyse ein Alter <70 Jahren und eine konkomitante ADT mit einem besseren biochemisch und klinisch progressionsfreiem Überleben assoziiert. Zudem waren sowohl die Kategorie der Oligometastasierung als auch die Hormonsensitivität in der univariaten Analyse prognostisch für das klinische progressionsfreie Überleben (siehe Abbildung 9). Von 45 Patienten mit biochemischem Rezidiv nach stattgehabter MDT wiesen 19 Patienten (42 %) eine wiederholte oligometastatische Erkrankung auf, 14 Patienten (31 %) erhielten eine zweite MDT. Es traten keine Nebenwirkung ≥ Grad 3 auf.

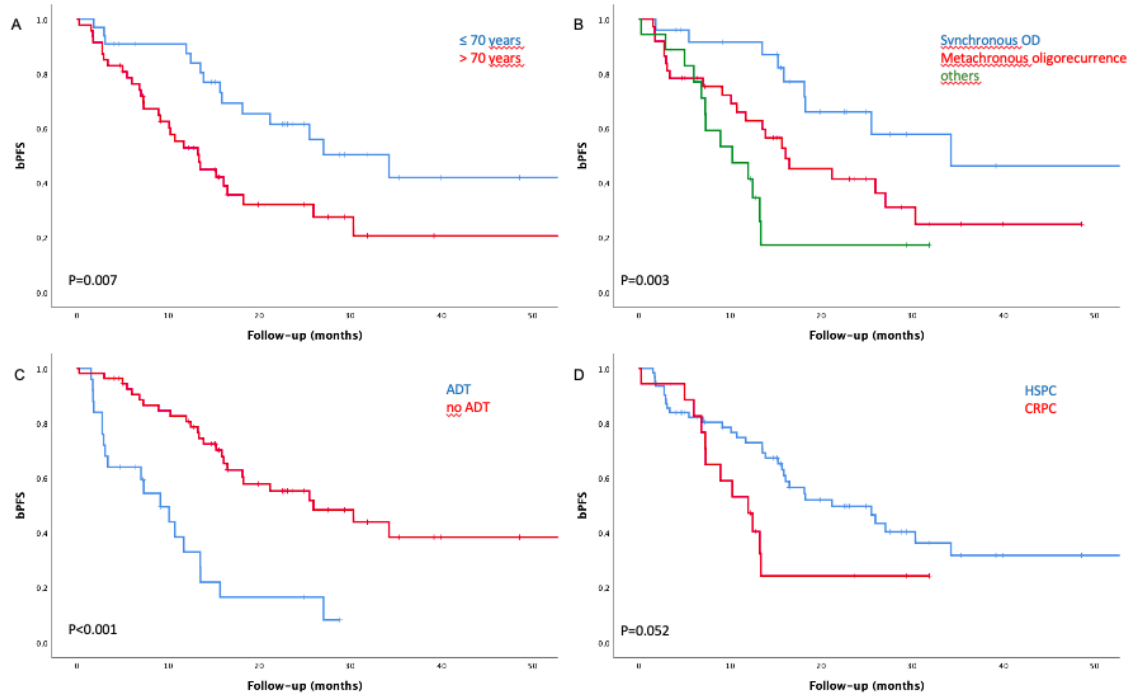


Abbildung 9: biochemisch progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von A) Alter, B) Kategorie der Oligometastasierung, C) konkomitanter ADT und D) Hormonsensitivität.

Bemerkenswerterweise hatten 20 % der Patienten trotz einer prätherapeutischen Staging-Bildgebung mit PSMA-PET/CT steigende PSA-Werte in der ersten Nachsorgeuntersuchung. Der Anteil bei Patienten ohne begleitende ADT war noch höher (44 %). Das legt den Schluss nahe, dass neben den behandelten klinischen Manifestationen bei einem relevanten Anteil eine subklinische und damit durch die MDT nicht behandelte Erkrankung vorlag. Zudem unterstreicht es die Bedeutung zusätzlicher Indikatoren, um Patienten mit okkulter polymetastatischer Erkrankung im Voraus von denen mit „echter“ oligometastatischer Erkrankung zu unterscheiden. Diese Beobachtung ist außerdem vor dem Hintergrund der Diskussion um eine konkomitante ADT bei oligometastasierten Patienten interessant:

Wie im vorherigen Abschnitt 4.3. bereits erwähnt wird eine MDT beim OMPC bisweilen angewandt um die Einleitung einer Systemtherapie aufzuschieben, andererseits belegen mehrere Phase III-Studien ein verbessertes Gesamtüberleben durch eine Systemtherapie beim metastasierten Prostatakarzinom. In unserer Serie war die begleitende ADT in der multivariaten Analyse nicht nur ein Prädiktor für ein besseres biochemisches, sondern auch für ein besseres klinisches progressionsfreies Überleben. Da eine subklinische Erkrankung bei einem signifikanten Anteil der oligometastatischen Patienten auch mit der PSMA-PET/CT übersehen wird, scheint

eine begleitende ADT zur langfristigen Tumorkontrolle beizutragen. Ein Verzicht auf die Systemtherapie hingegen könnte mit einem geringeren Überleben verbunden sein, während die Nebenwirkungen nur vorübergehend verzögert werden. Dieser Punkt sollte im Rahmen einer informierten Entscheidungsfindung mit den Patienten berücksichtigt und diskutiert werden.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass eine MDT für ossäre Oligometastasen gut verträglich ist und eine hohe lokale Kontrollrate bietet. Zudem waren zwei Jahre nach der Behandlung mehr als ein Drittel der Patienten progressionsfrei, was im Bereich der Raten nach einer MDT von Lymphknotenmetastasen liegt. Eine konkomitante ADT und das Alter konnten als prognostische Faktoren festgestellt werden. Auch wenn ein Einfluss der Hormonsensitivität und der Kategorie der oligometastasierten Erkrankung auf das progressionsfreie Überleben in der multivariaten Analyse nicht signifikant nachweisbar war, unterstreichen die großen numerischen Unterschiede im onkologischen Outcome zwischen den Gruppen dennoch die Notwendigkeit einer feineren Differenzierung von Patienten mit ossären Oligometastasen, um diejenigen zu identifizieren, die am meisten von einer auf die Metastasen gerichteten Strahlentherapie profitieren.

3.3 Auswertung des PSMA-PET/CT-Ansprechens nach Metastasen-gerichteter Strahlentherapie von Knochenmetastasen bei oligometastasiertem Prostatakarzinom

Knochenmetastasen eines Prostatakarzinoms sind häufig osteoblastisch (Reddington et al. 2016). Die morphologische Beurteilung des Therapieansprechens nach MDT von Knochenmetastasen im CT ist daher auf Läsionsbasis schwierig, weil Hypersklerose und tumorbedingte Deformitäten häufig auch nach der Therapie fortbestehen (Oprea-Lager et al. 2021). Die häufig verwendete Leitlinie zur Beurteilung des Therapieansprechens „Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1“ betrachtet sogar Knochenläsionen ohne signifikanten Weichteilanteil als nicht messbar (Eisenhauer et al. 2009). Die PSMA-PET/CT bietet hingegen durch die Messung der PSMA-Expression die Möglichkeit zu einer semiquantitativen Beurteilung. Ziel einer weiteren Studie war es daher, das Ansprechen von Knochenmetastasen nach MDT auf der Grundlage wiederholter PSMA-PET/CT-Untersuchungen vor und nach einer Bestrahlung zu untersuchen.

Aus der in Abschnitt 4.1 beschriebenen Kohorte wurden 32 Patienten identifiziert, bei denen wiederholte PSMA-PET/CT-Bildgebungen vor und nach der MDT von Knochenmetastasen vorlagen. Der Grund für die posttherapeutische Bildgebung war in allen Fällen ein nicht abfallender oder wieder steigender PSA-Wert. Das mediane Intervall zwischen der ersten und der

zweiten PSMA-PET/CT-Untersuchung betrug 13 Monate und die medianen Serum-PSA-Werte zum Zeitpunkt der prä- und post-radiotherapeutischen PSMA-PET/CT betragen 1,03 ng/ml bzw. 1,05 ng/ml. Als PET/CT-Liganden wurden ⁶⁸Ga-PSMA und ¹⁸F-PSMA prätherapeutisch in 28 % bzw. 72 % der Fälle und posttherapeutisch in 6 % bzw. 94 % der Fälle verwendet. Die Mehrheit der Patienten (63 %) präsentierte sich mit einer einzelnen Knochenmetastase in der ersten PSMA-PET/CT. Insgesamt wurden 49 Knochenläsionen mit einer medianen BED₃ ($\alpha/\beta = 3$) von 93,3 Gy behandelt. Elf Patienten (34 %) erhielten eine begleitende ADT.

Die Ansprechrate der Läsionen auf die Strahlentherapie wurden einerseits anhand des maximalen Standardaufnahmewerts (englisch: maximum standard uptake value; SUVmax) der behandelten Läsionen in den PSMA-PET/CT-Scans vor und nach der Strahlentherapie beurteilt. Absolute und prozentuale Veränderungen des SUVmax der bestrahlten Läsionen wurden berechnet. Basierend auf internationalen Leitlinien zur Beurteilung des Therapieansprechens bei Prostatakrebs wurde ein SUVmax-Anstieg von $\geq 30\%$ als Progress definiert, während ein SUVmax-Abfall oder ein Anstieg unter 30% als nicht-progrediente Erkrankung eingestuft wurde (Fanti et al. 2021; Fanti, Hadaschik, and Herrmann 2020).

Zum anderen wurde das Volumens der PSMA-positiven Läsion in den PSMA-PET/CT-Scans vor und nach der Strahlentherapie bestimmt. Die Volumenveränderungen wurden anhand der Bewertungskriterien für das Ansprechen beim PSMA-PET/CT Version 1.0 (englisch: response evaluation criteria in PSMA-PET/CT 1.0; RECIP 1.0) klassifiziert (Gafita et al. 2022), wobei ein Anstieg des Läsionsvolumens um $\geq 20\%$ einen Progress, ein Rückgang um $\geq 30\%$ eine Regression definierte und Werte dazwischen eine stabile Läsion kennzeichneten. Bestand bei der zweiten PSMA-PET/CT keine residuale PSMA-Aufnahme der Läsion über das Hintergrundniveau hinaus, erfolgte die Einstufung als komplettes Ansprechen.

Der mediane SUVmax betrug 5,2 vor der MDT und 1,9 nach der MDT-PET/CT. Die mediane absolute und relative Änderung des SUVmax betrug -3 und -60 %. Die medianen absoluten Änderungen des SUVmax bei Patienten mit und ohne begleitende ADT betragen -12,0 und -2,9 ($p = 0,001$). Anhand der Veränderungen des SUVmax wurden 47 von 49 Läsionen (96 %) als nicht-progredient eingestuft. Zwei Läsionen (4 %) zeigten nach MDT einen Anstieg des SUVmax von 54 % bzw. 30 % und wurden daher als progrediente Läsionen klassifiziert.

Das mediane PSMA-positive Läsionsvolumen betrug 0,66 cm³ im prä- und 0,0 cm³ im posttherapeutischen PET/CT. 40 von 49 Läsionen (82 %) zeigten kein Korrelat über das Hintergrundniveau hinaus und wurden als komplette Remission klassifiziert. Sieben Läsionen (14 %) wiesen eine partielle Remission mit Volumenabnahmen von -66 % bis -95 % auf. Zusammengenommen bestand bei 96% der Läsionen ein Therapieansprechen. Eine Läsion mit einer Abnahme von 16 % wurde als stabil eingestuft und eine weitere Läsion als progredient. Während RECIP zur Definition des PSMA-positive Tumolvolumen einen SUV-Grenzwert von 3 für ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT vorschlägt, wird ein SUV-Grenzwerts von 4 als am besten geeignet für ¹⁸F-PSMA-PET/CT vorgeschlagen (Mittlmeier et al. 2021). Bei Anwendung eines SUV-Grenzwerts von 4 in unserem Patientenkollektiv, zeigte sich bei 46 von 49 Läsionen (94 %) eine komplette Remission.

Das Intervall zwischen der prä- und posttherapeutischen PSMA-PET/CT in den beiden anhand des SUVmax-Wertes progredienten Fällen betrug weniger als sechs Monate. Das ist insofern relevant, als es Hinweise gibt, dass ein Intervall von sechs Monaten oder mehr erforderlich sein könnte, um die Wirksamkeit der Strahlentherapie in der PSMA-PET-Bildgebung vollständig einzuschätzen (Baumann et al. 2018). Tatsächlich zeigte einer der Patienten ein komplettes Ansprechen der behandelten Läsion in einer weiteren PSMA-PET/CT-Bildgebung 15 Monate nach Metastasen-gerichteter Therapie. Für den anderen Patienten mit Progress waren keine weiteren PSMA-PET/CT verfügbar. Im Gegensatz zu der Studie von Baumann et al. konnten wir allerdings keine signifikante Korrelation zwischen dem Zeitintervall und dem SUVmax-Ansprechen finden, wahrscheinlich aufgrund eines langen medianen Intervalls von 13 Monaten in unserer Studie (siehe Abbildung 10).

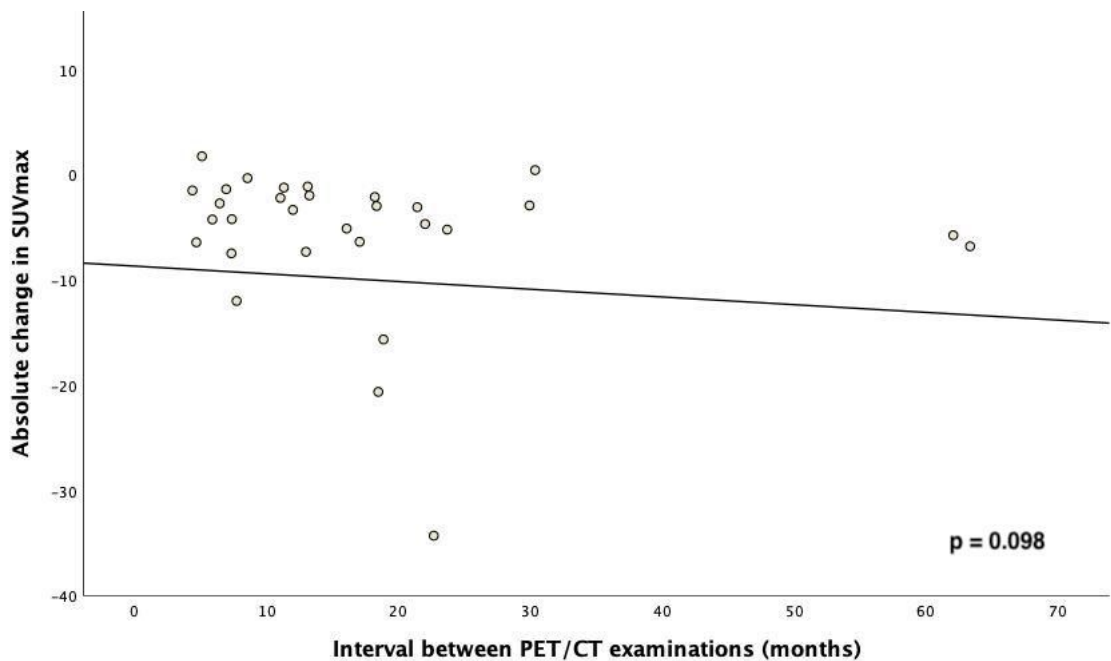


Abbildung 10: Korrelation zwischen absoluter Veränderung des SUVmax und dem Intervall zwischen den PET/CT-Untersuchungen ($r=0,282$, $p=0,098$)

Der PSA-Wert war bei 14 Patienten (44 %) bei der ersten Nachsorgeuntersuchung nach drei Monaten stabil oder ansteigend. Die restlichen Patienten (56 %) zeigten einen anfänglichen PSA-Rückgang mit einem medianen PSA-Nadir von 0,14 ng/ml. Allerdings hatten alle Patienten mit einem anfänglichen PSA-Rückgang nach einer medianen Zeit von 16 Monaten eine PSA-Progression. Diese Ergebnisse müssen vor dem Hintergrund gesehen werden, dass die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten dadurch selektioniert sind, dass die posttherapeutische PET/CT-Bildgebung bei allen Patienten aufgrund eines biochemischen Rezidivs erfolgte. Patienten ohne biochemisches Rezidiv nach der MDT wurden gar nicht erst eingeschlossen. Trotz dieser Verzerrung zeigte die Mehrheit unserer Patienten einen initialen Rückgang der PSA-Werte bei der ersten Nachsorgeuntersuchung, was darauf hindeutet, dass eine MDT beim OMPC in der Lage ist, die Haupttumorlast bei den meisten Patienten vorübergehend zu reduzieren.

Die mediane absolute Änderung des SUVmax bei Patienten mit und ohne begleitende ADT war signifikant unterschiedlich ($-12,0$ versus $-2,92$; siehe Abbildung 11). Das könnte wie bereits in der Literatur beschrieben auf einen synergistischen Effekt von Strahlentherapie und ADT hinweisen (Anderson and McBride 2022; Locke et al. 2015). Dieses Ergebnis ist auch vor dem in den beiden vorherigen Abschnitten bereits thematisierten Hintergrund bemerkenswert, dass eine MDT für oligometastatische Erkrankungen oft mit dem Ziel angewandt wird, eine

systemische Therapie aufzuschieben (Ost et al. 2017b). Ein synergistischer Effekt wäre ein weiteres Argument dafür, nicht auf eine Systemtherapie bei oligometastasierten Patienten zu verzichten.

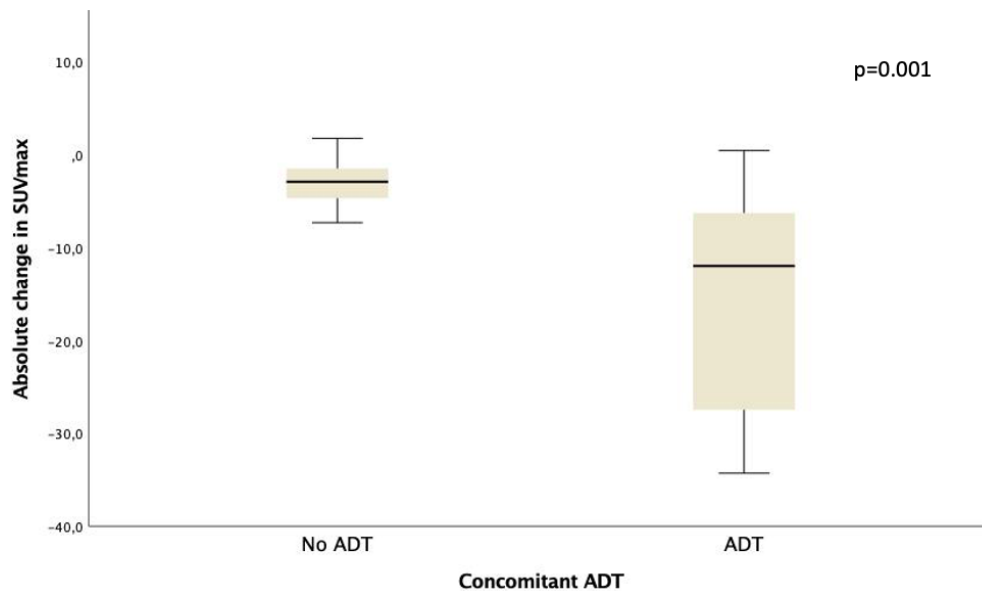


Abbildung 11: Absolute SUVmax-Veränderungen in Patienten mit und ohne ADT

Bei 66 % der Patienten ergab die posttherapeutische PSMA-PET/CT neue Läsionen. Folglich war der informative Wert des PSA-Ansprechens in unserem Patientenkollektiv dadurch eingeschränkt, dass diese neuen Läsionen möglicherweise bereits zum PSA-Wert bei der ersten Nachsorgeuntersuchung drei Monate nach der MDT beigetragen haben. Dies unterstreicht die Bedeutung wiederholter Bildgebungen, die eine läsionsbasierte Bewertung ermöglichen, während der PSA-Wert nur globale Informationen über den Gesamtzustand der metastatischen Erkrankung liefert. Die Progression einiger Läsionen kann daher durch das Ansprechen anderer Läsionen maskiert werden, wenn man sich nur auf PSA-Werte konzentriert (Kuten et al. 2019).

Zusammenfassend zeigte diese Studie, dass ein Tumoransprechen nach Bestrahlung von Knochenmetastasen im PSMA-PET/CT anhand des SUVmax und des PSMA-positiven Läsionsvolumens messbar ist. Eine MDT erzielt dabei ausgezeichnete Ansprechraten von 96 %. Vor dem Hintergrund, dass der Serum-PSA-Wert nur globale Informationen über die Gesamtumorlast liefert und daher für die Beurteilung des Ansprechens einzelner Läsionen nur bedingt geeignet ist, unterstreicht diese Studie den Vorteil der PSMA-PET/CT, das Ansprechen auf Läsionsebene semiquantitativ beurteilen zu können.

4. Zusammenfassung

Der gemeinsame Nenner der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Forschungsarbeiten ist die PSMA-PET/CT-geführte Bestrahlung beim fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Dabei lag der Fokus einerseits auf der Bestrahlung des rezidierten Prostatakarzinoms. Es konnten PSA-abhängige Detektionsschwellen identifiziert werden und gezeigt werden, dass eine prätherapeutische Verwendung der PSMA-PET/CT einen ausgeprägten Einfluss auf die strahlentherapeutische Therapieentscheidung hat, insbesondere bei postoperativen Patienten. Die PET/CT-geführte Salvage-Bestrahlung ergab hohe BRFS-Raten, ohne dass in unserer Analyse ein Unterschied zwischen den beiden Tracern Cholin und PSMA nachgewiesen werden konnte.

Der zweite Teil der Forschungsarbeiten zeigte, dass eine PSMA-PET/CT-geführte Strahlentherapie auch in der prognostisch eher ungünstigen Patientenkohorte mit Lymphknotenrezidiven nach Prostatektomie sehr gute Ergebnisse bietet. Dabei scheint eine Salvage-Bestrahlung mittels ENRT einer Salvage-Lymphknotendissektion hinsichtlich des BRFS überlegen zu sein bei vergleichbarer Nebenwirkungsrate und Lebensqualität. Als prognostische Faktoren für Patienten, die aufgrund eines Lymphknotenrezidivs bestrahlt werden, konnten der prätherapeutische PSA-Wert, die Lokalisation der Lymphknotenmetastasen und eine begleitende antihormonelle Therapie identifiziert werden. Wir konnten außerdem zeigen, dass Patienten mit einem Lymphknotenrezidiv in unmittelbarer Nähe zu einem vorbestrahlten Areal sicher mit einer nahtlos anschließenden Salvage-Bestrahlung mittels ENRT behandelt werden können. Das entkräftet Bedenken gegen eine wiederholte Bestrahlung im Becken und könnte in Kombination mit einer akkuraten PSMA-PET/CT-Bildgebung die Grundlage für ein Konzept der "Strahlentherapie on demand" bilden, bei dem die initialen Bestrahlungsfelder auf der Grundlage der Bildbefunde kleingehalten und nur bei Auftreten eines lokoregionären Rezidives weitere Areale behandelt würden.

Ein dritter Teil der Forschungsarbeiten widmete sich dem OMPC, das aufgrund der guten Datenlage für eine PDT und wachsender Evidenz für eine MDT zunehmend in den Fokus der Strahlentherapeuten rückt. Eine Umfrage unter DEGRO-Mitgliedern erhob die aktuelle Behandlungspraxis im deutschsprachigen Raum und zeigte, dass die Kombination mit einer systemischen Therapie, die Fraktionierungsschemata und die Feldgrößen weiterhin Gegenstand der Diskussion sind. Die retrospektive Auswertung eines großen Patientenkollektivs mit MDT von

Knochenmetastasen belegte eine hohe lokale Kontrollrate. Wir zeigten außerdem, dass ein Tumoransprechen nach Bestrahlung von Knochenmetastasen in der PSMA-PET/CT unter Verwendung des SUVmax und des PSMA-positiven Läsionsvolumens semiquantitativ messbar ist. Dieses Vorgehen bietet durch die Beurteilung des Ansprechens auf der Ebene der einzelnen Läsionen somit einen Vorteil im Vergleich zur Verwendung des PSA-Werts, der nur globale Informationen über die Gesamttumorlast liefern kann und daher für die Beurteilung des Ansprechens einzelner Läsionen nur bedingt geeignet ist.

5. Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgen deprivation therapy
BED ₃	Biologisch effektive Dosis unter Annahme eines α/β -Werts von 3
BRFS	Biochemical recurrence-free survival
CT	Computertomographie
D _{1cc}	Maximaldosis in 1 cm ³
D _{1cc-cum}	Kumulative Maximaldosis in 1 cm ³
D _{max}	Maximaldosis
D _{max-cum}	Kumulative Maximaldosis
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DMFS	Distant metastasis-free survival
ENRT	Elective nodal radiotherapy
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
MDT	Metastasis-directed therapy
MRT	Magnetresonanztomographie
OMPC	Oligometastasiertes Prostatakarzinom
PDT	Primary-directed therapy
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Positronenemissionstomographie / Computertomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
RECIP	Response Evaluation Criteria in PSMA-PET/CT
SBRT	Stereotactic body radiotherapy
SLND	Salvage lymph node dissection
SLNRT	Salvage lymph node radiotherapy
SUVmax	Maximum standard uptake values

6. Literaturverzeichnis

- Achard, Verane, Marta Bottero, Michel Rouzaud, Andrea Lancia, Marta Scorsetti, Andrea Riccardo Filippi, Ciro Franzese, Barbara Alicja Jereczek-Fossa, Gianluca Ingrosso, Piet Ost, and Thomas Zilli. 2020. "Radiotherapy Treatment Volumes for Oligorecurrent Nodal Prostate Cancer: A Systematic Review." *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)* 59(10):1224–34. doi: 10.1080/0284186X.2020.1775291.
- Afshar-Oromieh, Ali, Eleni Avtzi, Frederik L. Giesel, Tim Holland-Letz, Heinz G. Linhart, Matthias Eder, Michael Eisenhut, Silvan Boxler, Boris A. Hadaschik, Clemens Kratochwil, Wilko Weichert, Klaus Kopka, Jürgen Debus, and Uwe Haberkorn. 2015. "The Diagnostic Value of PET/CT Imaging with the ⁶⁸Ga-Labelled PSMA Ligand HBED-CC in the Diagnosis of Recurrent Prostate Cancer." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 42(2):197–209. doi: 10.1007/s00259-014-2949-6.
- Anderson, Eric M., and Sean M. McBride. 2022. "The Use of Androgen Deprivation Therapy in Combination With Radiation for Localized Prostate Cancer." *Frontiers in Urology* 2(July):1–8. doi: 10.3389/fruro.2022.890814.
- Armstrong, Andrew J., Arun A. Azad, Taro Iguchi, Russell Z. Szmulewitz, Daniel P. Petrylak, Jeffrey Holzbeierlein, Arnaud Villers, Antonio Alcaraz, Boris Alekseev, Neal D. Shore, Francisco Gomez-Veiga, Brad Rosbrook, Fabian Zohren, Shunsuke Yamada, Gabriel P. Haas, and Arnulf Stenzl. 2022. "Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 40(15):1616–22. doi: 10.1200/jco.22.00193.
- Armstrong, Andrew J., Taro Iguchi, Arun A. Azad, Arnaud Villers, Boris Alekseev, Daniel P. Petrylak, Russell Z. Szmulewitz, Antonio Alcaraz, Neal D. Shore, Jeffrey Holzbeierlein, Francisco Gomez-Veiga, Brad Rosbrook, Fabian Zohren, Gabriel P. Haas, Georgia Gourgiotti, Nader El-Chaar, and Arnulf Stenzl. 2023. "The Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Oligometastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Post Hoc Analysis of ARCHES." *European Urology* (xxxx). doi: 10.1016/j.eururo.2023.04.002.
- Baumann, René, Mark Koncz, Ulf Luetzen, Fabian Krause, and Juergen Dunst. 2018. "Oligometastases in Prostate Cancer: Metabolic Response in Follow-up PSMA-PET-CTs after Hypofractionated IGRT." *Strahlentherapie Und Onkologie* 194(4):318–24. doi: 10.1007/s00066-017-1239-1.
- De Bleser, Elise, Barbara Alicja Jereczek-Fossa, David Pasquier, Thomas Zilli, Nicholas Van As, Shankar Siva, Andrei Fodor, Piet Dirix, Alfonso Gomez-Iturriaga, Fabio Trippa, Beatrice Detti, Gianluca Ingrosso, Luca Triggiani, Alessio Bruni, Filippo Alongi, Dries Reynders, Gert De Meerleer, Alessia Surgo, Kaoutar Loukili, Raymond Miralbell, Pedro Silva, Sarat Chander, Nadia Gisella Di Muzio, Ernesto Maranzano, Giulio Francolini, Andrea Lancia, Alison Tree, Chiara Lucrezia Deantoni, Elisabetta Ponti, Giulia Marvaso, Els Goetghebeur, and Piet Ost. 2019. "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* 76(6):732–39. doi: 10.1016/j.eururo.2019.07.009.

- Brombin, A. Fodor C., C. L. Deantoni L. Giannini, F. Ferrario S. L. Villa, and P. Mangili P. M. V Rancoita. 2023. "Extended Nodal Radiotherapy for Prostate Cancer Relapse Guided with [11C]- Choline PET / CT : Ten - Year Results in Patients Enrolled in a Prospective Trial." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (0123456789). doi: 10.1007/s00259-023-06445-4.
- De Bruycker, Aurélie, Elise De Bleser, Karel Decaestecker, Valérie Fonteyne, Nicolaas Lumen, Pieter De Visschere, Kathia De Man, Louke Delrue, Bieke Lambert, and Piet Ost. 2019. "Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: Anatomic Pattern of Possible Treatment Failure in Relation to Elective Surgical and Radiotherapy Treatment Templates." *European Urology* 75(5):826–33. doi: 10.1016/j.eururo.2018.10.044.
- Calais, Jeremie, Johannes Czernin, Minsong Cao, Amar U. Kishan, John V. Hegde, Narek Shaverdian, Kiri Sandler, Fang I. Chu, Chris R. King, Michael L. Steinberg, Isabel Rauscher, Nina Sophie Schmidt-Hegemann, Thorsten Poeppel, Philipp Hetkamp, Francesco Ceci, Ken Herrmann, Wolfgang P. Fendler, Matthias Eiber, and Nicholas G. Nickols. 2018. "68 Ga-PSMA-11 PET/CT Mapping of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy in 270 Patients with a PSA Level of Less than 1.0 Ng/ML: Impact on Salvage Radiotherapy Planning." *Journal of Nuclear Medicine* 59(2):230–37. doi: 10.2967/jnumed.117.201749.
- Carrie, Christian, Nicolas Magné, Patricia Burban-Provost, Paul Sargos, Igor Latorzeff, Jean Léon Lagrange, Stéphane Supiot, Yazid Belkacemi, Didier Peiffert, Nedla Allouache, Bernard M. Dubray, Stéphanie Servagi-Vernat, Jean Philippe Suchaud, Gilles Crehange, Stéphane Guerif, Meryem Brihoum, Nicolas Barbier, Pierre Graff-Cailleaud, Alain Ruffion, Sophie Dussart, Céline Ferlay, and Sylvie Chabaud. 2019. "Short-Term Androgen Deprivation Therapy Combined with Radiotherapy as Salvage Treatment after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer (GETUG-AFU 16): A 112-Month Follow-up of a Phase 3, Randomised Trial." *The Lancet Oncology* 20(12):1740–49. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30486-3.
- Ceci, Francesco, Paolo Castellucci, Tiziano Graziani, Andrea Farolfi, Cristina Fonti, Filippo Lodi, and Stefano Fanti. 2019. "68Ga-PSMA-11 PET/CT in Recurrent Prostate Cancer: Efficacy in Different Clinical Stages of PSA Failure after Radical Therapy." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 46(1):31–39. doi: 10.1007/s00259-018-4189-7.
- Chi, K. N., N. Agarwal, A. Bjartell, B. H. Chung, A. J. Pereira de Santana Gomes, R. Given, Juárez Soto, A. S. Merseburger, M. Özguroglu, H. Uemura, D. Ye, K. Deprince, V. Naini, J. Li, S. Cheng, M. K. Yu, K. Zhang, J. S. Larsen, S. McCarthy, and S. Chowdhury. 2019. "Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer." *Journal of Urology* 202(4):661. doi: 10.1056/NEJMoa1903307.
- Davis, Ian D., Andrew J. Martin, Martin R. Stockler, Stephen Begbie, Kim N. Chi, Simon Chowdhury, Xanthi Coskinas, Mark Frydenberg, Wendy E. Hague, Lisa G. Horvath, Anthony M. Joshua, Nicola J. Lawrence, Gavin Marx, John McCaffrey, Ray McDermott, Margaret McJannett, Scott A. North, Francis Parnis, Wendy Parulekar, David W. Pook, M. Neil Reaume, Shahneen K. Sandhu, Alvin Tan, T. Hsiang Tan, Alastair Thomson, Emily Tu, Francisco Vera-Badillo, Scott G. Williams, Sonia Yip, Alison Y. Zhang, Robert R. Zielinski, and Christopher J. Sweeney. 2019. "Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in

- Metastatic Prostate Cancer." *New England Journal of Medicine* 381(2):121–31. doi: 10.1056/nejmoa1903835.
- Deek, Matthew P., Kim Van der Eecken, Ryan Phillips, Neil R. Parikh, Pedro Isaacsson Velho, Tamara L. Lotan, Amar U. Kishan, Tobias Maurer, Paul C. Boutros, Christopher Hovens, Matthew Abramowitz, Alan Pollack, Neil Desai, Bradley Stish, Felix Y. Feng, Mario Eisenberger, Michael Carducci, Kenneth J. Pienta, Mark Markowski, Channing J. Paller, Emmanuel S. Antonarakis, Alejandro Berlin, Piet Ost, and Phuoc T. Tran. 2021. "The Mutational Landscape of Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: The Spectrum Theory Revisited." *European Urology* 1–9. doi: 10.1016/j.eururo.2020.12.040.
- Donovan, Jenny L., Freddie C. Hamdy, J. Athene Lane, Malcolm Mason, Chris Metcalfe, Eleanor Walsh, Jane M. Blazeby, Tim J. Peters, Peter Holding, Susan Bonnington, Teresa Lennon, Lynne Bradshaw, Deborah Cooper, Phillipa Herbert, Joanne Howson, Amanda Jones, Norma Lyons, Elizabeth Salter, Pauline Thompson, Sarah Tidball, Jan Blaikie, Catherine Gray, Prasad Bollina, James Catto, Andrew Doble, Alan Doherty, David Gillatt, Roger Kockelbergh, Howard Kynaston, Alan Paul, Philip Powell, Stephen Prescott, Derek J. Rosario, Edward Rowe, Michael Davis, Emma L. Turner, Richard M. Martin, and David E. Neal. 2016. "Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer." *New England Journal of Medicine* 375(15):1425–37. doi: 10.1056/nejmoa1606221.
- Eisenhauer, E. A., P. Therasse, J. Bogaerts, L. H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, and J. Verweij. 2009. "New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline (Version 1.1)." *European Journal of Cancer* 45(2):228–47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- von Eyben, Finn E., Maria Picchio, Rie von Eyben, Handoo Rhee, and Glenn Bauman. 2018. "68 Ga-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." *European Urology Focus* 4(5):686–93. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.002.
- Fanetti, Giuseppe, Giulia Marvaso, Delia Ciardo, Annaisabel Rese, Rosalinda Ricotti, Elena Rondi, Stefania Comi, Federica Cattani, Dario Zerini, Cristiana Fodor, Ottavio de Cobelli, Roberto Orecchia, and Barbara A. Jereczek-Fossa. 2018. "Stereotactic Body Radiotherapy for Castration-Sensitive Prostate Cancer Bone Oligometastases." *Medical Oncology* 35(5):1–8. doi: 10.1007/s12032-018-1137-0.
- Fanti, Stefano, Karolien Goffin, Boris A. Hadaschik, Ken Herrmann, Tobias Maurer, Steven MacLennan, Daniela E. Oprea-Lager, Wim Jg Oyen, Olivier Rouvière, Nicolas Mottet, and Anders Bjartell. 2021. "Consensus Statements on PSMA PET/CT Response Assessment Criteria in Prostate Cancer." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 48(2):469–76. doi: 10.1007/s00259-020-04934-4.
- Fanti, Stefano, Boris Hadaschik, and Ken Herrmann. 2020. "Proposal for Systemic-Therapy Response-Assessment Criteria at the Time of PSMA PET/CT Imaging: The PSMA PET Progression Criteria." *Journal of Nuclear Medicine* 61(5):678–82. doi: 10.2967/jnumed.119.233817.

- Fizazi, Karim, NamPhuong Tran, Luis Fein, Nobuaki Matsubara, Alfredo Rodriguez-Antolin, Boris Y. Alekseev, Mustafa Özgüroğlu, Dingwei Ye, Susan Feyerabend, Andrew Protheroe, Peter De Porre, Thian Kheoh, Youn C. Park, Mary B. Todd, and Kim N. Chi. 2017. "Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer." *New England Journal of Medicine* NEJMoa1704174. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.
- Fodor, Andrei, Genoveffa Berardi, Claudio Fiorino, Maria Picchio, Elena Busnardo, Margarita Kirienko, Elena Incerti, Italo Dell'Oca, Cesare Cozzarini, Paola Mangili, Marcella Pasetti, Riccardo Calandrino, Luigi Gianolli, and Nadia G. Di Muzio. 2017. "Toxicity and Efficacy of Salvage Carbon 11-Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography-Guided Radiation Therapy in Patients with Lymph Node Recurrence of Prostate Cancer." *BJU International* 119(3):406–13. doi: 10.1111/bju.13510.
- Freedland, Stephen J., Elizabeth B. Humphreys, Leslie A. Mangold, Mario Eisenberger, Frederick J. Dorey, Patrick C. Walsh, and Alan W. Partin. 2007. "Death in Patients with Recurrent Prostate Cancer after Radical Prostatectomy: Prostate-Specific Antigen Doubling Time Subgroups and Their Associated Contributions to All-Cause Mortality." *Journal of Clinical Oncology* 25(13):1765–71. doi: 10.1200/JCO.2006.08.0572.
- Gafita, Andrei, Isabel Rauscher, Manuel Weber, Boris Hadaschik, Hui Wang, Wesley R. Armstrong, Robert Tauber, Tristan R. Grogan, Johannes Czernin, Matthew B. Rettig, Ken Herrmann, Jeremie Calais, Wolfgang A. Weber, Matthias R. Benz, Wolfgang P. Fendler, and Matthias Eiber. 2022. "Novel Framework for Treatment Response Evaluation Using PSMA PET/CT in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RECIP 1.0): An International Multicenter Study." *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 63(11):1651–58. doi: 10.2967/jnumed.121.263072.
- Gandaglia, Giorgio, Firas Abdollah, Jonas Schiffmann, Vincent Trudeau, Shahrokh F. Shariat, Simon P. Kim, Paul Perrotte, Francesco Montorsi, Alberto Briganti, Quoc Dien Trinh, Pierre I. Karakiewicz, and Maxine Sun. 2014. "Distribution of Metastatic Sites in Patients with Prostate Cancer: A Population-Based Analysis." *Prostate* 74(2):210–16. doi: 10.1002/pros.22742.
- Giesel, Frederik L., H. Fiedler, M. Stefanova, F. Sterzing, M. Rius, K. Kopka, J. H. Moltz, A. Afshar-Oromieh, P. L. Choyke, U. Haberkorn, and C. Kratochwil. 2015. "PSMA PET/CT with Glu-Urea-Lys-(Ahx)-[68Ga(HBED-CC)] versus 3D CT Volumetric Lymph Node Assessment in Recurrent Prostate Cancer." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 42(12):1794–1800. doi: 10.1007/s00259-015-3106-6.
- Guckenberger, Matthias, Yolande Lievens, Angelique B. Bouma, Laurence Collette, Andre Dekker, Nandita M. deSouza, Anne Marie C. Dingemans, Beatrice Fournier, Coen Hurkmans, Frédéric E. Lecouvet, Icro Meattini, Alejandra Méndez Romero, Umberto Ricardi, Nicola S. Russell, Daniel H. Schanne, Marta Scorsetti, Bertrand Tombal, Dirk Verellen, Christine Verfaillie, and Piet Ost. 2020a. "Characterisation and Classification of Oligometastatic Disease: A European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Consensus Recommendation." *The Lancet Oncology* 21(1):e18–28. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1.

- Guckenberger, Matthias, Yolande Lievens, Angélique B. Bouma, Laurence Collette, Andre Dekker, Nandita M. deSouza, Anne Marie C. Dingemans, Beatrice Fournier, Coen Hurkmans, Frédéric E. Lecouvet, Icro Meattini, Alejandra Méndez Romero, Umberto Ricardi, Nicola S. Russell, Daniel H. Schanne, Marta Scorsetti, Bertrand Tombal, Dirk Verellen, Christine Verfaillie, and Piet Ost. 2020b. "Characterisation and Classification of Oligometastatic Disease: A European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Consensus Recommendation." *The Lancet Oncology* 21(1):e18–28. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1.
- Guo, Yadong, Shiyu Mao, Aihong Zhang, Ruiliang Wang, Ziwei Zhang, Junfeng Zhang, Longsheng Wang, Wentao Zhang, Yuan Wu, Lin Ye, Bin Yang, and Xudong Yao. 2019. "Prognostic Significance of Young Age and Non-Bone Metastasis at Diagnosis in Patients with Metastatic Prostate Cancer: A SEER Population-Based Data Analysis." *Journal of Cancer* 10(3):556–67. doi: 10.7150/jca.29481.
- Habl, Gregor, Christoph Straube, Kilian Schiller, Marciana Nona Duma, Markus Oechsner, Kerstin A. Kessel, Matthias Eiber, Markus Schwaiger, Hubert Kübler, Jürgen E. Gschwend, and Stephanie E. Combs. 2017. "Oligometastases from Prostate Cancer: Local Treatment with Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT)." *BMC Cancer* 17(1):1–10. doi: 10.1186/s12885-017-3341-2.
- Halabi, Susan, William Kevin Kelly, Hua Ma, Haojin Zhou, Nicole C. Solomon, Karim Fizazi, Catherine M. Tangen, Mark Rosenthal, Daniel P. Petrylak, Maha Hussain, Nicholas J. Vogelzang, Ian M. Thompson, Kim N. Chi, Johann De Bono, Andrew J. Armstrong, Mario A. Eisenberger, Abderrahim Fandi, Shaoyi Li, John C. Araujo, Christopher J. Logothetis, David I. Quinn, Michael J. Morris, Celestia S. Higano, Ian F. Tannock, and Eric J. Small. 2016. "Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 34(14):1652–59. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7270.
- Hamdy, Freddie C., Jenny L. Donovan, J. Athene Lane, Chris Metcalfe, Michael Davis, Emma L. Turner, Richard M. Martin, Grace J. Young, Eleanor I. Walsh, Richard J. Bryant, Prasad Bollina, Andrew Doble, Alan Doherty, David Gillatt, Vincent Gnanapragasam, Owen Hughes, Roger Kockelbergh, Howard Kynaston, Alan Paul, Edgar Paez, Philip Powell, Derek J. Rosario, Edward Rowe, Malcolm Mason, James W. F. Catto, Tim J. Peters, Jon Oxley, Naomi J. Williams, John Staffurth, and David E. Neal. 2023. "Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer." *New England Journal of Medicine* 388(17):1547–58. doi: 10.1056/nejmoa2214122.
- Han, Misop, Alan W. Partin, Marianna Zahurak, Steven Piantadosi, Johnathan I. Epstein, and Patrick C. Walsh. 2003. "Biochemical (Prostate Specific Antigen) Recurrence Probability Following Radical Prostatectomy for Clinically Localized Prostate Cancer." *The Journal of Urology* 169(2):517–23. doi: 10.1097/01.ju.0000045749.90353.c7.
- Hellman, and Weichselbaum. 1995. "Oligometastases." doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- Hofman, Michael S., Nathan Lawrentschuk, Roslyn J. Francis, Colin Tang, Ian Vela, Paul Thomas, Natalie Rutherford, Jarad M. Martin, Mark Frydenberg, Ramdave Shakher, Lih Ming Wong, Kim Taubman, Sze Ting Lee, Edward Hsiao, Paul Roach, Michelle Nottage, Ian Kirkwood,

- Dickon Hayne, Emma Link, Petra Marusic, Anetta Matera, Alan Herschtal, Amir Iravani, Rodney J. Hicks, Scott Williams, and Declan G. Murphy. 2020. "Prostate-Specific Membrane Antigen PET-CT in Patients with High-Risk Prostate Cancer before Curative-Intent Surgery or Radiotherapy (ProPSMA): A Prospective, Randomised, Multicentre Study." *The Lancet* 395(10231):1208–16. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
- Hurmuz, Pervin, Cem Onal, Gokhan Ozyigit, Sefik Igdem, Banu Atalar, Haluk Sayan, Zuleyha Akgun, Meral Kurt, Hale Basak Ozkok, Ugur Selek, Ezgi Oymak, Burak Tilki, Ozan Cem Guler, Teuto Zoto Mustafayev, Irem Saricanbaz, Rashad Rzazade, and Fadil Akyol. 2020. "Treatment Outcomes of Metastasis-Directed Treatment Using 68Ga-PSMA-PET/CT for Oligometastatic or Oligorecurrent Prostate Cancer: Turkish Society for Radiation Oncology Group Study (TROD 09-002)." *Strahlentherapie Und Onkologie* 1034–43. doi: 10.1007/s00066-020-01660-6.
- Ingrosso, G., C. Mariucci, M. V. Tenti, V. Bini, E. Ali, S. Saldi, I. Palumbo, R. Bellavita, and C. Aristei. 2020. "Salvage Radiotherapy in Patients Affected by Oligorecurrent Pelvic Nodal Prostate Cancer." *Clinical and Translational Oncology* 22(12):2236–43. doi: 10.1007/s12094-020-02364-0.
- James, Nicholas D., Matthew R. Sydes, Noel W. Clarke, Malcolm D. Mason, David P. Dearnaley, Melissa R. Spears, Alastair W. S. Ritchie, Christopher C. Parker, J. Martin Russell, Gerhardt Attard, Johann De Bono, William Cross, Rob J. Jones, George Thalmann, Claire Amos, David Matheson, Robin Millman, Mymoona Alzouebi, Sharon Beesley, Alison J. Birtle, Susannah Brock, Richard Cathomas, Prabir Chakraborti, Simon Chowdhury, Audrey Cook, Tony Elliott, Joanna Gale, Stephanie Gibbs, John D. Graham, John Hetherington, Robert Hughes, Robert Laing, Fiona McKinna, Duncan B. McLaren, Joe M. O'Sullivan, Omi Parikh, Clive Peedell, Andrew Protheroe, Angus J. Robinson, Narayanan Srihari, Rajaguru Srinivasan, John Staffurth, Santhanam Sundar, Shaun Tolan, David Tsang, John Wagstaff, and Mahesh K. B. Parmar. 2016. "Addition of Docetaxel, Zoledronic Acid, or Both to First-Line Long-Term Hormone Therapy in Prostate Cancer (STAMPEDE): Survival Results from an Adaptive, Multiarm, Multistage, Platform Randomised Controlled Trial." *The Lancet* 387(10024):1163–77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
- Kneebone, Andrew, Carol Fraser-Browne, Gillian M. Duchesne, Richard Fisher, Mark Frydenberg, Alan Herschtal, Scott G. Williams, Chris Brown, Warick Delprado, Annette Haworth, David J. Joseph, Jarad M. Martin, John H. L. Matthews, Jeremy L. Millar, Mark Sidhom, Nigel Spry, Colin I. Tang, Sandra Turner, Kirsty L. Wiltshire, Henry H. Woo, Ian D. Davis, Tee S. Lim, and Maria Pearse. 2020. "Adjuvant Radiotherapy versus Early Salvage Radiotherapy Following Radical Prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): A Randomised, Controlled, Phase 3, Non-Inferiority Trial." *The Lancet Oncology* 21(10):1331–40. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30456-3.
- Kuten, Jonathan, David Sarid, Ofer Yossepowitch, Nicola J. Mabweesh, and Einat Even-Sapir. 2019. "[68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for Monitoring Response to Treatment in Metastatic Prostate Cancer: Is There Any Added Value over Standard Follow-Up?" *EJNMMI Research* 9(1):1–8. doi: 10.1186/s13550-019-0554-1.
- Van Leeuwen, Pim J., Phillip Stricker, George Hruby, Andrew Kneebone, Francis Ting, Ben Thompson, Quoc Nguyen, Bao Ho, and Louise Emmett. 2016a. "68Ga-PSMA Has a High

- Detection Rate of Prostate Cancer Recurrence Outside the Prostatic Fossa in Patients Being Considered for Salvage Radiation Treatment." *BJU International* 117(5):732–39. doi: 10.1111/bju.13397.
- Van Leeuwen, Pim J., Phillip Stricker, George Hruby, Andrew Kneebone, Francis Ting, Ben Thompson, Quoc Nguyen, Bao Ho, and Louise Emmett. 2016b. "68Ga-PSMA Has a High Detection Rate of Prostate Cancer Recurrence Outside the Prostatic Fossa in Patients Being Considered for Salvage Radiation Treatment." *BJU International* 117(5):732–39. doi: 10.1111/bju.13397.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe), AWMF. 2021. "S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.0, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, [Http://Www.Leitlinienprogramm-Onkologie.de/Leitlinien/Prostatakarzinom/](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien/Prostatakarzinom/) (Abgerufen Am: 11.09.2021)."
- Lépinoy, Alexis, Yannick E. Silva, Etienne Martin, Aurélie Bertaut, Magali Quivrin, Léone Aubignac, Alexandre Cochet, and Gilles Créhange. 2018. "Salvage Extended Field or Involved Field Nodal Irradiation in 18F-Fluorocholine PET/CT Oligorecurrent Nodal Failures from Prostate Cancer." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. doi: 10.1007/s00259-018-4159-0.
- Lievens, Yolande, Matthias Guckenberger, Daniel Gomez, Morten Hoyer, Puneeth Iyengar, Isabelle Kindts, Alejandra Méndez Romero, Daan Nevens, David Palma, Catherine Park, Umberto Ricardi, Marta Scorsetti, James Yu, and Wendy A. Woodward. 2020. "Defining Oligometastatic Disease from a Radiation Oncology Perspective: An ESTRO-ASTRO Consensus Document." *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 148:157–66. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.003.
- Liskamp, C. P., M. L. Donswijk, H. G. van der Poel, E. E. Schaake, and W. V. Vogel. 2020. "Nodal Recurrence Patterns on PET/CT after RTOG-Based Nodal Radiotherapy for Prostate Cancer." *Clinical and Translational Radiation Oncology* 22:9–14. doi: 10.1016/j.ctro.2020.02.006.
- Liu, Dongyu, Yue Kuai, Ruohui Zhu, Chenhe Zhou, Yiqing Tao, Weidong Han, and Qixin Chen. 2020. "Prognosis of Prostate Cancer and Bone Metastasis Pattern of Patients: A SEER-Based Study and a Local Hospital Based Study from China." *Scientific Reports* 10(1):1–11. doi: 10.1038/s41598-020-64073-6.
- Locke, Jennifer A., Alan Dal Pra, Stéphane Supiot, Pdraig Warde, and Robert G. Bristow. 2015. "Synergistic Action of Image-Guided Radiotherapy and Androgen Deprivation Therapy." *Nature Reviews Urology* 12(4):193–204. doi: 10.1038/nrurol.2015.50.
- McCarthy, Michael, Roslyn Francis, Colin Tang, Joanne Watts, and Andrew Campbell. 2019. "A Multicenter Prospective Clinical Trial of 68Gallium PSMA HBED-CC PET-CT Restaging in Biochemically Relapsed Prostate Carcinoma: Oligometastatic Rate and Distribution Compared With Standard Imaging." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 104(4):801–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.014.
- Mittlmeier, Lena M., Matthias Brendel, Leonie Beyer, Nathalie L. Albert, Andrei Todica, Mathias J. Zacherl, Vera Wenter, Annika Herlemann, Alexander Kretschmer, Stephan T. Ledderose, Nina Sophie Schmidt-Hegemann, Wolfgang G. Kunz, Jens Rieke, Peter Bartenstein, Harun Ilhan, and Marcus Unterrainer. 2021. "Feasibility of Different Tumor Delineation

- Approaches for 18F-PSMA-1007 PET/CT Imaging in Prostate Cancer Patients." *Frontiers in Oncology* 11(May):1–11. doi: 10.3389/fonc.2021.663631.
- Mottet, N., J. Bellmunt, E. Briers, R. C. N. van den Bergh, M. Bolla, N. J. van Casteren, P. Conford, S. Culine, S. Joniau, T. Lam, M. D. Mason, V. Matveev, H. van der Poel, T. H. van der Kwast, O. Rouvière, and T. Wiegel. 2023. "Guidelines on Prostate Cancer." *Update* 53(February):31–45.
- Mottet, N., J. Bellmunt, E. Briers, RCN van den Bergh, M. Bolla, NG van Casteren, P. Cornford, S. Culine, S. Joniau, T. Lam, M. Mason, V. Matveev, H. van Der Poel, T. van der Kwast,). Rouviere, T. Wiegel, and Members of the European Association of Urology (Eau) Guidelines. 2021. "EAU Guidelines on Prostate Cancer. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4." *European Association of Urology*.
- Murthy, Vedang, Priyamvada Maitre, Sadhana Kannan, Gitanjali Panigrahi, Rahul Krishnatry, Ganesh Bakshi, Gagan Prakash, Mahendra Pal, Santosh Menon, Reena Phurailatpam, Smruti Mokal, Dipika Chaurasiya, Palak Papat, Nilesh Sable, Archi Agarwal, Venkatesh Rangarajan, Amit Joshi, Vanita Noronha, Kumar Prabhash, and Umesh Mahantshetty. 2021. "Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial." *Journal of Clinical Oncology* 39(11):1234–42. doi: 10.1200/jco.20.03282.
- Nguyen, T., A. Sahgal, L. Chin, R. Dagan, W. Eppinga, M. Guckenberger, J. H. Kim, S. S. Lo, K. J. Redmond, S. Siva, B. J. Stish, and C. L. Tseng. 2019. "Stereotactic Body Radiotherapy for Non-Spine Bone Metastases: An International Survey of Practice Patterns." *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 105(1):E570–71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.1236.
- Oprea-Lager, Daniela E., Matthijs C. F. Cysouw, Ronald Boellaard, Christophe M. Deroose, Lioe Fee de Geus-Oei, Egesta Lopci, Luc Bidaut, Ken Herrmann, Laure S. Fournier, Tobias Bäuerle, Nandita M. deSouza, and Frederic E. Lecouvet. 2021. "Bone Metastases Are Measurable: The Role of Whole-Body MRI and Positron Emission Tomography." *Frontiers in Oncology* 11(November):1–18. doi: 10.3389/fonc.2021.772530.
- Ost, Piet, Barbara Alicja Jereczek-Fossa, Nicholas Van As, Thomas Zilli, Alexander Muacevic, Kenneth Olivier, Daniel Henderson, Franco Casamassima, Roberto Orecchia, Alessia Surgo, Lindsay Brown, Alison Tree, Raymond Miralbell, and Gert De Meerleer. 2016. "Progression-Free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-Naive Recurrence: A Multi-Institutional Analysis." *European Urology* 69(1):9–12. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.004.
- Ost, Piet, Dries Reynders, Karel Decaestecker, Valérie Fonteyne, Nicolaas Lumen, Aurélie De Bruycker, Bieke Lambert, Louke Delrue, Renée Bultijnck, Tom Claeys, Els Goetghebeur, Geert Villeirs, Kathia De Man, Filip Ameye, Ignace Billiet, Steven Joniau, Friedl Vanhaverbeke, and Gert De Meerleer. 2017a. "Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial." *Journal of Clinical Oncology* 36(5):JCO.2017.75.485. doi: 10.1200/JCO.2017.75.4853.
- Ost, Piet, Dries Reynders, Karel Decaestecker, Valérie Fonteyne, Nicolaas Lumen, Aurélie De Bruycker, Bieke Lambert, Louke Delrue, Renée Bultijnck, Tom Claeys, Els Goetghebeur,

- Geert Villeirs, Kathia De Man, Filip Ameye, Ignace Billiet, Steven Joniau, Friedl Vanhaverbeke, and Gert De Meerleer. 2017b. "Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial." *Journal of Clinical Oncology* 36(5):JCO.2017.75.485. doi: 10.1200/JCO.2017.75.4853.
- Palma, David A., Robert Olson, Stephen Harrow, Stewart Gaede, Alexander V. Louie, Cornelis Haasbeek, Liam Mulroy, Michael Lock, George B. Rodrigues, Brian P. Yaremko, Devin Schellenberg, Belal Ahmad, Gwendolyn Griffioen, Sashendra Senthil, Anand Swaminath, Neil Kopeck, Mitchell Liu, Karen Moore, Suzanne Currie, Glenn S. Bauman, Andrew Warner, and Suresh Senan. 2019. "Stereotactic Ablative Radiotherapy versus Standard of Care Palliative Treatment in Patients with Oligometastatic Cancers (SABR-COMET): A Randomised, Phase 2, Open-Label Trial." *The Lancet* 393(10185):2051–58. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32487-5.
- Palma, David A., Robert Olson, Stephen Harrow, Stewart Gaede, Alexander V. Louie, Cornelis Haasbeek, Liam Mulroy, Michael Lock, George B. Rodrigues, Brian P. Yaremko, Devin Schellenberg, Belal Ahmad, Sashendra Senthil, Anand Swaminath, Neil Kopeck, Mitchell Liu, Karen Moore, Suzanne Currie, Roel Schlijper, Glenn S. Bauman, Joanna Laba, X. Melody Qu, Andrew Warner, and Suresh Senan. 2020. "Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial." *Journal of Clinical Oncology* 38(25):2830–38. doi: 10.1200/JCO.20.00818.
- Parker, Christopher C., Noel W. Clarke, Adrian D. Cook, Howard G. Kynaston, Peter Meidahl Petersen, Charles Catton, William Cross, John Logue, Wendy Parulekar, Heather Payne, Rajendra Persad, Holly Pickering, Fred Saad, Juliette Anderson, Amit Bahl, David Bottomley, Klaus Brasso, Rohit Chahal, Peter W. Cooke, Ben Eddy, Stephanie Gibbs, Chee Goh, Sandeep Gujral, Catherine Heath, Alastair Henderson, Ramasamy Jaganathan, Henrik Jakobsen, Nicholas D. James, Subramanian Kanaga Sundaram, Kathryn Lees, Jason Lester, Henriette Lindberg, Julian Money-Kyrle, Stephen Morris, Joe O'Sullivan, Peter Ostler, Lisa Owen, Prashant Patel, Alvan Pope, Richard Popert, Rakesh Raman, Martin Andreas Røder, Ian Sayers, Matthew Simms, Jim Wilson, Anjali Zarkar, Mahesh K. B. Parmar, and Matthew R. Sydes. 2020. "Timing of Radiotherapy after Radical Prostatectomy (RADICALS-RT): A Randomised, Controlled Phase 3 Trial." *The Lancet* 396(10260):1413–21. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31553-1.
- Parker, Christopher C., Nicholas D. James, Christopher D. Brawley, Noel W. Clarke, Alex P. Hoyle, Adnan Ali, Alastair W. S. Ritchie, Gerhardt Attard, Simon Chowdhury, William Cross, David P. Dearnaley, Silke Gillessen, Clare Gilson, Robert J. Jones, Ruth E. Langle, Zafar I. Malik, Malcolm D. Mason, David Matheson, Robin Millman, J. Martin Russell, George N. Thalmann, Claire L. Amos, Roberto Alonzi, Amit Bahl, Alison Birtle, Omar Din, Hassan Douis, Chinnamani Eswar, Joanna Gale, Melissa R. Gannon, Sai Jonnada, Sara Khaksar, Jason F. Lester, Joe M. O'Sullivan, Omi A. Parikh, Ian D. Pedley, Delia M. Pudney, Denise J. Sheehan, Narayanan Nair Srihari, Anna T. H. Tran, Mahesh K. B. Parmar, and Matthew R. Sydes. 2018a. "Radiotherapy to the Primary Tumour for Newly Diagnosed, Metastatic

- Prostate Cancer (STAMPEDE): A Randomised Controlled Phase 3 Trial." *The Lancet* 392(10162):2353–66. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.
- Parker, Christopher C., Nicholas D. James, Christopher D. Brawley, Noel W. Clarke, Alex P. Hoyle, Adnan Ali, Alastair W. S. Ritchie, Gerhardt Attard, Simon Chowdhury, William Cross, David P. Dearnaley, Silke Gillessen, Clare Gilson, Robert J. Jones, Ruth E. Langley, Zafar I. Malik, Malcolm D. Mason, David Matheson, Robin Millman, J. Martin Russell, George N. Thalmann, Claire L. Amos, Roberto Alonzi, Amit Bahl, Alison Birtle, Omar Din, Hassan Douis, Chinnamani Eswar, Joanna Gale, Melissa R. Gannon, Sai Jonnada, Sara Khaksar, Jason F. Lester, Joe M. O’Sullivan, Omi A. Parikh, Ian D. Pedley, Delia M. Pudney, Denise J. Sheehan, Narayanan Nair Srihari, Anna T. H. Tran, Mahesh K. B. Parmar, and Matthew R. Sydes. 2018b. "Radiotherapy to the Primary Tumour for Newly Diagnosed, Metastatic Prostate Cancer (STAMPEDE): A Randomised Controlled Phase 3 Trial." *The Lancet* 392(10162):2353–66. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.
- Patel, Priyanka H., Cheng Lee, Chaw Alison, C. Tree Mansour, and Sharabiani Nicholas. 2019. "Stereotactic Body Radiotherapy for Bone Oligometastatic Disease in Prostate Cancer." *World Journal of Urology* (0123456789). doi: 10.1007/s00345-019-02873-w.
- Perera, Marlon, Nathan Papa, Matthew Roberts, Michael Williams, Cristian Udovicich, Ian Vela, Daniel Christidis, Damien Bolton, Michael S. Hofman, Nathan Lawrentschuk, and Declan G. Murphy. 2020. "Gallium-68 Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer—Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-Specific Membrane Antigen-Avid Lesions: A Systematic Review and Meta-." *European Urology* 77(4):403–17. doi: 10.1016/j.eururo.2019.01.049.
- Phillips, Ryan, William Yue Shi, Matthew Deek, Noura Radwan, Su Jin Lim, Emmanuel S. Antonarakis, Steven P. Rowe, Ashley E. Ross, Michael A. Gorin, Curtiland Deville, Stephen C. Greco, Hailun Wang, Samuel R. Denmeade, Channing J. Paller, Shirl Dipasquale, Theodore L. Deweese, Daniel Y. Song, Hao Wang, Michael A. Carducci, Kenneth J. Pienta, Martin G. Pomper, Adam P. Dicker, Mario A. Eisenberger, Ash A. Alizadeh, Maximilian Diehn, and Phuoc T. Tran. 2020a. "Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial." *JAMA Oncology* 6(5):650–59. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0147.
- Phillips, Ryan, William Yue Shi, Matthew Deek, Noura Radwan, Su Jin Lim, Emmanuel S. Antonarakis, Steven P. Rowe, Ashley E. Ross, Michael A. Gorin, Curtiland Deville, Stephen C. Greco, Hailun Wang, Samuel R. Denmeade, Channing J. Paller, Shirl Dipasquale, Theodore L. Deweese, Daniel Y. Song, Hao Wang, Michael A. Carducci, Kenneth J. Pienta, Martin G. Pomper, Adam P. Dicker, Mario A. Eisenberger, Ash A. Alizadeh, Maximilian Diehn, and Phuoc T. Tran. 2020b. "Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial." *JAMA Oncology* 6(5):650–59. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0147.
- Ploussard, Guillaume, Nicola Fossati, Thomas Wiegel, Anthony D’Amico, Michael S. Hofman, Silke Gillessen, Nicolas Mottet, Steven Joniau, and Daniel E. Spratt. 2021. "Management of Persistently Elevated Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy: A Systematic

- Review of the Literature." *European Urology Oncology* 4(2):150–69. doi: 10.1016/j.euo.2021.01.001.
- Pollack, Alan, Theodore G. Karrison, Alexander G. Balogh, Leonard G. Gomella, Daniel A. Low, Deborah W. Bruner, Jeffrey S. Wefel, Andre-guy Martin, Aaron M. Allen, Drew C. Monitto, Wendy Seiferheld, Oliver Sartor, Felix Feng, and Howard M. Sandler. 2022. "The Addition of Androgen Deprivation Therapy and Pelvic Lymph Node Treatment to Prostate Bed Salvage Radiotherapy (NRG Oncology / RTOG 0534 SPPORT): An International , Randomised Phase 3 Trial." *The Lancet* 399(10338):1886–1901. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01790-6.
- Preisser, Felix, Felix K. H. Chun, Raisa S. Pompe, Alexander Heinze, Georg Salomon, Markus Graefen, Hartwig Huland, and Derya Tilki. 2019. "Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes." *European Urology* 76(1):106–14. doi: 10.1016/j.eururo.2019.01.048.
- Radzina, Maija, Mara Tirane, Lilita Roznere, Liene Zemniece, Laura Dronka, Marika Kalnina, Edgars Mamis, Juergen Biederer, Vilnis Lietuvietis, Arvis Freimanis, and Egils Vjaters. 2020. "Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and Multiparametric MRI for the Detection of Local Tumor and Lymph Node Metastases in Early Biochemical Recurrence of Prostate Cancer." *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 10(2):106–18.
- Reddington, Justin A., Gustavo A. Mendez, Alex Ching, Charlotte Dai Kubicky, Paul Klimo, and Brian T. Ragel. 2016. "Imaging Characteristic Analysis of Metastatic Spine Lesions from Breast, Prostate, Lung, and Renal Cell Carcinomas for Surgical Planning: Osteolytic versus Osteoblastic." *Surgical Neurology International* 7(14):S361–65. doi: 10.4103/2152-7806.182549.
- Rischke, Hans Christian, Wolfgang Schultze-Seemann, Gesche Wieser, Malte Krönig, Vanessa Drendel, Petra Stegmaier, Tobias Krauss, Karl Henne, Natalia Volegova-Neher, Daniel Schlager, Simon Kirste, Anca Ligia Grosu, and Cordula Annette Jilg. 2015. "Adjuvante Strahlentherapie Nach Salvage-Lymphadenektomie Beim Nodalen Prostatakarzinomrezidiv Im Vergleich Zur Alleinigen Salvage-Lymphadenektomie." *Strahlentherapie Und Onkologie* 191(4):310–20. doi: 10.1007/s00066-014-0763-5.
- Robert Koch-Institut. 2019. "Krebs in Deutschland Für 2015 / 2016." *Robert Koch Institut* (12. Ausgabe):160.
- Sargos, Paul, Sylvie Chabaud, Igor Latorzeff, Nicolas Magné, Ahmed Benyoucef, Stéphane Supiot, David Pasquier, Menouar Samir Abdiche, Olivier Gilliot, Pierre Graff-Cailleaud, Marlon Silva, Philippe Bergerot, Pierre Baumann, Yazid Belkacemi, David Azria, Meryem Brihoum, Michel Soulié, and Pierre Richaud. 2020. "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." *The Lancet Oncology* 21(10):1341–52. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30454-X.
- Shipley, William U., Wendy Seiferheld, Himanshu R. Lukka, Pierre P. Major, Niall M. Heney, David J. Grignon, Oliver Sartor, Maltibehn P. Patel, Jean-Paul Bahary, Anthony L. Zietman, Thomas M. Pisansky, Kenneth L. Zeitzer, Colleen A. F. Lawton, Felix Y. Feng, Richard D. Lovett, Alexander G. Balogh, Luis Souhami, Seth A. Rosenthal, Kevin J. Kerlin, James J.

- Dignam, Stephanie L. Pugh, and Howard M. Sandler. 2017a. "Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer." *New England Journal of Medicine* 376(5):417–28. doi: 10.1056/NEJMoa1607529.
- Shipley, William U., Wendy Seiferheld, Himanshu R. Lukka, Pierre P. Major, Niall M. Heney, David J. Grignon, Oliver Sartor, Maltibehn P. Patel, Jean-Paul Bahary, Anthony L. Zietman, Thomas M. Pisansky, Kenneth L. Zeitzer, Colleen A. F. Lawton, Felix Y. Feng, Richard D. Lovett, Alexander G. Balogh, Luis Souhami, Seth A. Rosenthal, Kevin J. Kerlin, James J. Dignam, Stephanie L. Pugh, and Howard M. Sandler. 2017b. "Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer." *New England Journal of Medicine* 376(5):417–28. doi: 10.1056/NEJMoa1607529.
- Smith, Matthew R., Maha Hussain, Fred Saad, Karim Fizazi, Cora N. Sternberg, E. David Crawford, Evgeny Kopyltsov, Chandler H. Park, Boris Alekseev, Álvaro Montesa-Pino, Dingwei Ye, Francis Parnis, Felipe Cruz, Teuvo L. J. Tammela, Hiroyoshi Suzuki, Tapio Utriainen, Cheng Fu, Motohide Uemura, María J. Méndez-Vidal, Benjamin L. Maughan, Heikki Joensuu, Silke Thiele, Rui Li, Iris Kuss, and Bertrand Tombal. 2022. "Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer." *New England Journal of Medicine* 1–11. doi: 10.1056/nejmoa2119115.
- Spratt, Daniel E., Hebert A. Vargas, Zachary S. Zumsteg, Jennifer S. Golia Pernicka, Joseph R. Osborne, Xin Pei, and Michael J. Zelefsky. 2017. "Patterns of Lymph Node Failure after Dose-Escalated Radiotherapy: Implications for Extended Pelvic Lymph Node Coverage." *European Urology* 71(1):37–43. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.043.
- Stish, Bradley J., Thomas M. Pisansky, William S. Harmsen, Brian J. Davis, Katherine S. Tzou, Richard Choo, and Steven J. Buskirk. 2016. "Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes with Early Salvage Radiotherapy in Men with Detectable Prostate-Specific Antigen after Prostatectomy for Prostate Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 34(32):3864–71. doi: 10.1200/JCO.2016.68.3425.
- Supiot, Stéphane, Loig Vaugier, David Pasquier, Xavier Buthaud, Nicolas Magné, Didier Peiffert, Paul Sargos, Gilles Crehange, Pascal Pommier, Genevieve Loos, Ali Hasbini, Igor Latorzeff, Marlon Silva, Fabrice Denis, Jean Léon Lagrange, Cyrille Morvan, Loic Champion, and Audrey Blanc-Lapierre. 2021. "OLIGOPELVIS GETUG P07, a Multicenter Phase II Trial of Combined High-Dose Salvage Radiotherapy and Hormone Therapy in Oligorecurrent Pelvic Node Relapses in Prostate Cancer[Formula Presented]." *European Urology* 80(4):405–14. doi: 10.1016/j.eururo.2021.06.010.
- Tang, Chad, Alexander D. Sherry, Cara Haymaker, Tharakeswara Bathala, Suyu Liu, Bryan Fellman, Lorenzo Cohen, Ana Aparicio, Amado J. Zurita, Alexandre Reuben, Enrica Marmonti, Stephen G. Chun, Jay P. Reddy, Amol Ghia, Sean McGuire, Eleni Efstathiou, Jennifer Wang, Jianbo Wang, Patrick Pilie, Craig Kovitz, Weiliang Du, Samantha J. Simiele, Rachit Kumar, Yerko Borghero, Zheng Shi, Brian Chapin, Daniel Gomez, Ignacio Wistuba, and Paul G. Corn. 2023. "Addition of Metastasis-Directed Therapy to Intermittent Hormone Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer: The EXTEND Phase 2 Randomized Clinical Trial." *JAMA Oncology* 9(6):825–34. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.0161.

- Tran, Sebastien, Sandra Jorcano, Teresa Falco, Giorgio Lamanna, Raymond Miralbell, and Thomas Zilli. 2018. "Oligorecurrent Nodal Prostate Cancer." *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 41(10):960–62. doi: 10.1097/COC.0000000000000419.
- Trapp, Christian, Dmytro Oliinyk, Paul Rogowski, Rieke von Bestenbostel, Ute Ganswindt, Minglun Li, Chukwuka Eze, Peter Bartenstein, Leonie Beyer, Harun Ilhan, Gabriel Sheikh, Lena Unterrainer, Christian Stief, Thilo Westhofen, Wolfgang G. Kunz, Marcus Unterrainer, Claus Belka, and Nina Sophie Schmidt-Hegemann. 2023. "An Analysis of the Distribution of PSMA PET/CT–Positive Lymph Nodes and Their Coverage by Different Elective Nodal Radiation Volumes in Postoperative Prostate Cancer Patients." *Journal of Nuclear Medicine* 64(6):918–23. doi: 10.2967/jnumed.122.265159.
- Treglia, Giorgio, Ricardo Pereira Mestre, Matteo Ferrari, Davide G. Bosetti, Mariarosa Pascale, Eleni Oikonomou, Sara De Dosso, Fernando Jermini, John O. Prior, Enrico Roggero, and Luca Giovanella. 2019. "Radiolabelled Choline versus PSMA PET/CT in Prostate Cancer Restaging: A Meta-Analysis." *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 9(2):127–39.
- Valle, Luca, David Shabsovich, Gert de Meerleer, Tobias Maurer, Declan G. Murphy, Nicholas G. Nickols, Neha Vapiwala, Jeremie Calais, and Amar U. Kishan. 2021. "Use and Impact of Positron Emission Tomography/Computed Tomography Prior to Salvage Radiation Therapy in Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: A Scoping Review." *European Urology Oncology* 4(3):339–55. doi: 10.1016/j.euo.2021.01.007.
- Vaugier, Loig, Clément Palpacuer, Emmanuel Rio, Aurore Goineau, David Pasquier, Xavier Buthaud, Guy De Laroche, Véronique Beckendorf, Paul Sargos, Gilles Créhange, Pascal Pommier, Geneviève Loos, Ali Hasbini, Igor Latorzeff, Marlon Silva, Fabrice Denis, Jean Léon Lagrange, Loic Champion, and Stéphane Supiot. 2019. "Early Toxicity of a Phase 2 Trial of Combined Salvage Radiation Therapy and Hormone Therapy in Oligometastatic Pelvic Node Relapses of Prostate Cancer (OLIGOPELVIS GETUG P07)." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 103(5):1061–67. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.12.020.
- Wu, Jun Xin, Li Mei Lin, Jun Yan He, Liang Hong, and Jin Luan Li. 2016. "Radiotherapy Combined with Androgen Deprivation for Bone Oligometastases after Primary Curative Radiotherapy for Prostate Cancer." *Medicine (United States)* 95(6):1–6. doi: 10.1097/MD.0000000000002789.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Biochemisch rezidivfreies Überleben nach Salvage-Bestrahlung A) im gesamten Kollektiv, B) bei Patienten mit PET-negativem und PET-positivem Befund in der PSMA-PET/CT.....	9
Abbildung 2: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Cholin-PET/CT- versus PSMA-PET/CT-geführter Salvage-Bestrahlung	10
Abbildung 3: A) Biochemisch rezidivfreies Überleben, B) Fernmetastasenfreies Überleben	14
Abbildung 4: Biochemisch rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von A) ADT versus keiner ADT, B) ausschließlich pelvinem versus paraaortalem ± pelvinem Lymphknotenbefall	15
Abbildung 5: Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) in Abhängigkeit von A) ADT versus keine ADT, B) des PSA-Werts vor Therapie (< 1 ng/ml versus ≥ 1 ng/ml)	16
Abbildung 6: Beispiel eines Patienten, der nach vorhergehender pelviner ENRT mit einem paraaortalen Feldanschluss behandelt wurde. Die Isodosen der Vorbestrahlung entsprechen: Dunkelblau = 20 Gy, hellblau = 30 Gy, grün = 40 Gy, gelb = 50 Gy. Links: Koronare Ansicht; rechts: Sagittale Ansicht	21
Abbildung 7: Darstellung der Nebenwirkungen der Bestrahlung mit Feldanschluss: Ausgangslage, Akut- und Spättoxizität für gastrointestinale Nebenwirkungen	22
Abbildung 8: Darstellung der Nebenwirkungen der Bestrahlung mit Feldanschluss: Ausgangslage, Akut- und Spättoxizität für urogenitale Nebenwirkungen und Erektionsstörungen.....	23
Abbildung 9: biochemisch progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von A) Alter, B) Kategorie der Oligometastasierung, C) konkomitanter ADT und D) Hormonsensitivität.	35
Abbildung 10: Korrelation zwischen absoluter Veränderung des SUVmax und dem Intervall zwischen den PET/CT-Untersuchungen ($r=0,282$, $p=0,098$)	39
Abbildung 11: Absolute SUVmax-Veränderungen in Patienten mit und ohne ADT	40

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Befragten und der jeweiligen Institution27
Tabelle 2: Fragen und Antworten zur Behandlungspraxis beim OMPC28

9. Verzeichnis der Originalarbeiten

9.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. Sheikh GT, Trapp C, Schmidt-Hegemann NS, Buchner A, Stief CG, Unterrainer M, Kunz WG, Cyran CC, Grawe F, Delker A, Zacherl MJ, Holzgreve A, Unterrainer LM, Brendel M, Belka C, Li M, **Rogowski P.** (2024). PSMA-PET/CT response after metastasis-directed radiotherapy of bone oligometastases in prostate cancer. *EJNMMI Rep.* 2024 Aug 19;8(1):25. doi: 10.1186/s41824-024-00212-w [IF 1.7]
2. **Rogowski P**, Schönecker S, Konnerth D, Schäfer A, Pazos M, Gaasch A, Niyazi M, Boelke E, Matuschek C, Haussmann J, Braun M, Pölcher M, Würstlein R, Harbeck N, Belka C, Corradini S. (2023). Adjuvant Therapy for Elderly Breast Cancer Patients after Breast-Conserving Surgery: Outcomes in Real World Practice. *Cancers.* 2023; 15(8):2334. <https://doi.org/10.3390/cancers15082334> [IF 4.9]
3. Li M, Fan Y, Trapp C, Schmidt-Hegemann NS, Ma J, Buchner A, Lu S, Xu B, Stief C, Wang X, Zhou C, Belka C, **Rogowski P.** (2022). Elective nodal radiotherapy with a gapless radiation field junction for oligorecurrent prostate cancer after previous radiotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2022 Dec 24;39:100571. doi: 10.1016/j.ctro.2022.100571 [IF 4.739]
4. **Rogowski P**, Rottler M, Walter F, Saicic S, Niyazi M, Well J, Nierer L, Trillsch F, Burges A, Mahner S, Belka C, Corradini S (2022). Clinical outcome of combined intracavitary / interstitial brachytherapy using a hybrid applicator in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2022 Sep;166(3):576-581. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.06.019. Epub 2022 Jun 25 [IF 5.304].
5. **Rogowski, P.**, Trapp C, von Bestenbostel R, Konnerth D, Marschner S, Schmidt Hegemann NS, Belka C, Li M (2022). Radiotherapy in oligometastatic prostate cancer-a pattern of care survey among members of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO). *Strahlenther Onkol.* 2022 Apr 1. doi: 10.1007/s00066-022-01925-2 [IF 3.1]
6. **Rogowski, P.**, Trapp, C., von Bestenbostel, R., Schmidt-Hegemann, N. S., Shi, R., Ilhan, H., Kretschmer, A., Stief, C., Ganswindt, U., Belka, C., & Li, M. (2021). Outcomes of metastasis-directed therapy of bone oligometastatic prostate cancer. *Radiation Oncology*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01849-8> [IF 4.309]
7. **Rogowski, P.**, Trapp, C., von Bestenbostel, R., Eze, C., Ganswindt, U., Li, M., Unterrainer, M., Zacherl, M. J., Ilhan, H., Beyer, L., Kretschmer, A., Bartenstein, P., Stief, C., Belka, C., & Schmidt-Hegemann, N. S. (2021). Outcome after PSMA-PET/CT-based salvage radiotherapy for nodal recurrence after radical prostatectomy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05557-z> [IF 10.057]
8. **Rogowski, P.**, von Bestenbostel, R., Walter, F., Straub, K., Nierer, L., Kurz, C., Landry, G., Reiner, M., Auernhammer, C. J., Belka, C., Niyazi, M., & Corradini, S. (2021). Feasibility and early clinical experience of online adaptive mr-guided radiotherapy of liver tumors. *Cancers*, 13(7), 1523. <https://doi.org/10.3390/cancers13071523> [IF 6.575]

9. Hegemann, N. S. S., **Rogowski, P.**, Eze, C., Schäfer, C., Stief, C., Lang, S., Spohn, S., Steffens, R., Li, M., Gratzke, C., Schultze-Seemann, W., Ilhan, H., Fendler, W. P., Bartenstein, P., Ganswindt, U., Buchner, A., Grosu, A. L., Belka, C., Meyer, P. T., ... Zamboglou, C. (2020). Outcome after 68ga-psma-11 versus choline pet-based salvage radiotherapy in patients with biochemical recurrence of prostate cancer: A matched-pair analysis. *Cancers*, 12(11), 1–13. <https://doi.org/10.3390/cancers12113395> [IF 6.639]
10. **Rogowski, P.**, Schönecker, S., Pazos, M., Reitz, D., Braun, M., Pölcher, M., Hanusch, C., Wuerstlein, R., Harbeck, N., Mahner, S., Belka, C., & Corradini, S. (2019). Pattern of care of adjuvant radiotherapy in male breast cancer patients in clinical practice: an observational study. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 195(4), 289–296. <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1337-8> [IF 2.899]

9.2 Originalarbeiten als Koautor

11. Trapp C, Aebersold DM, Belka C, Casuscelli J, Emmett L, Eze C, Fanti S, Farolfi A, Fendler W, Grosu AL, Guckenberger M, Hruby G, Kirste S, Koerber SA, Kroeze S, Peeken JC, **Rogowski P**, Scharl S, Shelan M, Spohn SKB, Strouthos I, Unterrainer L, Vogel M, Wiegel T, Zamboglou C, Schmidt-Hegemann NS. (2024) Whole pelvis vs. hemi pelvis elective nodal radiotherapy in patients with PSMA-positive nodal recurrence after radical prostatectomy - a retrospective multi-institutional propensity score analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. doi: 10.1007/s00259-024-06802-x. Epub ahead of print. [IF 8.6]
12. Ümütlü MR, Öcal O, Pühr-Westerheide D, Fabritius MP, Wildgruber M, Deniz S, Corradini S, Rottler M, Walter F, **Rogowski P**, Seidensticker R, Philipp AB, Rössler D, Ricke J, Seidensticker M. (2024) Efficacy and Safety of Local Liver Radioablation in Hepatocellular Carcinoma Lesions within and beyond Limits of Thermal Ablation. *Dig Dis*. doi: 10.1159/000538788. Epub ahead of print. [IF 2.0].
13. Trapp C, Oliinyk D, **Rogowski P**, von Bestenbostel R, Ganswindt U, Li M, Eze C, Bartenstein P, Beyer L, Ilhan H, Sheikh G, Unterrainer L, Stief C, Westhofen T, Kunz WG, Unterrainer M, Belka C, Schmidt-Hegemann NS (2023). An Analysis of the Distribution of PSMA PET/CT-Positive Lymph Nodes and Their Coverage by Different Elective Nodal Radiation Volumes in Postoperative Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med*. 2023 Jun;64(6):918-923. doi: 10.2967/jnumed.122.265159. Epub 2023 Feb 2. [IF 9.1].
14. Walter, F., Rottler, M., Nierer, L., Landry, G., Well, J., **Rogowski, P.**, Mohnike, K., Seidensticker, M., Ricke, J., Belka, C., & Corradini, S. (2021). Interstitial high-dose-rate brachytherapy of liver metastases in oligometastatic patients. *Cancers*, 13(24). <https://doi.org/10.3390/cancers13246250> [IF 6.575]
15. Hadi, I., Eze, C., Schönecker, S., von Bestenbostel, R., **Rogowski, P.**, Nierer, L., Bodensohn, R., Reiner, M., Landry, G., Belka, C., Niyazi, M., & Corradini, S. (2022). MR-guided SBRT boost for patients with locally advanced or recurrent gynecological cancers ineligible for brachytherapy: feasibility and early clinical experience. *Radiation oncology*, 17(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s13014-022-01981-z> [IF 3.6]

16. Kretschmer, A., Milow, J., Eze, C., Buchner, A., Li, M., Westhofen, T., Fuchs, F., **Rogowski, P.**, Trapp, C., Ganswindt, U., Zacherl, M. J., Beyer, L., Wenter, V., Bartenstein, P., Schlenker, B., Stief, C. G., Belka, C., & Schmidt-Hegemann, N. S. (2021). Patient-Reported and Oncological Outcomes of Salvage Therapies for PSMA-Positive Nodal Recurrent Prostate Cancer: Real-Life Experiences and Implications for Future Trial Design. *Frontiers in oncology*, 11, 708595. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.708595> [IF 6.244]
17. Shi, R., Bao, X., **Rogowski, P.**, Schäfer, C., Schmidt-Hegemann, N. S., Unger, K., Lu, S., Sun, J., Buchner, A., Stief, C., Belka, C., & Li, M. (2020). Establishment and validation of an individualized cell cycle process-related gene signature to predict cancer-specific survival in patients with bladder cancer. *Cancers*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/cancers12051146> [IF 6.639]
18. Schmidt-Hegemann, N. S., Buchner, A., Eze, C., **Rogowski, P.**, Schaefer, C., Ilhan, H., Li, M., Fendler, W. P., Bartenstein, P., Ganswindt, U., Stief, C., Belka, C., & Kretschmer, A. (2020). PSMA-positive nodal recurrence in prostate cancer: Salvage radiotherapy is superior to salvage lymph node dissection in retrospective analysis. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 196(7), 637–646. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01605-z> [IF 3.621]
19. Schaefer, C., Zamboglou, C., Volegova-Neher, N., Martini, C., Nicolay, N. H., Schmidt-Hegemann, N. S., **Rogowski, P.**, Li, M., Belka, C., Müller, A. C., Grosu, A. L., & Brunner, T. (2020). Impact of a low FODMAP diet on the amount of rectal gas and rectal volume during radiotherapy in patients with prostate cancer- A prospective pilot study. *Radiation Oncology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-020-1474-y> [IF 3.481]
20. Shi, R., Bao, X., Weischenfeldt, J., Schaefer, C., **Rogowski, P.**, Schmidt-Hegemann, N. S., Unger, K., Lauber, K., Wang, X., Buchner, A., Stief, C., Schlomm, T., Belka, C., & Li, M. (2020). A novel gene signature-based model predicts biochemical recurrence-free survival in prostate cancer patients after radical prostatectomy. *Cancers*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/cancers12010001> [IF 6.639]
21. Schmidt-Hegemann, N. S., Eze, C., Li, M., **Rogowski, P.**, Schaefer, C., Stief, C., Buchner, A., Zamboglou, C., Fendler, W. P., Ganswindt, U., Cyran, C., Bartenstein, P., Belka, C., & Ilhan, H. (2019). Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on the radiotherapeutic approach to prostate cancer in comparison to CT: A retrospective analysis. *Journal of Nuclear Medicine*, 60(7), 963–970. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.220855> [IF 7.887]
22. Schmidt-Hegemann, N. S., Fendler, W. P., Ilhan, H., Herlemann, A., Buchner, A., Stief, C., Eze, C., **Rogowski, P.**, Li, M., Bartenstein, P., Ganswindt, U., & Belka, C. (2018). Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy. *Radiation Oncology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-018-0983-4> [IF 2.895]
23. Schmidt-Hegemann, N. S., Fendler, W. P., Buchner, A., Stief, C., **Rogowski, P.**, Niyazi, M., Eze, C., Li, M., Bartenstein, P., Belka, C., & Ganswindt, U. (2017). Detection level and pattern of positive lesions using PSMA PET/CT for staging prior to radiation therapy. *Radiation Oncology*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0902-0> [IF 2.862]

24. Randriamboavonjy, V., Mann, W. A., Elgheznavy, A., Popp, R., **Rogowski, P.**, Dornauf, I., Dröse, S., & Fleming, I. (2015). Metformin reduces hyper-reactivity of platelets from patients with polycystic ovary syndrome by improving mitochondrial integrity. *Thrombosis and haemostasis*, 114(3), 569–578. <https://doi.org/10.1160/TH14-09-0797> [IF 5.565]

9.3 Übersichtsartikel

25. Konnerth D, Gaasch A, Zinn A, **Rogowski P**, Rottler M, Walter F, Knoth J, Sturdza A, Oelmann J, Grawe F, Bodensohn R, Belka C, Corradini S. (2024) Hematologic Toxicity and Bone Marrow-Sparing Strategies in Chemoradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2024 May 11;16(10):1842. doi: 10.3390/cancers16101842. [IF 4.5]
26. Shouman MA, Fuchs F, Walter F, Corradini S, Westphalen CB, Vornhülz M, Beyer G, Andrade D, Belka C, Niyazi M, **Rogowski P**. (2024) Stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer - A systematic review of prospective data. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2024 Jan 28;45:100738. doi: 10.1016/j.ctro.2024.100738 [IF 2.8]
27. **Rogowski, P.**, Roach, M., Schmidt-Hegemann, N. S., Trapp, C., von Bestenbostel, R., Shi, R., Buchner, A., Stief, C., Belka, C., & Li, M. (2021). Radiotherapy of oligometastatic prostate cancer: a systematic review. *Radiation Oncology*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01776-8> [IF 4.309]
28. Pazos, M., Schönecker, S., Reitz, D., **Rogowski, P.**, Niyazi, M., Alongi, F., Matuschek, C., Braun, M., Harbeck, N., Belka, C., & Corradini, S. (2018). Recent Developments in Radiation Oncology: An Overview of Individualised Treatment Strategies in Breast Cancer. *Breast Care*, 13(4), 285–291. <https://doi.org/10.1159/000488189> [IF 2.087]