

Aus der  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München



***Salvage-Bestrahlung nach Radikaler Prostatektomie: Effektivität und Nebenwirkungen der modernen Radiotherapie***

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Sophia Luisa Buchwieser

aus  
Bad Tölz

Jahr  
2025

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erster Gutachter: Prof. Dr. Claus Belka

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Alexander Buchner

Dritter Gutachter: Prof. Dr. Rolf Muschter

Mitbetreuung durch den Dr. Christian Trapp  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	1
1.1	Kurative Therapieansätze des lokalen Prostatakarzinoms	1
1.1.1	Epidemiologie des Prostatakarzinoms	1
1.1.2	Primäre Therapiemöglichkeiten	1
1.1.3	Radikale Prostatektomie	2
1.2	Salvage-Radiotherapie	3
1.2.1	Das biochemische Rezidiv nach radikaler Prostatektomie	3
1.2.2	Definition und Rahmenbedingungen der Salvage Bestrahlung	4
1.2.3	Salvage versus Adjuvant	4
1.3	Bedeutung der modernen Radiotherapie in der Prostatakarzinombehandlung	5
1.3.1	Neue radiotherapeutische Methoden: IMRT und IGRT	5
1.3.2	Die Rolle des PSMA Pet/CT in der Salvage-Bestrahlung	6
1.3.3	Möglichkeit der Dosisintensivierung und Einfluss auf Toxizität	7
1.4	Problemstellung	7
<b>2</b>	<b>Methodik</b>	8
2.1	Retrospektive Datenerhebung	8
2.2	Aufbau der ASEA Datenbank	9
2.3	Aktuelle Datenerhebung: Patientenfragebogen	14
2.4	Statistische Auswertung	14
2.5	Ethische Zulassung	15
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	16
3.1	Patientenkollektiv	16
3.1.1	Initiale Patientencharakteristika	16
3.1.2	Postoperativer Verlauf	18
3.1.3	Radiotherapie-assoziierte Daten	19
3.1.4	Post-RT Verlauf	20
3.2	Patientencharakteristika als Einflussfaktoren auf Progress nach sRT	23
3.2.1	Charakteristikum Alter	23
3.2.2	Charakteristikum Gleason-Score	24
3.2.3	Charakteristikum D'Amico Risikogruppe	26
3.3	OP-assoziierte Einflussfaktoren auf Progress nach sRT	26
3.3.1	N- und R-Status	26
3.3.2	Postoperativer PSA	28
3.4	Zeitpunkt der sRT: Wie „early“ soll man die Bestrahlung einleiten?	30

3.4.1	Early Salvage versus Salvage: PSA-Rezidiv.....	30
3.4.2	Early Salvage versus Salvage: Makroskopischer Progress .....	31
3.4.3	Early Salvage versus Salvage: Lymphknotenmetastasen.....	31
3.4.4	Early Salvage versus Salvage: Ossäre Metastasen.....	32
3.4.5	Early Salvage versus Very Early Salvage .....	33
3.4.6	COX: Very Early Salvage.....	35
3.4.7	Zeitspanne zwischen OP und BCR.....	36
3.4.8	Zeitspanne zwischen BCR und Einleitung der RT.....	38
3.5	„Staging“ vor RT: Welche Art der Bildgebung soll erfolgen? .....	39
3.6	Systemtherapie zur Bestrahlung.....	42
3.7	Bestrahlung der Lymphabflusswege .....	44
3.8	Bestrahlungsart.....	47
3.9	Überblick: Multivariate Analyse der Einflussfaktoren .....	49
3.10	CTCAE: Nebenwirkungsprofil der Salvage-Bestrahlung und Einflussfaktoren.....	51
3.10.1	Überblick über Nebenwirkungen im Zeitverlauf.....	51
3.10.2	Einfluss Bestrahlungsindikation (Early Salvage versus Salvage).....	57
3.10.3	Einfluss Bestrahlungsart.....	59
3.10.4	Einfluss Bestrahlung der Lymphabflusswege .....	61
3.10.5	Einfluss Strahlenbelastung der „organs at risk“ .....	63
4	<b>Diskussion .....</b>	67
4.1	Patientenkollektiv – Welche Patienten profitieren von einer sRT?.....	67
4.2	Zeitpunkt – Wie „early“ ist früh genug? .....	69
4.3	Bestrahlungsart – Einflussgröße der modernen Radiotherapie-Technik.....	71
4.4	Nebenwirkungen – Wie „toxisch“ ist die sRT?.....	73
5	<b>Zusammenfassung .....</b>	76
6	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	79
7	<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....</b>	80
8	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	83
9	<b>Danksagung .....</b>	89
10	<b>Lebenslauf .....</b>	90
11	<b>Anhang .....</b>	91

# 1 Einleitung

## 1.1 Kurative Therapieansätze des lokalen Prostatakarzinoms

### 1.1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

In Deutschland stellt das Prostatakarzinom die häufigste Krebserkrankung des Mannes dar. Das Krebsregister des Robert-Koch-Instituts verzeichnete im Jahr 2020 rund 65.820 Neuerkrankungen. Prostatakrebs verbleibt eine Erkrankung, welche selten vor dem 50. Lebensjahr auftritt. Ein 65-Jähriger hat statistisch gesehen ein Risiko von circa 12%, in seinem weiteren Leben an einem Prostatakarzinom zu erkranken. [1]

Europaweit macht die Erkrankung rund 23% aller Krebsfälle unter Männern aus und ist für 10% der damit assoziierten Todesfälle verantwortlich. [2] [3] Die Einführung des Screenings mittels Prostata-spezifischen-Antigens (PSA) brachte eine deutlich steigende Inzidenz der Erkrankung mit sich. [4] Folglich zeigte sich ein hoher Anteil an lokalisierten Prostatakarzinomen, die noch keine Fernmetastasen gebildet haben. [5] Circa zwei Drittel der Tumoren werden in einem lokalisierten, weniger fortgeschrittenen, Stadium entdeckt (s. Gliederungspunkt 2.1.2). Die 5-Jahres-Überlebensrate hielt sich für das Prostatakarzinom in Deutschland in den letzten Jahren stabil bei etwa 90%. [1] [6]

Ursachen, die für die Entstehung des Prostatakarzinoms verantwortlich sind, sind bis heute weitestgehend unbekannt. Allerdings steht fest, dass das Alter und eine positive Familienanamnese die wohl bedeutendsten Risikofaktoren darstellen. Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit Prostatakrebs zu entwickeln mindestens doppelt so hoch ist, wenn ein Verwandter ersten Grades erkrankt ist. [5] [7] Andere Einflussfaktoren, die sich vor allem auf Lebensstil und Ernährung beziehen, werden weiterhin diskutiert und erforscht. [8] In Zeiten des demographischen Wandels gewinnt die moderne Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms, vor allem im frühen, lokalisierten Stadium, zunehmend an Bedeutung. [9]

### 1.1.2 Primäre Therapiemöglichkeiten

Die primären Therapiemöglichkeiten des lokalisierten Prostatakarzinoms werden bis heute kontrovers diskutiert. Durch die modernen Screening-Methoden, und der daraus resultierenden Häufigkeit der Erkrankung, hat die Gesellschaft ein hohes Interesse an einer optimalen Therapie. [9] [10] Das klinische Management unterliegt einem individuellen Entscheidungsprozess. Risikofaktoren des Patienten, mögliche Nebenwirkungen einer Therapie, sowie auch persönliche Präferenzen müssen in einem multidisziplinären Team und zusammen mit dem Patienten abgewogen werden. [11] [12]

Um eine Übertherapie, welche mit unerwünschten Nebenwirkungen in Verbindung stehen kann, vermeiden zu können, sind auch defensive Therapiestrategien von großer Bedeutung. Die sogenannte Active Surveillance basiert auf dem Prinzip der Überwachung, wobei der Krankheitsverlauf engmaschig mittels digital-rektaler Untersuchung, PSA-Werten und Biopsien kontrolliert wird. Im Falle eines Fortschreitens der Erkrankung können notwendige kurative Interventionen eingeleitet werden.

Dies steht im Gegensatz zum Prinzip des Watchful Waitings, wobei eine Behandlung lediglich zur lokalen Kontrolle beim Auftreten von Beschwerden angestrebt wird. [10]

Die häufigsten Therapiemöglichkeiten in kurativer Intention stellen die radikale Prostatektomie (RP) und die perkutane Radiotherapie (RT) dar. [13] Lange wurde keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) veröffentlicht, welche die generelle Präferenz einer der beiden Methoden ergeben hätte. [14] [15] Der ProtectT Trial, welcher im NEJM veröffentlicht wurde, konnte in diesem Punkt Aufschluss geben. Die radikale Prostatektomie und die Radiotherapie (in Kombination mit einer Antihormonellen Therapie (AHT)), zeigten ein ähnlich hohes Prostatakrebs-spezifisches-Überleben innerhalb der untersuchten Patientenkollektive mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (Medianer PSA bei 4,6 ng/ml; 76% Stadium T1c). Sowohl Radiotherapie als auch Prostatektomie erzielten hierbei geringere Raten an Fernmetastasierung im Sinne des onkologischen Outcomes. Unterschiede gibt es ebenso bei Betrachtung der Therapienebenwirkungen. Während die RP die höhere Rate an sexuellen Funktionsstörungen und Inkontinenz nach Therapie verzeichnete, zeigte sich bei den radiotherapierten Patienten ein Maximum der erektilen Dysfunktion nach etwa 6 Monaten, welche sich allerdings im Verlauf in vielen Fällen wieder zurückbildete. Ebenso schien die Bestrahlung einen vergleichsweise geringen Effekt auf die Urinkontinenz zu haben. Gastrointestinale Nebenwirkungen, insbesondere blutige Stühle, stellten sich insgesamt häufiger in der Radiotherapie-Gruppe ein. [16]

In der heutigen Zeit muss die Entwicklung moderner Technologien bei der Auswahl einer geeigneten Therapie berücksichtigt werden. Je nach Ausbreitung des Tumors bieten sich zusätzliche Verfahren an, wie beispielsweise die Brachytherapie oder die bis dato eher selten applizierte fokale Therapie mittels Ultraschall (HIFU). Beide Verfahren eignen sich grundsätzlich eher für lokal begrenzte Karzinome mit niedrigem Risikoprofil. [11] [17] [18]

Sowohl die Detektion von Tumorzellen mittels moderner Bildgebung als auch die Therapiestrategien an sich sind deutlich präziser geworden. Dosisescalation in der Strahlentherapie [19] sowie moderne roboter-assistierte Operationsmethoden in der Urologie [9] gehören zum klinischen Alltag. Die Erhaltung der Lebensqualität durch möglichst geringe Nebenwirkungen ist heute ein zentraler Aspekt der Prostatakrebsbehandlung. [20]

### 1.1.3 Radikale Prostatektomie

Die RP ist eine invasive Behandlungsmethode des Prostatakarzinoms. Sie beinhaltet die vollständige Entfernung der Prostatadrüse sowie ggf. der angrenzenden Samenblasen (Prostatovesikulektomie). Je nach Ausbreitung des Tumors können zusätzlich die regionalen Lymphknoten entfernt und eine nervenschonende Operation angestrebt werden, um die erektilen Funktion zu erhalten. [21] Die RP bietet eine kurative Option bei lokal begrenzter sowie auch lokal fortgeschrittener Erkrankung und sollte nur von erfahrenen Urologen [22] sowie bei Erreichbarkeit der vollständigen Tumorentfernung (R0-Resektion) erfolgen. [23] [24]

Das Ziel der RP ist die Heilung des Prostatakrebses mit einer möglichst geringen Ausprägung an Nebenwirkungen der Intervention. Komplikationen wie der Verlust von Kontinenz oder Erektionsfähigkeit können die Lebensqualität erheblich einschränken. [10] [20]

Wie erfolgreich das Ergebnis einer RP ist, wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Obwohl die Operation generell bei allen Risikogruppen des lokalen Karzinoms durchgeführt wird, ließ sich eine Empfehlung vor allem für Patienten der mittleren Risikogruppe aussprechen. [13] [20] Verschiedene Operationstechniken stehen für die Durchführung der Prostatektomie zur Verfügung.

Neben der offenen und der laparoskopischen Variante gelangte die Roboter-assistierte Methode zunehmend in den Fokus. Die modernen Operationstechniken sind weniger invasiv und können Vorteile bezüglich Blutungsrisiko, Wundheilung sowie Verweildauer bieten. Ebenso erfordern sie allerdings erfahrene Urologen mit entsprechender Expertise in diesem Gebiet. Zum aktuellen Zeitpunkt existieren keine Daten, die den generellen Vorteil einer Methode aufzeigen würden. [11]

Um das Outcome nach RP beurteilen und bewerten zu können, verglichen Studien das Konzept des Watchful Waitings (WW) mit der Operation. Studienübergreifend ließ sich feststellen, dass junge Patienten (<65 Jahre) generell mehr von der Operation profitieren als ältere. Erektile Dysfunktion sowie Inkontinenz trat in höherem Ausmaß bei den prostatektomierten Patienten auf. [9] Zwei große Studien befassten sich mit diesem Vergleich: die PIVOT-Studie sowie die Untersuchung von Bill-Axelson et al. Während bei PIVOT über einen Zeitraum von 19 Jahren nur ein kaum nachweisbarer Effekt der RP auf das Überleben nachgewiesen werden konnte [25], verzeichnete die zweite Studie einen größeren Erfolg. Über ein Follow-Up von 29 Jahren zeigte sich eine geringere Mortalität, sowie bessere lokale Kontrolle und eine Lebenszeitverlängerung von rund drei Jahren. [26]

## 1.2 Salvage-Radiotherapie

### 1.2.1 Das biochemische Rezidiv nach radikaler Prostatektomie

Nicht bei allen Patienten führt die primäre Therapie zum gewünschten Erfolg. Fällt der PSA-Wert nach einer Behandlung nicht adäquat ab oder steigt im Verlauf kontinuierlich an, so ist von einem Versagen der Ersttherapie auszugehen. [27] Verschiedene Studien konnten zeigen, dass mehr als ein Drittel jener Männer, die sich einer RP unterzogen, innerhalb von 5 bis 10 Jahren ein sogenanntes biochemisches Rezidiv (BCR) entwickeln. [28] [29]

Die Definition des BCR hängt davon ab, welche kurative Therapieoption man erhalten hat. Im Falle der RP sollte der PSA postoperativ typischerweise auf einen Wert unterhalb der Nachweigrenze abfallen. Lässt sich in zwei aufeinanderfolgenden Messungen ein Wert größer als 0,2 ng/mL feststellen, so spricht man von einem BCR. Ebenso können allerdings auch zwei steigende Werte <0,2 ng/mL ein Fortschreiten der Erkrankung bedeuten. Sobald eine derartige Entwicklung auftritt, geht man von einem Rezidiv der Erkrankung aus: In Form von lokalem Progress oder metastatischer Ausbreitung. [20]

Ob ein Patient ein Rezidiv erleidet, hängt von bestimmten prognostischen Faktoren ab, welche das Wiederkehren der Erkrankung fördern können. [23] So begünstigen etwa ein positiver postoperativer Resektionsrand oder eine nachgewiesene Invasion der Samenblasen das Auftreten eines BCR. [29] Auch die Dynamik des PSA-Werts spielt eine bedeutende Rolle. Tritt das PSA-Rezidiv bereits innerhalb der ersten 6 Monate auf, so ist das ein starker Hinweis auf Metastasierung. [30] Ebenso steht eine kurze PSA-Verdopplungszeit im Zusammenhang mit besonders früh rezidivierender Erkrankung. [31]

Der Umgang mit dem BCR stellt Ärzte vor eine Herausforderung. Einerseits soll durch möglichst frühzeitiges Handeln ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden, da die Prognose entsprechender Patienten ohnehin deutlich schlechter ausfällt als bei jenen ohne PSA-Rezidiv. Andererseits möchte man eine Überbehandlung verhindern, welche möglicherweise die Lebensqualität eines Mannes einschränken und darüber hinaus kaum Einfluss auf sein Überleben nehmen kann. [32]

## 1.2.2 Definition und Rahmenbedingungen der Salvage Bestrahlung

Therapeutische Optionen nach einer RP sind die adjuvante RT (aRT), sowie die Salvage Bestrahlung (sRT). [20] Letztere stellt nach aktuellem Kenntnisstand die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit bei BCR nach RP dar. Abhängig vom Risikoprofil des Patienten kann das Verfahren ggf. durch eine Antihormonelle Therapie (AHT) ergänzt werden. [33] [34]

Als sRT bezeichnet man die Bestrahlung der Prostata und ggf. des umgebenden Gewebes im Falle eines BCR oder eines inadäquaten PSA-Abfalls bei prostatektomierten Patienten. Es sollte kein Hinweis auf Fernmetastasierung vorliegen. Die Entscheidung für eine sRT kann, neben dem Ergebnis des histopathologischen Befunds, basierend auf dem postoperativen PSA-Verlauf getroffen werden. [29]

Um optimale Rahmenbedingungen für eine sRT schaffen zu können, bedarf es des richtigen Timings. Im Allgemeinen wird empfohlen, die Therapie so früh wie möglich einzuleiten. Genaue Richtlinien hierfür gibt es nicht, jedoch zeigt die Metaanalyse diverser retrospektiver Studien, dass Patienten von einer sogenannten Early Salvage Radiotherapie (esRT) profitieren. [35] Diese ist definiert als die Einleitung einer Salvage-Radiatio bereits im Bereich eines PSA-Werts  $< 0,5 \text{ ng/mL}$ . [18]

Die wohl bedeutendsten Faktoren, die im Zusammenhang mit möglichst langem rezidivfreien Überleben stehen, sind hierbei der PSA-Wert vor Einleitung der sRT sowie die Bestrahlungsdosis. [36] Retrospektiven Studien zufolge konnte eine sRT das prostatakarzinom-spezifische Überleben nur dann signifikant verbessern, wenn die PSA-Verdopplungszeit  $< 6$  Monate war und die Bestrahlung innerhalb von 2 Jahren nach Auftreten des BCR eingeleitet wurde. [37] [38]

Die sRT stellt ein vielversprechendes Therapiekonzept im Rahmen des BCR dar. Eine frühe Einleitung der Bestrahlung bietet gute Rahmenbedingungen für eine Behandlung. Etwa 60% jener Patienten, welche bereits bei einem PSA von  $0,5 \text{ ng/mL}$  bestrahlt wurden, erreichten anschließend sogar Werte unterhalb der Nachweisgrenze. [33] [39] Untersuchungen zeigten erfreuliche Ergebnisse bezüglich der biochemischen Tumorkontrolle. Im Durchschnitt hatten 80% der Probanden ein rückfallfreies Intervall von 5 Jahren. [39] [32]

## 1.2.3 Salvage versus Adjuvant

In Abgrenzung zur sRT definiert man die aRT als postoperative Bestrahlung jener Patienten, die aufgrund ungünstiger pathologischer Faktoren (z.B. positive Resektionsränder) ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidivs oder Metastasen haben. In der Regel liegt zum Zeitpunkt der Behandlungseinleitung aber kein BCR vor. [29] Die adjuvante Therapie findet typischerweise in direktem zeitlichen Zusammenhang zur RP statt (max. 6 Monate postoperativ) [40], sowie unter Applizierung geringerer Dosen als bei der sRT. [29]

Aufgrund der hohen Relevanz im klinischen Alltag haben sich bereits verschiedene Studien mit dem Vergleich beider Bestrahlungsansätze beschäftigt. Retrospektive Analysen konnten auch in Langzeit-Untersuchungen keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens und der lokalen Kontrolle zwischen den beiden Gruppen feststellen. Im Vergleich zur abwartenden Strategie zeigte sich zwar bei der aRT zunächst eine bessere biochemische Kontrolle, jedoch letztendlich kein Unterschied im Gesamtüberleben. [41]

Die Studien wurden im Nachhinein aufgrund zu unterschiedlicher Einschlusskriterien kritisiert. Verschiedene Risikoprofile seien nicht ausreichend berücksichtigt und die sRT in vielen Fällen zu spät eingeleitet worden, um aussagekräftige Ergebnisse liefern zu können. [42]

Aufgrund neuer Ergebnisse der drei großen Studien zu diesem Thema (RAVES, RADICALS und GETUG) ergibt sich zunehmend eine klare Evidenz zugunsten der frühen Salvage-Therapie, worauf im Unterpunkt Diskussion noch weiter eingegangen werden wird. [43] Ein interessanter Aspekt zugunsten der adjuvanten Radiatio ergibt sich allerdings in der Studie von Tiliki et al., welche am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf die Untergruppe des pN1-Patientenkollektivs untersucht hat. Diese retrospektive Arbeit zeigt auf, dass jenes Risiko-Patientenkollektiv bezüglich des Gesamtüberlebens von einer aRT im Vergleich zur esRT profitiert. Dieser Vorteil stellt sich abhängig vom Lymphknotenbefall des Patienten dar (8% Overall-Survival-Reduktion pro nachgewiesenen positiven pelvinen Lymphknoten). [44]

## 1.3 Bedeutung der modernen Radiotherapie in der Prostatakarzinombehandlung

### 1.3.1 Neue radiotherapeutische Methoden: IMRT und IGRT

Die hohe Anzahl an früh diagnostizierten, lokalisierten Prostatakarzinomen bietet eine große Chance für die Strahlentherapie. Die Mehrheit der Patienten hat eine hohe Lebenserwartung trotz der Erkrankung, weshalb der Erhalt der Lebensqualität einen hohen Stellenwert bei der Therapiefindung einnimmt. [45] Beachtliche technische Fortschritte der letzten Jahre ermöglichen mit der Radiotherapie eine kaum invasive sowie nebenwirkungsarme Behandlungsoption. [46] [47]

Eine strahlentherapeutische Errungenschaft der letzten Jahre ist die sogenannte intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT). Diese Technik stellt eine erweiterte Form der 3D-konformalen Bestrahlung dar, welche es möglich macht, die Intensität der Bestrahlung zu variieren. Dadurch kann das Tumorgewebe exakter bestrahlt und umliegendes Gewebe vor schädlicher Strahlung geschont werden. [47] Die lokale Kontrolle kann durch höhere Dosen auf klar definierte Volumina erhöht werden, ohne dabei umgebende Organe wie beispielsweise das Rektum oder die Blase zusätzlich zu schädigen. [48] Es gibt bisher keine RCTs, welche die Toxizität zwischen 3D-konformaler und IMRT verglichen haben. Diverse retrospektive Studien konnten allerdings bereits zeigen, dass vor allem gastrointestinale Spätfolgen signifikant reduziert werden können. [49] [50] [51]

Um die Toxizität der Bestrahlung möglichst gering zu halten, sollte die RT so exakt wie möglich appliziert werden. Hierbei spielt die variable Position der Prostata beispielsweise durch die Füllung von Rektum oder Blase eine bedeutende Rolle. [52] Eine sogenannte bildgeführte RT (IGRT) ermöglicht die Erfassung der Beckenanatomie vor jeder Bestrahlung; mit modernen Systemen sogar während einer Sitzung. Die Kombination moderner RT-Methoden bietet somit die Möglichkeit einer personalisierten Bestrahlung, um umliegendes Gewebe vor Toxizität und Spätfolgen schützen zu können. [53] [54]

### 1.3.2 Die Rolle des PSMA Pet/CT in der Salvage-Bestrahlung

Im Falle eines BCR ist die möglichst präzise Detektion potenzieller Tumorherde von großer Bedeutung. Konventionelle Bildgebungsverfahren kommen hierbei teilweise an ihre Grenzen. [27] CT, MRT sowie Knochenszintigraphie zeigen eine stark limitierte Sensitivität bei der Detektion von Tumorläsionen, vor allem im Bereich niedriger PSA-Werte. [55] Studien zeigten, dass nur 5% der Szintigraphien bei Patienten mit BCR positiv ausfielen, wenn ein PSA  $<7$  ng/mL vorlag. [20]

Das Prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) ist ein Glykoprotein in der Zellmembran von Prostatazellen. Fast alle Malignome der Prostata sowie auch Metastasen des Prostatakarzinoms exprimieren PSMA und machen es somit zu einem günstigen Marker in der Tumordiagnostik. [56] Das PSMA-PET/CT entwickelte sich in den letzten Jahren zum Goldstandard der Bildgebung bei BCR und stellt dabei eine Weiterentwicklung zum bewährten Cholin-PET/CT dar. Durch die hohe Sensitivität und Spezifität, vor allem bei PSA-Werten unter  $<0,5$  ng/mL, hat es ein hohes Potential, die Schwächen bisheriger Bildgebungsverfahren auszugleichen. [34] Studien berichten von vielversprechenden Detektionsraten: Mehr als 95% bei PSA-Werten  $<2$  ng/mL und immerhin noch 50% bei Werten  $<0,5$  ng/mL. [27]

Die Bedeutung des PSMA-PET/CTs in der Radiotherapieplanung zeigt sich bereits im klinischen Alltag. Nach aktuellen Empfehlungen soll eine sRT bereits bei möglichst geringen PSA-Werten, idealerweise  $<0,5$  ng/mL, eingeleitet werden. [18] In diesem Bereich sind die aktuellen Standard-Bildgebungsverfahren allerdings überhaupt nicht sensitiv. In Abwesenheit sichtbarer Läsionen kann die RT wesentlich weniger präzise geplant werden als bei einer Visualisierung der Tumorherde im PSMA-PET/CT. [27] Mit dieser modernen Darstellungstechnik können Zielvolumina klar definiert und gegebenenfalls erweitert werden, um eine optimale und individuelle Therapie gewährleisten zu können. Durch die genaue Detektion können beispielsweise ggf. betroffene Lymphknoten oder angrenzende Knochenherde direkt mitbestrahlt oder sichtbare Lokalrezidive innerhalb der Prostataloge mittels intensivierter Dosis („boost“) behandelt werden [57]. Studien zeigten einen deutlichen Einfluss auf Therapieentscheidungen, wenn im Prozess der Planung ein PSMA-PET/CT hinzugezogen wurde. [55] Besonders im Rahmen der Salvage Therapie kann eine genaue Detektion in niedrigen PSA-Bereichen die klinische Praxis bedeutend verbessern und Einfluss auf den Therapieerfolg der Patienten nehmen. [58] [59]

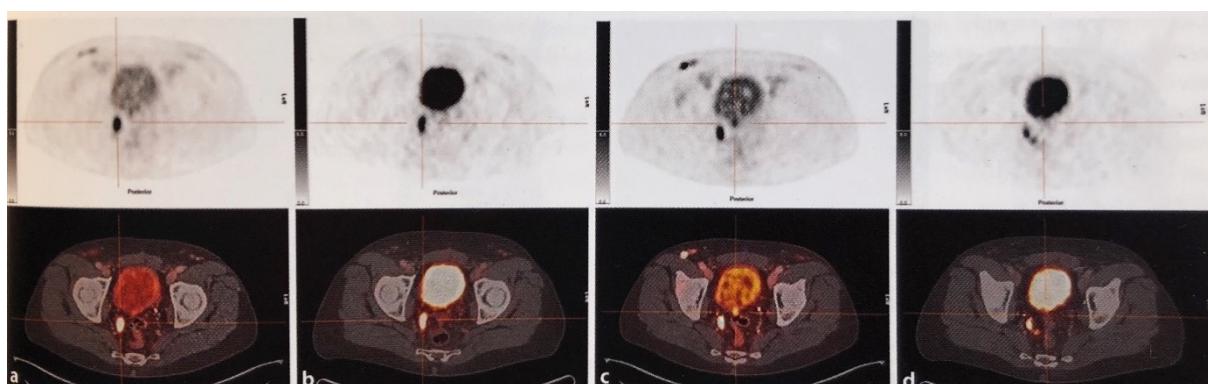


Abbildung 1: PSMA-PET/CTs eines Patienten mit Z.n. radikaler Prostatektomie sowie Lymphadenektomie. Die Abbildungen zeigen ein Lokalrezidiv im Bereich der Prostataloge rechts. Weiterhin lassen sich ein kleines Rezidiv dorsal der Harnblase (c), sowie ein PSMA-exprimierender inguinaler Lymphknoten abgrenzen (c). [59]

### 1.3.3 Möglichkeit der Dosisintensivierung und Einfluss auf Toxizität

Die stetige Entwicklung radiotherapeutischer Techniken geht mit einer Optimierung der Therapiekonzepte einher. Die Kombination aus modernster Bestrahlung und einer möglichst hohen Dosis auf dem exakt definierten Zielvolumen stellte sich als besonders effektiv heraus. [60] Es konnte gezeigt werden, dass moderne bildgeführte Techniken, welche die Intensität der Bestrahlung abhängig vom Bestrahlungswinkel bzw. der Form des Tumors anpassen können, eine äußerst gezielte und effektive Radiotherapie ermöglichen. [47] [48]

Der wesentlich limitierende Faktor bei der Bestrahlung von Prostatakarzinompatienten ist die Toxizität. Höhere Bestrahlungsdosen gingen vor allem mit vermehrten gastrointestinale (GI), sowie urogenitalen (GU) Nebenwirkungen einher. Doch ist diese Argumentation heutzutage noch zeitgemäß, wenn moderne Techniken eine wesentlich präzisere und schonendere Bestrahlung ermöglichen? [19] [61] Die IMRT ist mit einer deutlich geringeren Toxizität in der Prostatakarzinombestrahlung assoziiert, vor allem bezüglich gastrointestinaler Spätfolgen. [48] [50]

Studien haben sich damit beschäftigt, ob sich daraus die Möglichkeit einer sicheren Hypofraktionierung ergibt, ohne die Toxizität auf umliegendes Gewebe wesentlich zu erhöhen. Generell zeigten sich keine schwerwiegenden Nebenwirkung der RT. Es ergab sich eine bessere biochemische Kontrolle, sowie vergleichbare GU-Toxizität und leicht vermehrte GI-Spätfolgen. [62]

Bereits im radiobiologischen Modell von King und Kapp wurde die Vermutung angestellt, dass auch die sRT von einer tatsächlich dosiseskalierten Bestrahlung profitieren könnte. [63] Bisherige Daten (unter anderem die SAKK-Studie) weisen darauf hin, dass eine intensivierte sRT von den Patienten ohne wesentliche Einschränkung der Lebensqualität vertragen wird, jedoch keinen signifikanten Vorteil des onkologischen Outcomes erbrachte. Eine Dosissteigerung von 64 auf 70 Gray (Gy) führte zu keinen schwerwiegenden RT-assoziierten Einschränkungen, allerdings zu gesteigerten urogenitalen Symptomen. [64] [49] Es besteht eine Notwendigkeit zeitgemäßer Studien, welche die Möglichkeiten moderner radiotherapeutischer Techniken mit einbeziehen. [65]

## 1.4 Problemstellung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland. Aktuell zeigt sich ein wieder steigender Trend der Inzidenzzahlen. [1] Die moderne Medizin ermöglicht eine frühe Diagnosestellung, weshalb besonders die Therapie lokal begrenzter Karzinome im klinischen Alltag von großer Bedeutung ist. [9] Durch die verhältnismäßig hohe Lebenserwartung steht die Lebensqualität der Patienten im Mittelpunkt allen Handelns. Es soll ein Kompromiss zwischen dem optimalen Ergebnis der Behandlung sowie dem möglichst geringen Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen gefunden werden. [10] Die Strahlentherapie bietet durch weitreichende technische Fortschritte der letzten Jahre eine vielversprechende Therapiemöglichkeit. [47]

Mehr als ein Drittel jener Patienten, die sich für die RP als Primärtherapie entschieden haben, erleiden innerhalb der folgenden 10 Jahre ein BCR. [29] Der Umgang mit einer solchen wiederkehrenden Erkrankung erfordert klare Linien in der Therapieplanung. Ärzte stehen vor der Herausforderung, die Dynamik der PSA-Werte richtig einzuschätzen und gleichzeitig eine Übertherapie zu verhindern. [32] Die sRT stellt hierbei die einzige kurative Behandlungsoption dar und sollte möglichst früh eingeleitet werden. [33]

Um optimale Rahmenbedingungen für eine Salvage-Bestrahlung schaffen zu können, sind evidenzbasierte Richtlinien essenziell. Sowohl das Timing der Therapieeinleitung als auch die Berücksichtigung moderner Entwicklungen in der Strahlentherapie spielen eine entscheidende Rolle. [29] Der Mangel an randomisierten prospektiven Studien stellte lange ein zentrales Problem in der Planung der sRT dar. Entscheidungen des klinischen Alltags basierten auf retrospektiven Angaben. [20] [36] Mittlerweile gibt es gute, auch randomisierte-kontrollierte Studien zum Thema adjuvante Radiotherapy versus Salvage-Ansatz im postoperativen Setting. Neben dem bereits erwähnten SAKK-Trial positionierte sich auch die 2022 publizierte SUPPORT-Studie zu diesem Thema. Es zeigt sich vor allem im nodal-positiven Patientenkollektiv eine Legitimation der aRT. [66] Nichtsdestotrotz besteht eine Notwendigkeit an retrospektiven Analysen, die moderne Radiotherapietechniken verwenden und Real-World-Daten zeigen [35] [42]. Die Berücksichtigung hochsensitiver Bildgebungsmethoden [34] sowie exakter, intensitätsmodulierter Bestrahlungstechniken muss Einzug in die Forschung der sRT finden. [49] [65]

Diese retrospektive Arbeit, mit aktuellem klinischen Bezug durch die zusätzlich erhobene Patientenbefragung, soll anhand eines großen Real-World-Patientenkollektivs an einem renommierten deutschen universitären Zentrum das Outcome sowie die Toxizität der sRT näher beleuchten.

## 2 Methodik

### 2.1 Retrospektive Datenerhebung

Ziel der Dissertation ist es, die Effektivität der sRT sowie das Auftreten therapieassozierter Nebenwirkungen am Klinikum Großhadern zu untersuchen. Um eine zeitgemäße Einschätzung zu den optimalen Rahmenbedingungen der Bestrahlung bieten zu können, wurden retrospektiv Daten der Jahre 2011 bis 2020 gesammelt und untersucht. In einem ersten Schritt konnten mit Hilfe von drei Datenbanken eine große Zahl an Patientendaten zusammengetragen und geordnet werden.

Allgemeine Informationen zum Patienten bezüglich der bisherigen Krankheitsgeschichte ließen sich über das klinikinterne KAS-System erfassen. Hier werden sämtliche Arztbriefe, sowie auch externe Berichte und Befunde, dokumentiert. Besonders im Hinblick auf die Erstdiagnose und -therapie konnten hier wertvolle Daten gewonnen werden.

Speziell strahlentherapeutische Informationen lassen sich in der MOSAIQ-Datenbank finden, welche von den Radiotherapeuten gepflegt wird. Jede Vorstellung des Patienten, sowie die genauen Bestrahlungsdosen und -volumina, sind hier dokumentiert.

Die gewonnenen Daten mussten nun geordnet und in die ASENA-Datenbank eingepflegt werden, welche im Folgenden noch genauer vorgestellt wird. Insgesamt arbeiteten drei Doktoranden der Urologie-Arbeitsgruppe an der Datenerhebung. Jedem Studenten wurde ein definierter Zeitraum von etwa drei Jahren zugeteilt, innerhalb dessen er retrospektiv sämtliche radiotherapierten Prostatakarzinompatienten des Klinikums Großhadern in die ASENA-Datenbank einpflegte.

In einem anschließenden Arbeitsschritt wurde jenes Patientenkollektiv gefiltert, welches eine Bestrahlung der Indikation „Salvage“ erhalten hat. Die für die Arbeit interessanten Variablen und zugehörigen pseudonymisierten Daten wurden in eine Excel-Tabelle übertragen, um sie für die statistische Auswertung zugänglich zu machen.

## 2.2 Aufbau der ASENA Datenbank

ASENA ist eine elektronische Datenbank zur digitalen Dokumentation von Studiendaten. Der klare Aufbau durch verschiedene Masken ermöglicht eine gute Übersicht über das entsprechende Patientenkollektiv. Der Krankheitsverlauf, welcher zuvor in verschiedenen digitalen Formaten dokumentiert war, wurde gefiltert und in ASENA komprimiert zusammengefasst. Es entstand eine neue, prostatakarzinomspezifische Datenbank, welche zudem einen Grundstein für zukünftige Fragestellungen legt.

Im Folgenden werden die Variablen, welche die ASENA-Datenbank im Falle des Prostatakarzinom-Datensatzes umfasst, dargestellt und erläutert:

- **Patienten-Stammdaten**

Allgemeine Eigenschaften und Grunddaten des Patienten wie beispielsweise Geburtsdatum, ggf. Todeszeitpunkt, Kontaktdaten des Patienten und des behandelnden Urologen. Die Stammdaten werden bei der Patientensuche immer als Erstes angezeigt.

- **Initiale Tumordaten**

- **Datum der Erstdiagnose**
- **Initialer PSA-Wert (iPSA) bei Erstdiagnose**
- **TNM-Klassifikation**

Die TNM-Klassifikation ist ein Standard in der Stadieneinteilung maligner Tumoren. Sie teilt den Tumor nach der **Ausbreitung des Primärtumors (T)**, dem **Lymphknotenstatus (N)**, sowie dem **Auftreten von Fernmetastasen (M)** ein. Innerhalb des T-Status wird das c-Symbol vom p-Symbol unterscheiden: **cTNM** basiert auf klinischen Befunden, welche durch bildgebende Verfahren ergänzt werden können (z.B. CT, MRT oder PET/CT). Der **pTNM**-Status wird ggf. durch die histopathologische Untersuchung des Tumorgewebes festgestellt. Diese Klassifikation der **Union for International Cancer Control (UICC)** bietet die Grundlage aller gängigen Leitlinien und somit auch des klinischen Handelns. [67]

Die genaue TNM-Einteilung des Prostatakarzinoms lässt sich auf der Seite des UICC einsehen, wobei regelmäßig aktualisierte Auflagen der Klassifikationen erscheinen (aktuell 8. Auflage). Für die Tumorausbreitung gilt hier allgemein:

Tabelle 1: Tumorausbreitung nach der TNM-Klassifikation des UICC. In Anlehnung an [68]

AUSBREITUNG	T	N	M
LOKAL BEGRENZT	1-2	0	0
LOKAL FORTGESCHRITTEN	3-4	0	0
METASTASIERT (FORTGESCHRITTEN)	1-4	1	1

Tabelle 2: T-Status nach der TNM-Klassifikation des UICC. In Anlehnung an [68]

T	a	b	c
1	Karzinom in <5% der Resektionsspäne in TUR-P	Karzinom in >5% der Resektionsspäne nach TUR-P	Karzinom in Stanzbiopsie bei nicht tastbarem Tumor
2	Befall von <50% eines Seitenlappens	Befall von >50% eines Seitenlappens	Befall beider Seitenlappen
3	Durchbruch durch Prostatakapsel oder mikroskopische Infiltration des Harnblasenhalses	Infiltration der Samenblasen	-
4	Infiltration von Nachbarorganen		

Tabelle 3: N-Status nach der TNM-Klassifikation des UICC. In Anlehnung an [68]

N
0
1

Tabelle 4: M-Status nach der TNM-Klassifikation des UICC. In Anlehnung an [68]

M	a	b	c
0	Keine Fernmetastasen		
1	Extraregionäre Lymphknotenmetastasen	Knochenmetastasen	Weitere Fernmetastasen

▪ **Gleason-Score**

Die Gleason-Graduierung des Prostatakarzinoms wird heutzutage von der **International Society of Urological Pathology (ISUP)** definiert, um die pathologische Beschaffenheit der Prostatadrüse beurteilen und vergleichen zu können. Die **Gleason-Summe** (engl. Gleason score) fasst die **den häufigsten** und den **am schlechtesten differenzierten Gleason-Grad** zusammen. Auf diese Weise kann minimal ein Score von 2 (1+1) und maximal ein Score von 10 (5+5) vorliegen. Die Gleason-Einteilung stellt einen **prognostischen Faktor** bei Prostatakarzinomen dar. [69]

Tabelle 5: Verhältnis Gleason-Grad zu Gleason-Score nach der Graduierung der IUSP. In Anlehnung an [69]

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

Die oben erklärten Parameter (PSA, TNM-Klassifikation und Gleason-Score) bilden die Basis der Risikostratifizierung des Prostatakarzinom. Anhand ihrer kann man das lokal begrenzte Karzinom bezüglich des Risikos, ein Rezidiv zu erleiden, wie folgt einteilen:

Tabelle 6: D'Amico Risikostratifizierung in Anlehnung an [70]

Risikogruppe	PSA	Gleason-Score	cT-Kategorie
Niedriges Risiko	$\leq 10$ ng/mL	6	1c, 2a
Mittleres Risiko	$- 20$ ng/mL	ODER 7	ODER 2b
Hohes Risiko	$> 20$ ng/mL	ODER $\geq 8$	ODER 2c

- Ggf. **Stanzbiopsie** (stanzbiotisch gesichertes Befallsmuster des Tumors)
- Ggf. **Prostatektomie** (Datum, Histologie des entnommenen Gewebes mit Ausbreitung und Resektionsstatus)
- Ggf. **Lymphadenektomie** (Datum, Anzahl und Befall der entnommenen Lymphknoten)

- **Pretreatment** (Prätherapeutische Vorstellung in der Strahlentherapie)
  - **Datum der Erstvorstellung**
  - Prätherapeutischer Gesundheitszustand nach den **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)**: Beschreibende Terminologie des **National Cancer Institutes** für das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) mit entsprechender Schweregrad-Skala von Grad 1 bis Grad 4 (Grad 5 bei Prostatakarzinom nicht anwendbar, da nur bei Ereignissen, welche mit dem Tod in Verbindung stehen)

Tabelle 7: Allgemeine Graduierung der CTCAE-Kriterien. In Anlehnung an [71]

<b>Grad 1</b>	Milde Symptome, welche keine Intervention erfordern
<b>Grad 2</b>	Minimale, nicht-invasive Intervention indiziert
<b>Grad 3</b>	Medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich
<b>Grad 4</b>	Dringende Intervention erforderlich; lebensbedrohliche Auswirkungen

Bezüglich der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms liegt der Fokus auf unerwünschten Ereignissen des GI-, sowie des GU-Trakts. Außerdem wird der Zustand der Haut betrachtet, um durch Strahlung entstandene Schädigungen erfassen zu können.

Tabelle 8: Beschreibung unerwünschter Ereignisse nach den CTCAE-Kriterien. In Anlehnung an [71]

UE	1°	2°	3°	4°
DIARRHOE	<4 Stühle pro Tag über Normalfrequenz	Erhöhung um 4-6 Stühle pro Tag über Normalfrequenz	≥7 Stühle pro Tag über Normalfrequenz	Lebensbedrohliche Folgen
NYKTURIE	Vorhanden	2-4 Mal Wasserlassen/n	-	-
STUHLINKONTINENZ	Gelegentlicher Gebrauch von Windeln	Täglicher Gebrauch von Windeln	Schwere Symptome; elektive OP angezeigt	Lebensbedrohliche Folgen
POLLAKISURIE	Vorhanden	Behandlungsbedarf	-	-
VERMEHRTER HARNDRANG	Vorhanden	Mäßiger Schmerz	Schwerer Schmerz	-
URININKONTINENZ	Gelegentlich (z.B. beim Husten)	Spontan; Gebrauch von Vorlagen	Intervention angezeigt	-
PROKTITIS	Milde rektale Beschwerden	Medizinische Intervention angezeigt (z.B. Blut im Stuhl)	Schwere Symptome mit starker Einschränkung	Lebensbedrohliche Folgen
EREKtile DYSFUNKTION	Herabgesetzte erektil Funktion; Intervention nicht angezeigt	Intervention angezeigt (z.B. Mediakation)	Erektil Intervention nicht hilfreich	-
DYSURIE	Asymptomatisch	Symptomatisch ohne Hydronephrose	Veränderte Organfunktion (z.B. renale Dysfunktion)	Lebensbedrohliche Folgen
DERMATITIS	Mild	Moderat; nichtinvasive Behandlung indiziert	Hospitalisierung erforderlich	-

- **Bisherige Bildgebung** (MRT, CT, Pet/CT, Skelettszintigrafie mit Befund)
- **PSA-Verlauf**  
Besonders für die sRT relevant, da PSA-Dynamik, BCR und Zeitpunkt der Therapieeinleitung erfasst werden können.
- **Radiotherapie**
  - **Zeitraum** der Bestrahlung
  - **Indikation** (definitiv, adjuvant, salvage, antiproliferativ, lokale Kontrolle)  
Die Indikationen definitiv, sowie salvage und adjuvant wurden bereits in der Einleitung thematisiert. Unter einer **antiproliferativen Bestrahlungsindikation** versteht man im Falle des Prostatakarzinoms die Bestrahlung der Brustdrüsen, um das Auftreten einer Gynäkomastie vorzubeugen (tritt häufig in Kombination mit einer Antihormonellen Therapie auf). Radiotherapie mit dem Ziel der **lokalen Kontrolle** bezieht sich auf die Bestrahlung von Fernmetastasen, um lokalen Tumorprogress einzuschränken.
  - **Bestrahlungstechnik** (3D, IMRT, VMAT, IGRT)
  - **Zielvolumina** (Prostata, Loge, Samenblasen, Lymphknoten, Fernmetastasen)
  - **Gesamtdosis, Einzeldosen und Fraktionen**  
Erfassung der kumulativen Dosis auf entsprechenden Zielvolumina (ggf. inkl. Boost), um Gesamtbelastung durch Strahlung greifbar zu machen
  - **Dosis auf „organs at risk“ (OAR)** zur Einschätzung einer möglichen Toxizität im Bereich von Blase und Rektum
- **Begleitende Systemtherapie** (va. Chemotherapie, Antihormonelle Therapie)  
Systemische Therapien können dokumentiert und datiert werden, um Therapieerfolge (z.B. fallende PSA-Werte) richtig einordnen zu können

- **Follow-Up**  
Am letzten Bestrahlungstermin erfolgt ein Abschlussgespräch, bei welchem die maximale Ausprägung unerwünschter Ereignisse während der Therapie erfasst werden kann. Die erste strahlentherapeutische Nachsorgeuntersuchung findet in der Regel etwa 3 Monate später statt. Anschließend wird der Patient angehalten, zusätzlich zur urologischen Nachsorge, jährliche Follow-Up Termine der Strahlentherapie wahrzunehmen.

Innerhalb der Nachsorgegespräche werden die in Tab. 8 genannten UE anamnestisch erfragt und dokumentiert. Ebenso werden auch entsprechend die PSA-Werte, sowie Bildgebungen erfasst. Es entsteht ein Vergleich zwischen dem Gesundheitszustand im Pretreatment und den Follow-Ups, sowie eine Verlaufsdocumentation über Jahre hinweg.

## 2.3 Aktuelle Datenerhebung: Patientenfragebogen

Um die Aussagekraft der Daten zu erhöhen und die Krankengeschichte des Patientenkollektivs über einen weitreichenderen Zeitraum verfolgen zu können, wurden alle Salvage-Patienten im Jahr 2020 erneut kontaktiert. Diese Datenerhebung konnte im Rahmen der gesetzlichen Verpflichtung zur strahlentherapeutischen Nachsorge, gemäß § 7.3.3 Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin, erfolgen.

In einem ersten Schritt wurden die Einwohnermeldeämter des jeweiligen Herkunftsorates kontaktiert, um ein eventuelles Versterben der Patienten zu erfassen, sowie Auskunft über den aktuellen Wohnort zu erhalten (siehe Fragebogen „Einwohnermeldeamt“ im Anhang). Anschließend konnten entsprechende Personen kontaktiert und mittels eines standardisierten Fragebogens zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand bezüglich der Prostatakrebskrankung befragt werden (siehe Fragebogen „Patientenfragebogen“ im Anhang).

Der Patientenfragebogen ist so konzipiert, dass er für Laien möglichst einfach zu beantworten ist, um eine hohe Antwortquote erzielen zu können. Der erste Teil befasst sich mit der Erfassung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie, wobei hierbei standardisierte Abstufungen der CTCAE-Kriterien in Wortform anzukreuzen sind. Anschließend wird in einem zweiten Schritt versucht, einen möglichen Erkrankungsprogress zu erfassen. Hierbei wird der Patient bezüglich aktueller Bildgebungen (CT, MRT, Skelettszintigrafie...), sowie dem zuletzt bestimmten PSA-Wert befragt.

## 2.4 Statistische Auswertung

Im Anschluss an die Aufbereitung aller Variablen und Daten in Excel, erfolgte die statistische Auswertung mittels SPSS (Version 26 bis 29).

Die Überlebenszeitanalysen, vor allem in Bezug auf die Entwicklung von mikroskopischem und makroskopischem Progress, wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse untersucht und grafisch dargestellt. Der Log-Rank-Test diente als nicht-parametrischer-Test dem Vergleich der Überlebenszeiten verschiedener Untergruppen.

Um Kombinationen verschiedener Merkmalsausprägungen zu untersuchen, wurden Kreuztabellen erstellt. Mittels Chi-Quadrat-Test, oder exaktem Fisher-Test, wurden die verschiedenen Variablen auf signifikante Zusammenhänge hin untersucht.

Im Rahmen von Cox-Regressionen, sowohl univariant als auch multivariant, konnten Regressionsanalysen in Bezug auf bestimmte Prädiktoren berechnet werden.

Durch die Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests konnten zwei unabhängige Stichproben auf Homogenität getestet und somit die Nullhypothese überprüft werden. Die Darstellung erfolgte hierbei mittels kombiniertem Boxplot.

Um die Nebenwirkungen der Radiotherapie im Zeitverlauf darstellen zu können, musste ein sogenanntes „data stacking“ mittels SPSS vorgenommen werden, also eine Umstrukturierung der Daten. Anschließend können die Nebenwirkungsausprägungen (nach CTCAE) zum jeweiligen Zeitpunkt grafisch in einfachen und gruppierten Balkendiagrammen aufgezeigt werden.

## 2.5 Ethische Zulassung

Der Studie wurde, bereits vor Beginn der Forschung, die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit durch die Ethikkommission des LMU-Klinikums zuerkannt. (Projekt Nr: 19-361, genehmigt am 01.08.2019)

 Sophia Luisa Buchwieser

---

--

## 3 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse orientiert sich an der Idee des Entwurfs einer „idealen Salvage-Bestrahlung“. Mithilfe der neuen Datenbank sollen Fragen zum optimalen Setting einer modernen sRT, diskutiert und beleuchtet werden. Von der Auswahl des Patienten über ein gutes zeitliches Management bis hin zum Nebenwirkungsprofil bieten die Auswertungen der Studie eine breite Übersicht an Ergebnissen.

### 3.1 Patientenkollektiv

Innerhalb der deskriptiven statistischen Auswertung wurden die erhobenen Variablen in verschiedene Gruppen unterteilt, um eine gute Darstellung der Daten im Zeitverlauf gewährleisten zu können. Nach einer ersten Übersicht über die initialen Patientencharakteristika, welche den präoperativen Status aufzeigen, folgen weitere Darstellungen zum postoperativen Verlauf und den Eckdaten der Salvage-Radiatio sowie den Beobachtungen innerhalb der Nachsorge im Anschluss an die Strahlentherapie.

#### 3.1.1 Initiale Patientencharakteristika

Insgesamt konnten 397 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, welche nach erfolgter primärer Prostatektomie in den Jahren 2011 bis 2020 eine sRT in der strahlentherapeutischen Abteilung des LMU Klinikums München erhielten. Das Alter der Patienten lag bei Erstdiagnose der Prostatakrebskrankung im Median bei 67 Jahren, welches etwas unter dem mittlerem Erkrankungsalter von 72 Jahren laut RKI in Deutschland liegt. [1]

Der iPSA beschreibt den initialen PSA-Wert, welcher bei Diagnosestellung gemessen wurde und in unserem Kollektiv im Median bei etwa 10 ng/ml lag. Die Mehrheit der Patienten befand sich postoperativ in einem T-Status zwischen pT2c und pT3b, wobei bei 73% ein negativer Lymphknotenstatus vorlag und sich nur 5 Patienten in einem metastasierten Stadium befanden. Der R-Status als prognostischer Faktor [24] war in diesem Patientenkollektiv annähernd gleich verteilt, wobei sich alle Patienten in den Kategorien R0 und R1 einreihten. Insgesamt befinden sich 92% der Studien-Patienten in der Hochrisiko-Gruppe nach D'Amico, woraus sich bereits eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Progress im Verlauf der Erkrankung ableiten lässt. [70]

Ein Nervenerhalt im Rahmen der radikalen Prostatektomie konnte bei 39% der Patienten nicht erreicht werden. Hierbei gilt auch zu berücksichtigen, dass nur ein sehr kleiner Anteil (13%) des Kollektivs robotisch (DaVinci-System) operiert worden ist.

Tabelle 9: Übersicht präoperativer Patientencharakteristika

Initiale Patientencharakteristika		
<b>Patientenanzahl</b>		
n	397	
<b>Alter bei Erstdiagnose (Jahre)</b>		
Mittelwert	66	
Median	67	
Wertebereich	43-82	
<b>iPSA (ng/ml)</b>		
Mittelwert	18,3	
Median	9,64	
Wertebereich	0,93-226,8	
<b>T-Status</b>		
pT1c	1	<1%
pT2a	18	5%
pT2b	17	4%
pT2c	113	29%
pT3a	106	27%
pT3b	132	33%
pT4	9	2%
<b>N-Status</b>		
0	289	73%
1	104	26%
Fehlend	4	1%
<b>M-Status</b>		
0	392	99%
1	5	1%
<b>Lymphadenektomie</b>		
Nein	45	11%
Ja	351	88%
Fehlend	1	<1%
<b>Anzahl entfernter Lymphknoten</b>		
Mittelwert	13,16	
Median	11	
Wertebereich	1-49	
<b>Anzahl befallener Lymphknoten</b>		
Mittelwert	0,64	
Median	0	
Wertebereich	0-13	
<b>L-Status</b>		
0	324	82%
1	73	18%
<b>V-Status</b>		
0	387	98%
1	10	2%

<b>Pn-Status</b>		
0	162	41%
1	235	59%
<b>R-Status</b>		
0	213	54%
1	184	46%
<b>Nervenerhaltende OP</b>		
Nein	155	39%
Ja	211	53%
Fehlend	31	8%
<b>Gleason-Score</b>		
6	27	7%
7a	95	24%
7b	86	22%
8	71	18%
9	117	30%
10	1	<1%
<b>D'Amico Risikoscore</b>		
niedriges Risiko	4	1%
mittleres Risiko	27	7%
hohes Risiko	366	92%
<b>DaVinci Prostatektomie</b>		
Nein	344	87%
Ja	53	13%

### 3.1.2 Postoperativer Verlauf

Nach der Radikalen Prostatektomie erreichten etwa die Hälfte der Patienten einen PSA-Wert unterhalb der Nachweigrenze. 191 Männer erfuhren keinen adäquaten Abfall des Prostata-spezifischen-Antigens. Im Mittel erlitten die Patienten bereits nach 9 Monaten ein biochemisches Rezidiv (erneuter PSA-Anstieg oder Persistenz gem. Definition Abschnitt 1.2.1), wobei das Ausmaß des PSA-Rezidivs hierbei variierte. In diesem Patientenkollektiv zeigte sich eine verhältnismäßig frühe Erfassung des BCRs, bereits bei einem medianen Wert von 0,26 ng/ml. Diese niedrigen Werte ermöglichten im weiteren Verlauf aussagekräftige Untersuchungen im Bereich der Early Salvage Radiotherapie sowie sogar im „Very Early“-Bereich (Bereich bis PSA  $\leq$  0,2 ng/ml). [18]

Tabelle 10: Übersicht erhobener Variablen zwischen Radikaler Prostatektomie und Bestrahlungsbeginn

<b>Postoperativer Verlauf</b>		
<b>Alter bei Bestrahlungsbeginn</b>		
Median	71	
<b>Postoperativer PSA unter Nachweigrenze</b>		
Nein	191	48%
Ja	206	52%
<b>Postoperativer PSA-Wert (ng/ml)</b>		
Median	0,07	
Wertebereich	0-58	

<b>Postoperativer PSA-Nadir (ng/ml)</b>	
Median	0,05
Wertebereich	0-22,9
<b>PSA-Wert zum Zeitpunkt des BCRs (ng/ml)</b>	
Median	0,26
Wertebereich	0,04-58
<b>Zeit bis zum Auftreten eines BCR (Monate)</b>	
Median	9
Wertebereich	0-235

### 3.1.3 Radiotherapie-assozierte Daten

Zu Beginn der Radiotherapie waren die Patienten im Mittel 71 Jahre alt (vgl. Tab. 10). Zwischen dem Auftreten eines BCR und dem Start der Behandlung vergingen im Median zwei Monate. Die Mehrheit der Patienten erhielt im Zuge der Therapieplanung ein PSMA-Pet/CT sowie eine weitere Bildgebung, wobei hierbei das MRT bevorzugt angewandt wurde.

Die Bestrahlungsindikation war in 62% der Fälle eine Early Salvage Situation, wobei hiervon bei 42% der Patienten sogar bei einem PSA-Wert unterhalb von 0,2 ng/ml bestrahlt wurde (im Folgenden „Very Early Salvage Radiotherapie“ (vesRT) genannt).

In den meisten Fällen wurden modernere Bestrahlungsmethoden verwendet, wobei IMRT mit 48% den häufigsten Modus darstellt. Im Median wurde die Prostata mit einer Dosis von 66 Gray bestrahlt, wobei bei 169 Patienten zusätzlich die Lymphabflusswege (LAW) miteinbezogen wurden (Mediane Dosis bei 50,4 Gray).

Als sogenannte „organs at risk“ (OAR) bezeichnet man jene Strukturen, welche in unmittelbare Nähe des Zielvolumens liegen. Im Falle der Prostatabestrahlung werden somit insbesondere Blase und Rektum durch die Radiotherapie einer Strahlenbelastung ausgesetzt. Die mittlere Dosis belief sich in unserem Patientenkollektiv auf etwa 35 Gray beim Rektum sowie 37 Gray bei der Harnblase.

Etwa 43% der Patienten erhielten parallel zur Bestrahlung noch eine Systemtherapie (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Übersicht der erhobenen Daten im Rahmen der Strahlentherapie

<b>Radiotherapie-assozierte Daten</b>		
<b>Zeit zwischen Auftreten BCR und Beginn RT (Monate)</b>		
Median	2	
Wertebereich	0-204	
<b>Primäre Bildgebung vor RT</b>		
CT	24	6%
MRT	94	24%
Cholin-PET/CT	37	9%
PSMA-PET/CT	211	53%
Skelettszintigraphie	21	5%

Fehlend	10	3%
<b>Positiver Befund in Bildgebung</b>		
Nein	219	55%
Ja	175	44%
<b>PSA-Wert vor RT (ng/ml)</b>		
Median	0,33	
Wertebereich	0,03-22,9	
<b>Bestrahlungsindikation</b>		
Early Salvage	245	62%
Davon „Very early Salvage“	103	(42%)
Salvage	152	38%
<b>Bestrahlungsart</b>		
3D	57	14%
IMRT	191	48%
VMAT	149	38%
<b>Bestrahlung der LAW</b>		
Nein	228	57%
Ja	169	43%
<b>Dosis Loge (Gray)</b>		
Median	66	
Wertebereich	63-70	
<b>Dosis LAW (Gray)</b>		
Median	50,4	
Wertebereich	45-56	
<b>Dosis Lymphknoten (Gray) n=100</b>		
Median	61,6	
Wertebereich	53,75-66	
<b>OAR Dosis (Gray) n=286</b>		
Rektum (Median)	35,43	
Blase (Median)	37,07	
<b>Begleitende Systemtherapie</b>		
Nein	227	57%
Ja	170	43%

### 3.1.4 Post-RT Verlauf

Im Mittel wurden die Patienten 45 Monate strahlentherapeutisch nachbeobachtet und sowohl bezüglich ihres Krankheitsverlaufs als auch im Hinblick auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen der Radiotherapie befragt.

Etwa 70% der Erkrankten erfuhrten im weiteren Verlauf kein PSA-Rezidiv mehr. Trat dennoch ein PSA-Rezidiv nach der sRT auf, so betrug der vergangene Zeitraum im Mittel 32 Monate. 72% der Patienten blieben über den Beobachtungszeitraum hinweg metastasenfrei. Das mediane MFS (metastasis-free survival) beträgt 91 Monate. Hierbei liegt das MFS nach 5 Jahren bei 71,5% (vgl. Abbildung 2).

Das Gesamtüberleben liegt in der Studie zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups bei 93,2%. Unter den Verstorbenen war nur 1% der Todesfälle mit der Prostatakrebskrankung assoziiert. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 90,2% (vgl. Abbildung 3).

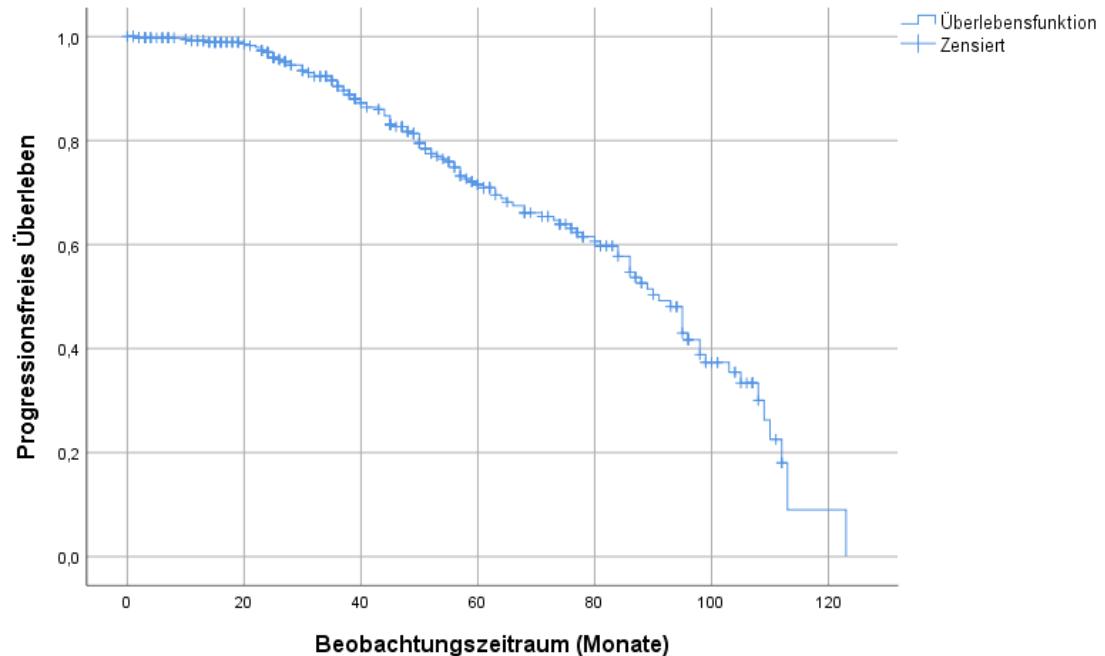


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve zur Darstellung des **MFS** im gesamten Patientenkollektiv

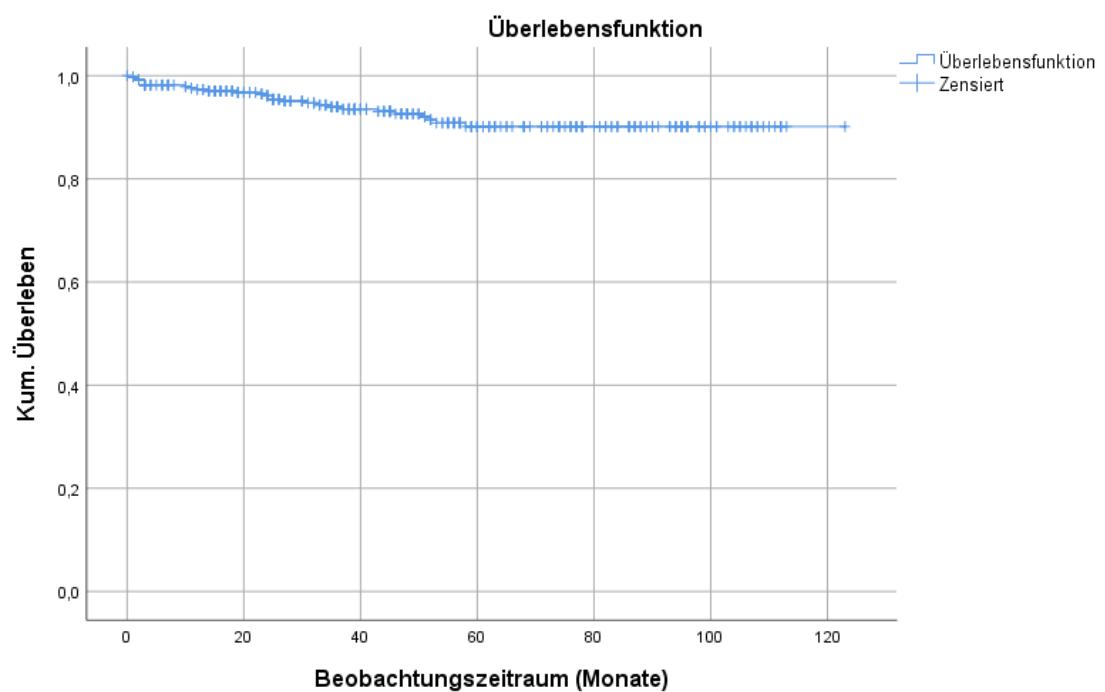


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des **Gesamtüberlebens** im Patientenkollektiv

Tabelle 12: Übersicht der Daten im postoperativen Verlauf

Post-RT Verlauf		
<b>Beobachtungszeit (Monate)</b>		
Median	45	
Wertebereich	0-123	
<b>PSA-Nadir</b>		
Median	0,003	
<b>PSA-Rezidiv</b>		
Nein	274	69%
Ja	108	27,2%
Fehlend	15	
Zeit bis PSA-Rezidiv (Monate)		
Median	32	
<b>Auftreten von Metastasen</b>		
Nein	285	72%
Ja	112	28%
<b>Auftreten Lokalrezidiv</b>		
Nein	382	96%
Ja	15	4%
Zeit bis Auftreten (Monate)		
Median	31	
Wertebereich	4-96	
<b>Auftreten LK-Metastasen</b>		
Nein	335	84%
Ja	62	16%
Zeit bis Auftreten (Monate)		
Median	29,5	
Wertebereich	4-96	
<b>Auftreten Knochenmetastasen</b>		
Nein	334	84%
Ja	63	16%
Zeit bis Auftreten (Monate)		
Median	28,5	
Wertebereich	3-114	
<b>Auftreten Fernmetastasen (visceral)</b>		
Nein	391	99%
Ja	6	1%
Zeit bis Auftreten (Monate)		
Median	28	
Wertebereich	3-60	
<b>Systemtherapie</b>		
Nein	255	64%
Ja	142	36%
<b>Zusatzbestrahlung Becken</b>		
Nein	385	97%
Ja	11	3%

<b>Zusatzbestrahlung LK-Metastasen</b>		
Nein	373	94%
Ja	24	6%
<b>Zusatzbestrahlung Knochenmetastasen</b>		
Nein	366	92%
Ja	31	8%
<b>Tod</b>		
Nein	370	93%
Ja	27	7%
PCa-assoziert	4	1%
Zweitmalignom	5	1%
Andere Ursache	13	3%

## 3.2 Patientencharakteristika als Einflussfaktoren auf Progress nach sRT

### 3.2.1 Charakteristikum Alter

Um die Einflussgröße „Alter bei Bestrahlungsbeginn“ bezüglich des Auftretens von Metastasen untersuchen zu können, wurde das Patientenkollektiv orientiert am Median in Altersgruppen aufgeteilt. In unserem Kollektiv ergibt sich hierbei ein signifikanter Unterschied ( $p=0,042$ ; logrank) im progressionsfreien Überleben bei Betrachtung der Entwicklung eines PSA-Rezidivs (biochemical recurrence-free survival = BRFS) im Verlauf (vgl. Abbildung 4). Als PSA-Rezidiv nach sRT wird ein Anstieg des Wertes um 0,2 ng/ml über den postinterventionellen Nadir bezeichnet. [18]

Bezüglich der Entwicklung makroskopischer Metastasen lässt sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen feststellen. Dies gilt sowohl für Lymphknoten- (Nodal recurrence-free survival = NRFS), als auch für ossären Befall.

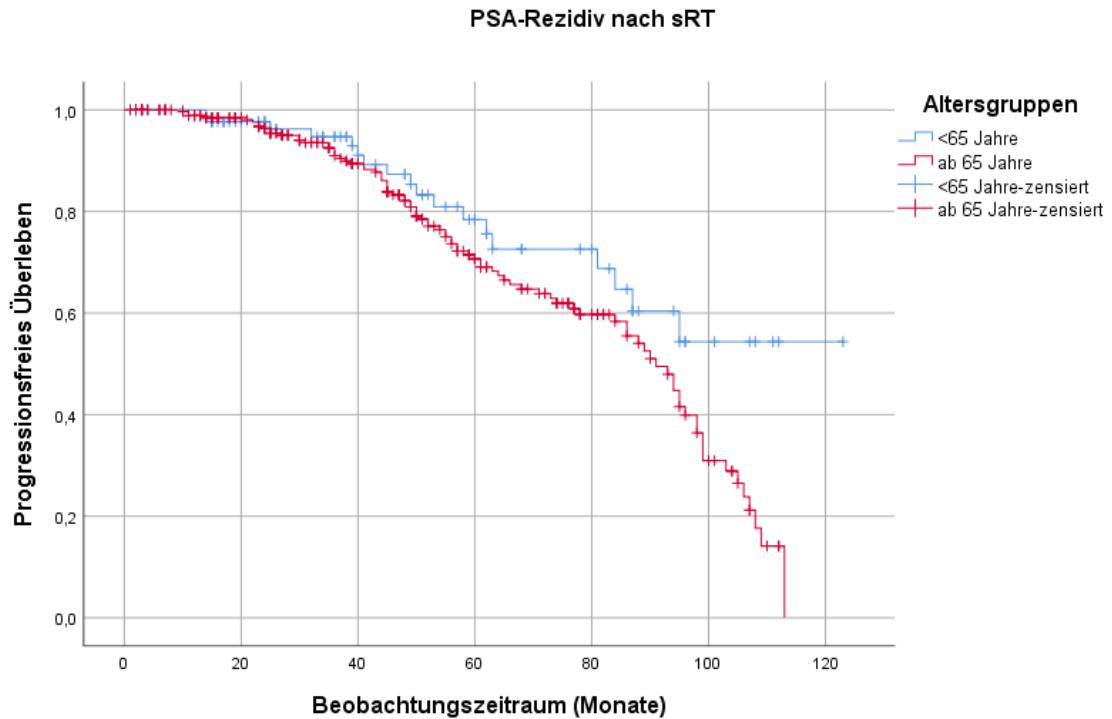


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **biochemical recurrence-free survival = BRFS**) abhängig von Altersgruppen ( $p=0,042$ )

### 3.2.2 Charakteristikum Gleason-Score

Der Gleason-Score stellt sich in unserem Patientenkollektiv als starker Prognosefaktor heraus. Um einen anschaulichen Vergleich bieten zu können, wurden zwei Gleason-Gruppen definiert. Bei Patienten der Gruppe mit niedrigeren Gleason-Scores (Gleason 6 bis 7b) ist das progressionsfreie Überleben signifikant höher ( $p<0,001$ ; logrank), wie in Abbildung 5 dargestellt. Nach 5 Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit des metastasenfreien Überlebens in der niedrigeren Gleason-Gruppe noch bei etwa 80%, wobei in der höheren Gleason-Gruppe lediglich eine Wahrscheinlichkeit von 62% besteht (vgl. Abbildung 5).

Dieses Ergebnis lässt sich auf alle untersuchten Formen von Progress nach der Radiotherapie replizieren (LK-Metastasen, ossäre Metastasen und PSA-Rezidiv vgl. Tabelle 13). Beispielhaft wurde hier das Auftreten von Lymphknotenmetastasen noch grafisch veranschaulicht. Der p-Wert (logrank) liegt auch hier im signifikanten Bereich bei 0,004 (vgl. Abbildung 6).

Tabelle 13: **5-Jahres-PFS** abhängig von Gleason-Gruppen und Art des Progresses (Nur bezügl. Lymphknotenmetastasen  $p\leq 0,05$  s. Abb. 6)

	Gleason 6-7b	Gleason 8-10
LK-Metastasen	80%	62%
Ossäre Metastasen	99%	96%
PSA-Rezidiv	97%	92%

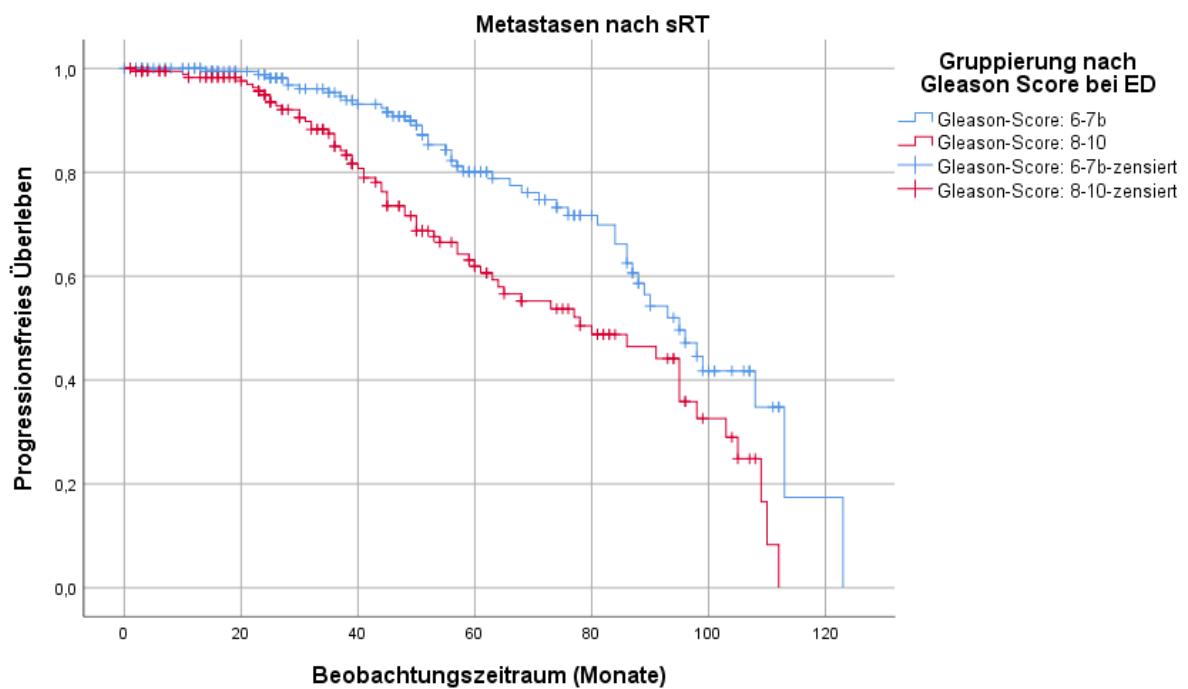


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **metastasis-free survival = MFS**) abhängig vom Gleason-Score ( $p<0,001$ )

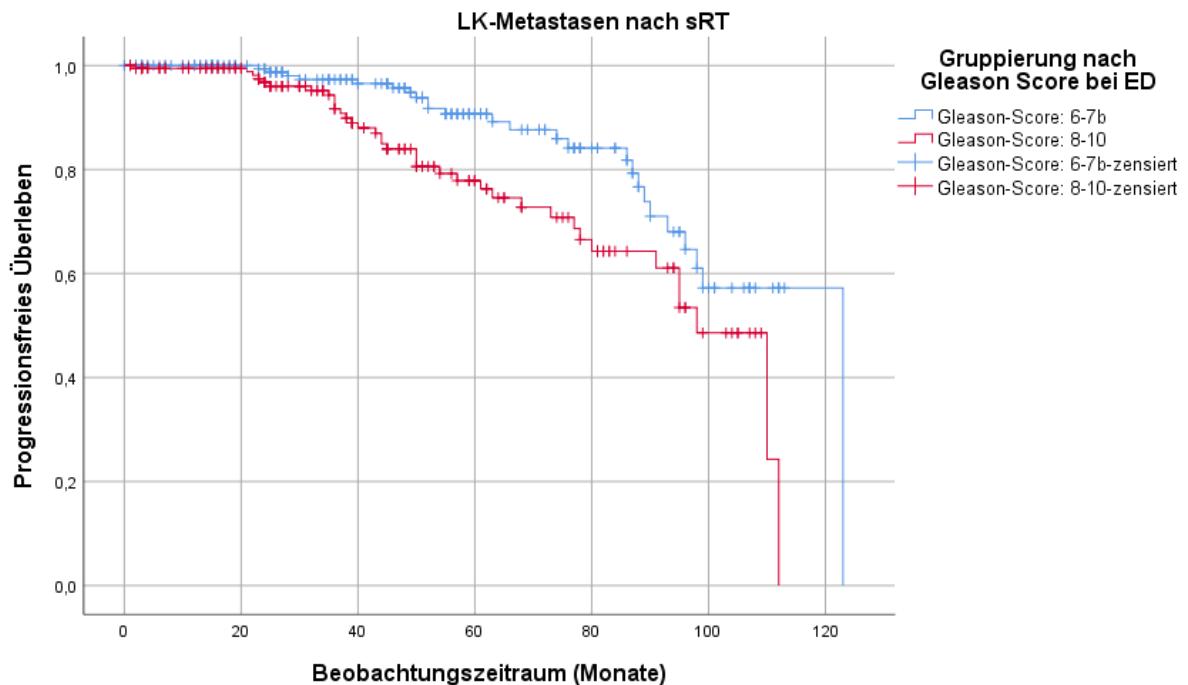


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **nodal recurrence-free survival = NRFS**) abhängig vom Gleason-Score ( $p=0,004$ )

### 3.2.3 Charakteristikum D'Amico Risikogruppe

Der D'Amico Score ist ein anschaulicher Parameter in der Risikostratifizierung des Prostatakarzinoms. Auch in unserer Studie nimmt er signifikant Einfluss auf die Progression der Krebserkrankung. Aufgeteilt in die drei Risikogruppen lässt sich zeigen, dass ein hoher D'Amico-Score mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Metastasen nach der sRT einhergeht (vgl. Abbildung 7).

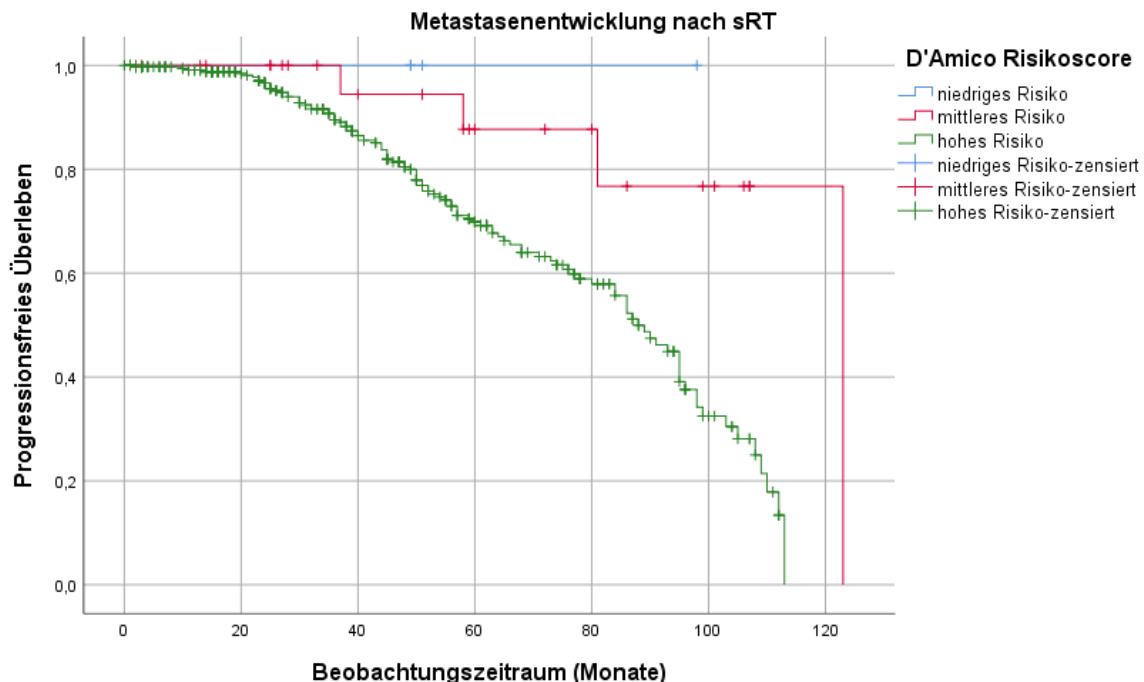


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: MFS) abhängig vom D'Amico Risikoscore ( $p=0,009$ )

## 3.3 OP-assozierte Einflussfaktoren auf Progress nach sRT

### 3.3.1 N- und R-Status

Insgesamt 104 Patienten (26%) fallen unter die Kategorie pN1, also lymphknotenpositiv (vgl. Tabelle 9). In unserem Patientenkollektiv zeigte sich jedoch kein signifikanter Einfluss auf das progressionsfreie Überleben im Vergleich zwischen pN0 versus pN1. Bezuglich des metastasierungsreien Überlebens liegt die pN0-Gruppe im Median bei 91 Monaten und die pN1-Gruppe bei 86 Monaten ( $p=0,784$ ; logrank), (vgl. Abbildung 9). Ein ähnliches Ergebnis lässt sich ebenso für das BRFS nach sRT abbilden: Hier findet sich kein signifikanter Überlebensvorteil bei der pN0-Gruppe ( $p=0,521$ ; logrank), (vgl. Abbildung 10).

Bei Betrachtung des postoperativen R-Status ist die Verteilung in diesem Patientenkollektiv ähnlich ( $R0:R1 = 54:46\%$ ; vgl. Tabelle 9). Ebenso wie bei der Analyse des Einflussfaktors N-Status lässt sich auch hier kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben der beiden Gruppen feststellen ( $p=0,533$ ; logrank), (vgl. Abbildung 11).

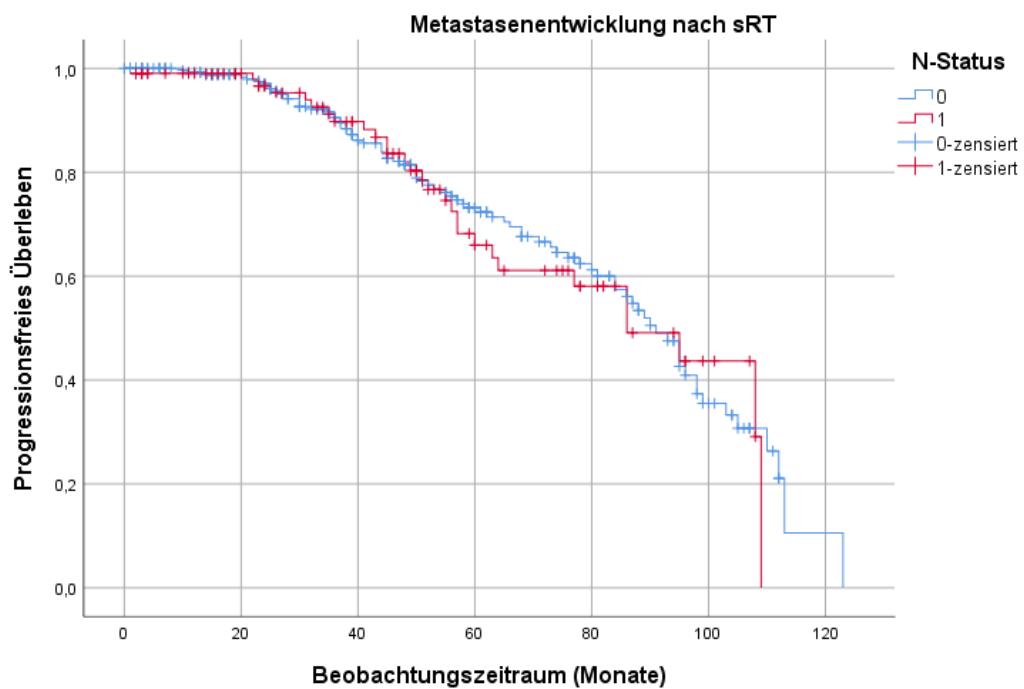


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **MFS**) in Abhängigkeit vom *N*-Status ( $p=0,784$ )

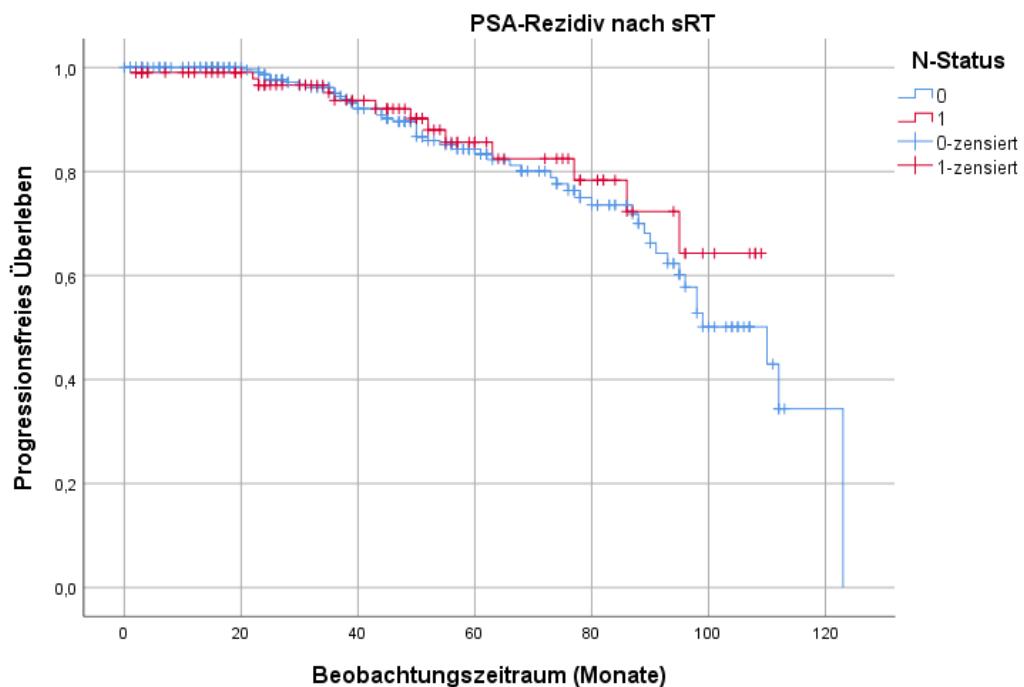


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **BRFS**) in Abhängigkeit vom *N*-Status ( $p=0,521$ )

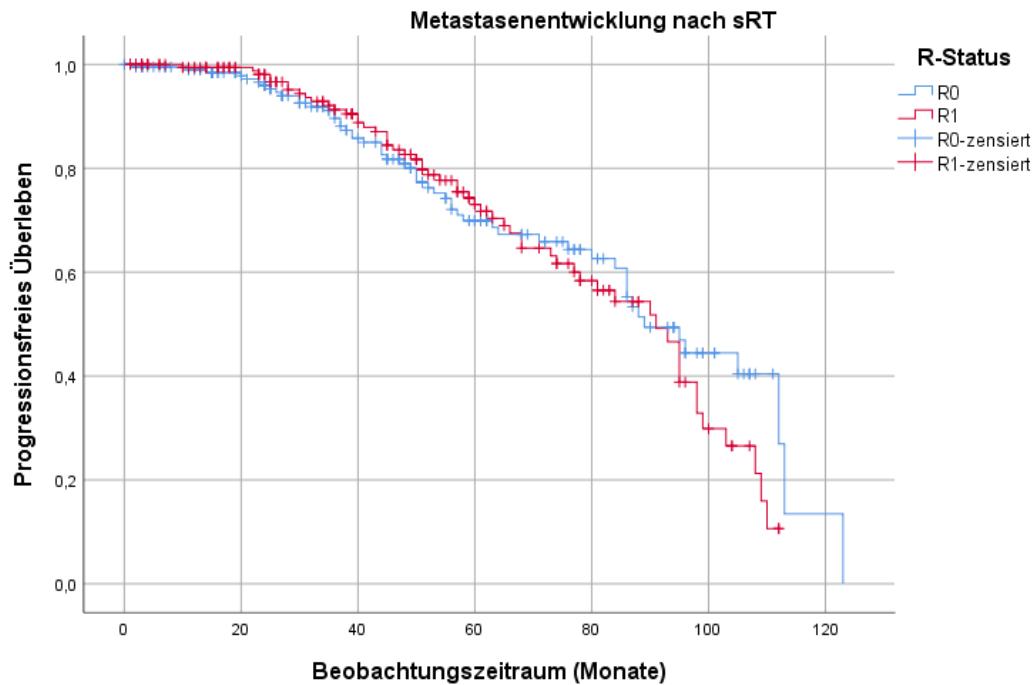


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **MFS**) in Abhängigkeit vom *R*-Status ( $p=0,533$ )

### 3.3.2 Postoperativer PSA

Der postoperative PSA-Wert wurde bei allen Patienten im Rahmen unserer Studie als Variable erhoben. Bei insgesamt 206 Patienten (52%) konnte nach der Prostatektomie ein Wert unterhalb der Nachweisgrenze im Rahmen eines adäquaten Abfalls gemessen werden (vgl. Tabelle 10).

Ein Abfall des postoperativen PSA-Werts unter die Nachweisgrenze bietet einen signifikanten Vorteil in der Überlebenszeitanalyse. PSA-Rezidive treten im Verlauf nach der Bestrahlung deutlich weniger häufig auf ( $p=0,035$ ; logrank). Während die 5-Jahres-Rate für BRFS in dieser Gruppe bei etwa 80% liegt, ist die Wahrscheinlichkeit bei den Patienten, welche keinen vollständigen PSA-Abfall erfahren haben, auf lediglich 65% reduziert (vgl. Abbildung 12).

Ebenso zeigen sich auch beim MFS statistisch signifikante Unterschiede. Metastasen im Rahmen der Prostatakrebskrankung treten mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit auf, wenn der PSA nach Prostatektomie unterhalb der Nachweisgrenze lag ( $p=0,002$ ; logrank), (vgl. Abbildung 13). Der Median für die progressionsfreie Überlebenszeit liegt hier bei 103 Monaten, wenn der Wert in einen nicht nachweisbaren Bereich abgefallen ist.

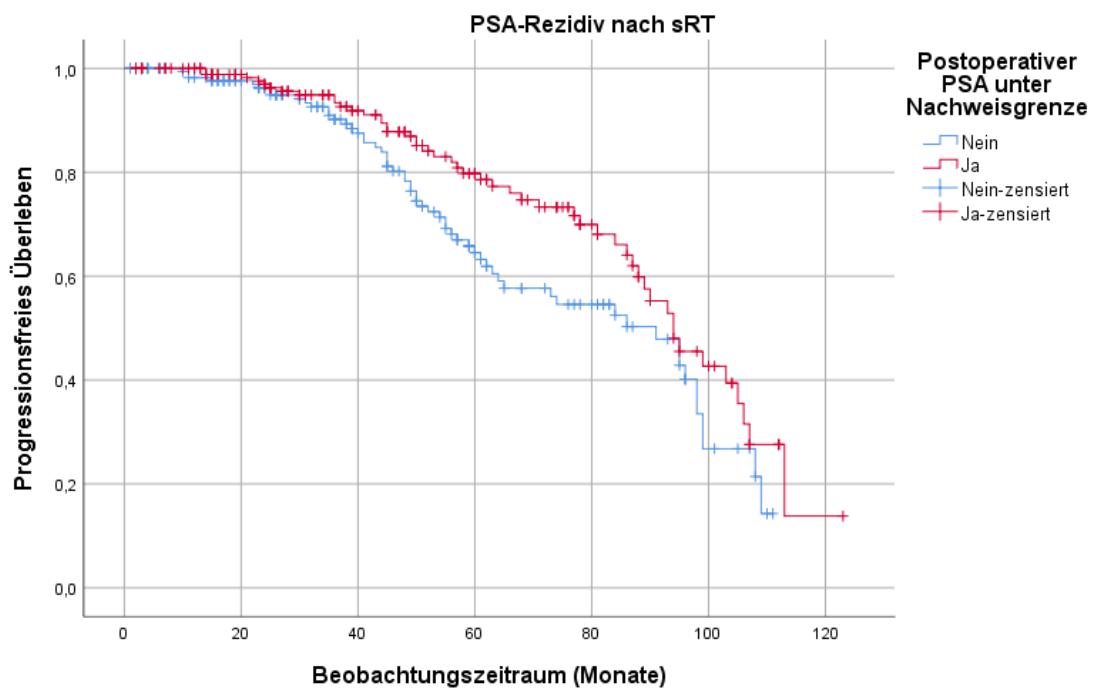


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **BRFS**) in Abhängigkeit vom postoperativen PSA-Status ( $p=0,035$ )

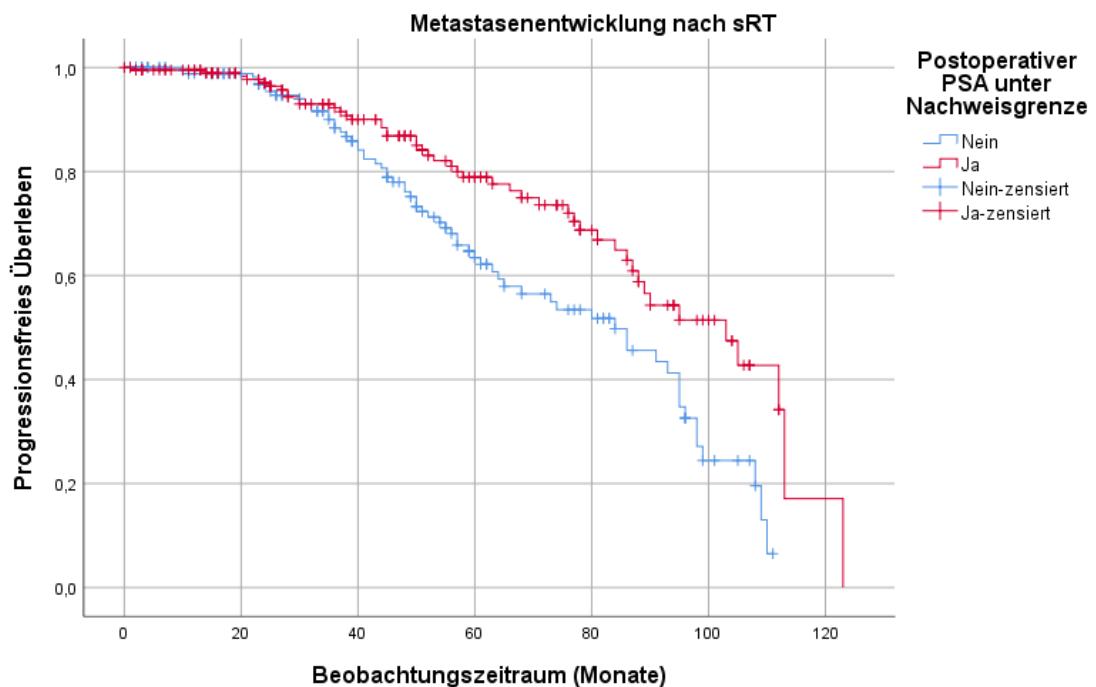


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **MFS**) in Abhängigkeit vom postoperativen PSA-Status ( $p=0,002$ )

### 3.4 Zeitpunkt der sRT: Wie „early“ soll man die Bestrahlung einleiten?

Das richtige Timing der Radiotherapie spielt eine wichtige Rolle in der Therapie des Prostatakarzinoms. Generell wird empfohlen, die sRT möglichst früh einzuleiten, wobei eine esRT-Situation mit der Einleitung einer Radiatio bei PSA-Anstiegen  $< 0,5$  ng/ml aus dem Nullbereich anzustreben ist. [35, 72]

Umso bedeutender sind repräsentative Daten, vor allem in niedrigen PSA-Bereichen vor Bestrahlungsbeginn. In unserem Patientenkollektiv fallen 62% der Männer in die Kategorie „Early Salvage“, wovon 103 sogar bei einem PSA-Wert  $\leq 0,2$  ng/ml bestrahlt wurden (vesRT), wie in Tabelle 11 dargestellt.

#### 3.4.1 Early Salvage versus Salvage: PSA-Rezidiv

Im Hinblick auf biochemischen Progress schneidet die Early Salvage-Gruppe signifikant besser ab, als die Salvage-Vergleichsgruppe. Das BRFS liegt hier im Median bei 96 Monaten, bei den Salvage-Patienten lediglich bei 74 Monaten. Nach 5 Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit für ein progressionsfreies Überleben in der esRT-Gruppe bei über 81%, wohingegen sie im sRT-Kollektiv 56,8% entspricht ( $p<0,001$ ; logrank), (vgl. Abbildung 14).

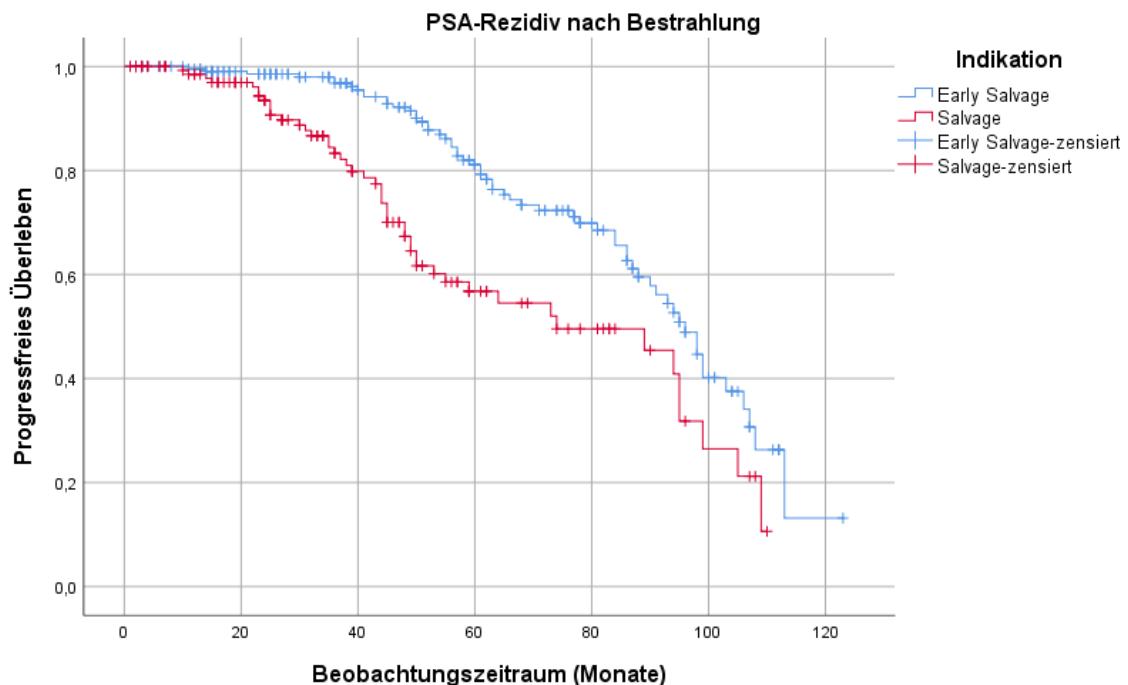


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: BRFS): Salvage versus Early Salvage ( $p<0,001$ )

### 3.4.2 Early Salvage versus Salvage: Makroskopischer Progress

Ebenso deutlich signifikant ist der Unterschied zwischen Early Salvage und Salvage bei der Betrachtung von makroskopischem Progress, also Entwicklung von Metastasen oder eines Lokalrezidivs. Dieses radiologische PFS zeigt sich in Abbildung 15 nahezu identisch zum BRFS (3.4.1) mit einer medianen Überlebenszeit von 95 Monaten in der Early Salvage-Gruppe ( $p=0,001$ ; logrank).

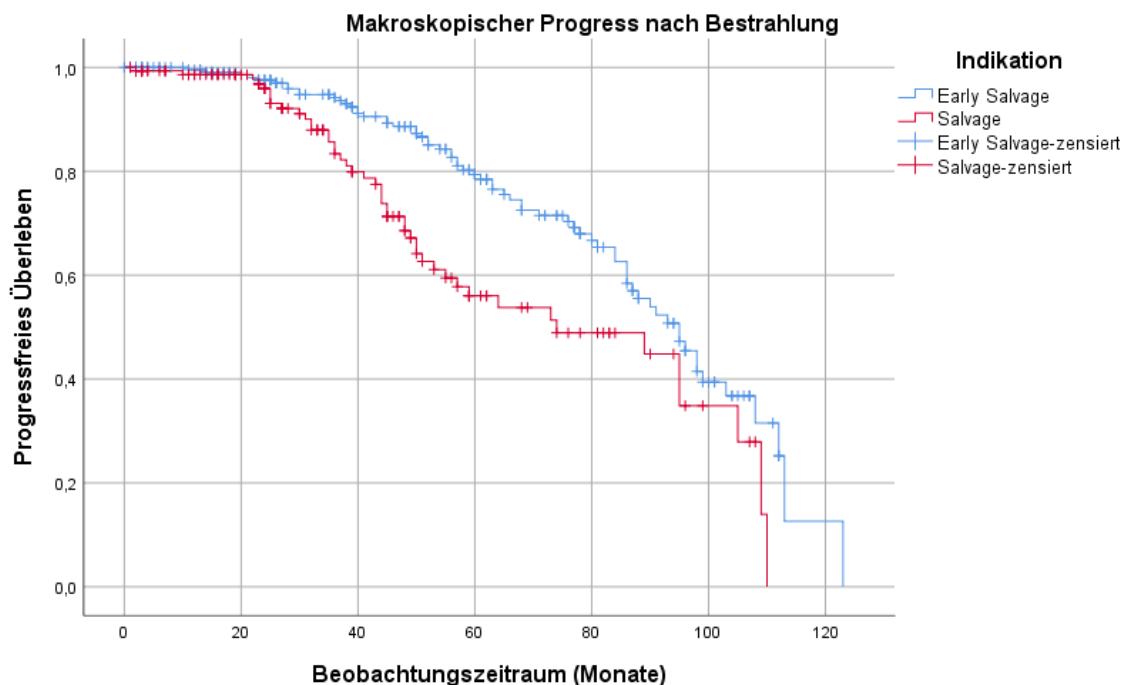


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **Makroskopischer Progress = MFS + Lokalrezidiv**): Salvage versus Early Salvage ( $p=0,001$ )

### 3.4.3 Early Salvage versus Salvage: Lymphknotenmetastasen

Im Anschluss erfolgte die genauere Aufschlüsselung in die Unterformen der Metastasierung. Bei der Entwicklung von Lymphknotenmetastasen (nodal recurrence free survival=NRFS) im Verlauf nach RT, zeigt sich ebenso ein signifikantes Ergebnis ( $p=0,031$ ; logrank). Auch hier ist das progressfreie Überleben der Early Salvage-Gruppe höher (vgl. Abbildung 16).

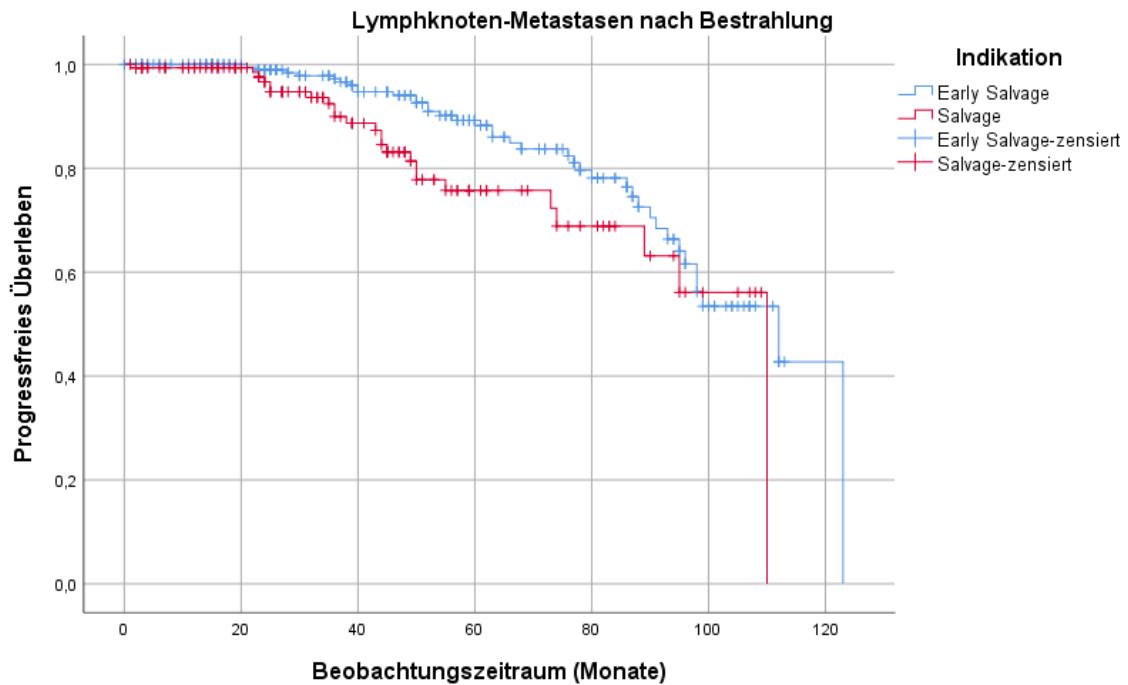


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: NRFS): Salvage versus Early Salvage ( $p=0,031$ )

### 3.4.4 Early Salvage versus Salvage: Ossäre Metastasen

Die Kaplan-Meier-Analyse zum progressionsfreien Überleben zeigt auch bei Betrachtung der ossären Metastasierung nach Radiatio ein signifikant besseres Ergebnis der Early Salvage-Gruppe ( $p<0,001$ ; logrank). Nach 5 Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit für Progressionsfreiheit (hier: Knochenmetastasen) knapp 20% höher als in der konventionellen Salvage-Gruppe. Sie liegt hierbei in der Early-Gruppe bei 90,4% und in der regulären Salvage-Gruppe bei nur 81,3% (vgl. Abbildung 17).

Insgesamt zeigt sich also ein durchgängig signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben zugunsten jener Patienten, die eine Early Salvage-Radiotherapie erhalten haben. Dabei ist es unerheblich, welche Art von Progress man betrachtet.

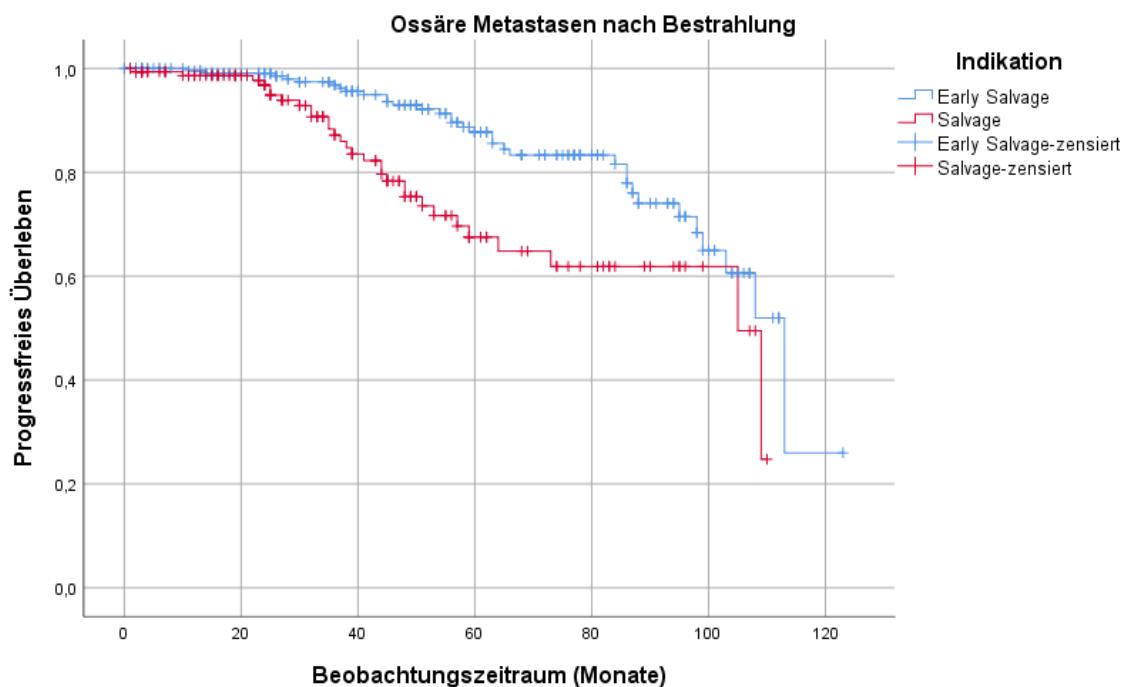


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: Knochenmetastasen): Early Salvage versus Salvage ( $p=0,001$ )

### 3.4.5 Early Salvage versus Very Early Salvage

Ein früherer Beginn der Salvage-Radiatio geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für progressionsfreies Überleben einher (vgl. 3.4.1 bis 3.4.4). Um sinnvolle Grenzwerte im Niedrig-PSA-Bereich vor Einleitung der Bestrahlung besser einschätzen zu können, erfolgte eine weitere Unterteilung der Early Salvage-Gruppe in eine zusätzliche Very Early Salvage-Fraktion, welche hier mit einem PSA-Wert  $\leq 0,2$  ng/ml definiert wird. Die konventionelle Early Salvage-Gruppe reiht sich zwischen diesem Cut-Off und einem Maximalwert von 0,5 ng/ml ein.

Die Analyse des progressiven Überlebens mittels Kaplan-Meier-Kurve und anschließendem Log-Rank-Test zum Vergleich beider Gruppen wurde zunächst in Bezug auf BRFS ausgewertet. Hier ergab sich tatsächlich eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit in der Very Early Salvage-Kohorte, wie in Abbildung 19 dargestellt ( $p=0,009$ ; logrank). Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit beläuft sich bei jenen Patienten mit sehr niedrigeren PSA-Werten vor RT auf 103 Monate, wohingegen die Vergleichsgruppe bei 89 Monaten liegt. Die progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate liegt in diesem Fall in der vesRT-Gruppe bei 84,4% und bei der konventionellen esRT-Gruppe bei nur 75,4% (vgl. Abbildung 18).

Allerdings lässt sich diese Signifikanz bei der Betrachtung von MFS nicht erzielen. Hierbei ergibt sich kein wesentlicher Vorteil im progressionsfreien Überleben der Very Early Salvage-Gruppe ( $p=0,116$ ; logrank), (vgl. Abbildung 19).

Die Ergebnisse zeigen also eine Tendenz zur sehr frühen Salvage-Therapie, wobei sich hierbei lediglich ein Vorteil in der PSA-Entwicklung darstellen lässt. Inwiefern dies einen wirklichen Vorteil im klinischen Alltag bedeuten kann und wann man von einer „Übertherapie“ ausgehen muss, wird im Abschnitt *Diskussion* erläutert und anhand aktueller Literatur aufgearbeitet.

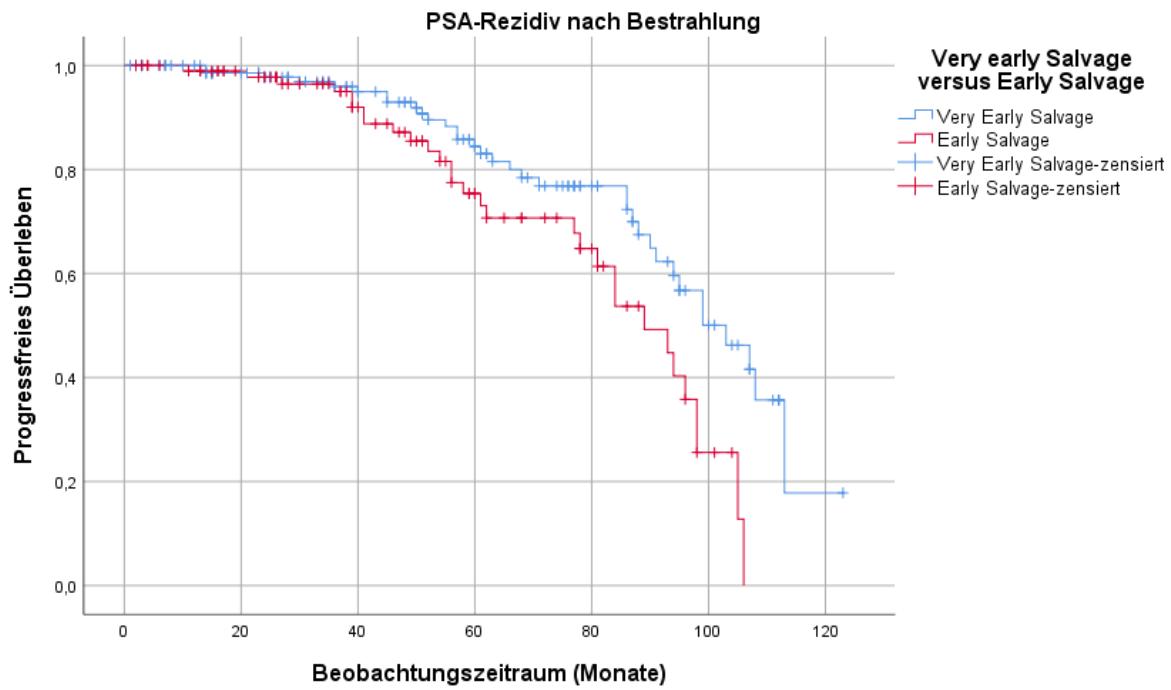


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: BRFS): Early Salvage versus Very Early Salvage ( $p=0,009$ )

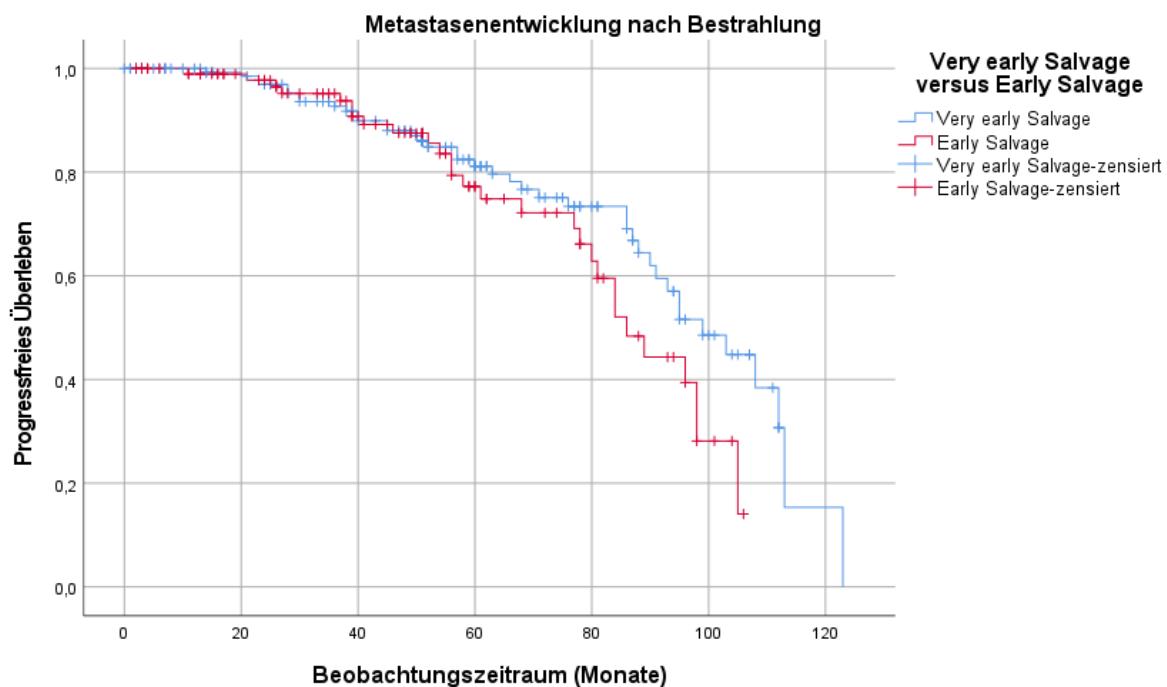


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: MFS): Early Salvage versus Very Early Salvage ( $p=0,116$ )

### 3.4.6 COX: Very Early Salvage

Um die interessante Gruppierung der Very Early Salvage-Patienten genauer betrachten zu können, wurde zunächst eine univariate Cox-Regression mit Hazard Ratio (HR) durchgeführt (vesRT versus restliches Kollektiv). Der primäre Endpunkt der Analyse war hierbei das Auftreten eines PSA-Rezidivs. Die HR (mit 95%igem Konfidenzintervall) liegt bei 0,432. Die Cox-Regression zeigt, dass eine sehr frühe Salvage-Bestrahlung mit einem erniedrigtem Risiko für PSA-Rezidive nach Therapieende einhergeht (vgl. Tabelle 14).

Tabelle 14: Univariate Cox-Regression mit Hazard Ratio und Konfidenzintervall: Einfluss der Very Early Salvage-Radiatio auf das BRFS nach RT

	Signifikanz	HR	95,0% Konfidenzintervall für HR	
			Untere	Obere
Ist eine Very Early Salvage RT erfolgt?	<0,001	0,432	0,285	0,653

Ebenso zeigte eine ähnliche Cox-Analyse (hier: Endpunkt Metastasen) ein signifikantes Ergebnis. Die HR von 0,505 stellt auch hier ein erniedrigtes Risiko für makroskopischen Progress dar, wenn eine Very Early Salvage-Radiatio erfolgt ist (vgl. Tabelle 15).

Tabelle 15: **Univariate Cox-Regression** mit Hazard Ratio und Konfidenzintervall: Einfluss der Very Early Salvage-Radiatio auf das MFS nach RT

	Signifikanz	HR	95,0% Konfidenzintervall für HR	
			Untere	Obere
Ist eine Very Early Salvage RT erfolgt?	<0,001	<b>0,505</b>	0,338	0,755

Mithilfe einer multivarianten Cox-Regression soll die Variable „Very Early Salvage“ gegenüber anderen gängigen Einflussfaktoren (hier: Alter und Gleason-Score) auf den Krankheitsprogress dargestellt werden. Die Analyse zeigt, dass die sehr frühe Salvage-Bestrahlung als sehr wichtiger Faktor der Bestrahlungsoptimierung mit einer Risikoreduktion der Metastasenentwicklung einhergeht (HR=0,592). Tabelle 16 zeigt: Das Alter scheint den Progress nicht signifikant zu beeinflussen (HR=1,015), während ein Gleason-Score >8 sogar mit einem erhöhten Risiko für Metastasen einhergeht (HR=1,718).

Tabelle 16: **Multivariate Cox-Regression** mit Hazard-Ratio und Konfidenzintervall: Einfluss der Very Early Salvage-Radiatio auf das MFS nach RT

	Signifikanz	HR	95,0% Konfidenzintervall für HR	
			Untere	Obere
Ist eine Very Early Salvage RT erfolgt?	0,013	<b>0,592</b>	0,391	0,895
Gleason-Score >8	0,007	1,718	1,160	2,545
Alter zu Bestrahlungsbeginn	0,252	1,015	0,989	1,042

### 3.4.7 Zeitspanne zwischen OP und BCR

Bezüglich des optimalen Timings einer Salvage-Radiatio wurde, neben den verschiedenen PSA-abhängigen Bestrahlungsindikationen (Salvage, Early Salvage und Very Early Salvage), auch die zeitliche Komponente untersucht. In einem ersten Schritt wurde die Zeitspanne zwischen radikaler Prostatektomie (hier: OP) und dem Auftreten eines biochemischen Rezidivs betrachtet, wobei auch jene Patienten mit PSA-Persistenz nach Prostatektomie, gem. der Definition in Abschnitt 1.2.1, eingeschlossen wurden. Es wurden zwei Gruppen gebildet mit N= 200 (bis 9 Monate) und N=182 (> 9 Monate). In der Kaplan-Meier-Analyse ergab sich ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben zugunsten jenes Patientenkollektivs, bei welchem ein größerer zeitlicher Abstand zwischen OP und BCR lag ( $p=0,037$ ; logrank). Das 5-Jahres-BRFS liegt, bei einer Zeitspanne von über 9 Monaten, bei 79,8%. Lag ein kürzerer zeitlicher Abstand zwischen Prostatektomie und BCR, so ist die Wahrscheinlichkeit bei nur 66,2 % (vgl. Abbildung 20). Ein ähnliche signifikantes Ergebnis lässt sich auch bei der Darstellung von Metastasen nach sRT zeigen. Auch hier ist eine Zeitspanne von über 9 Monaten mit einer größeren progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ( $p=0,010$ ; logrank), vgl. (Abbildung 20).

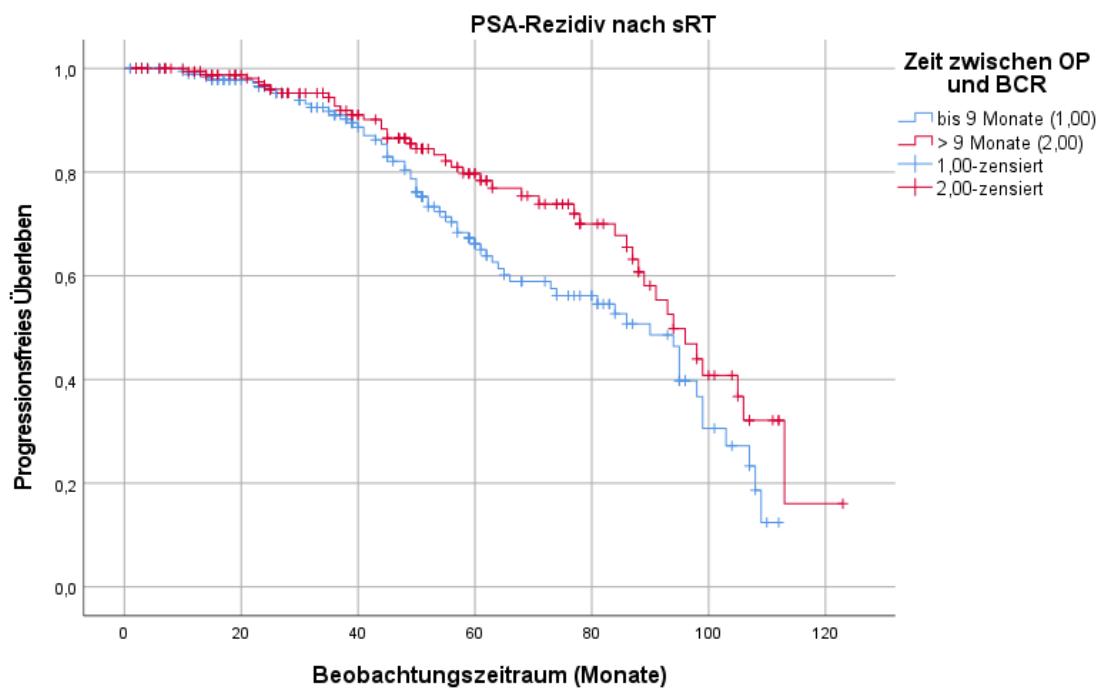


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **BRFS**) in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen OP und Auftreten eines BCR ( $p=0,037$ );  $N= 200$  (bis 9 Monate) und  $N=182$  (> 9 Monate)

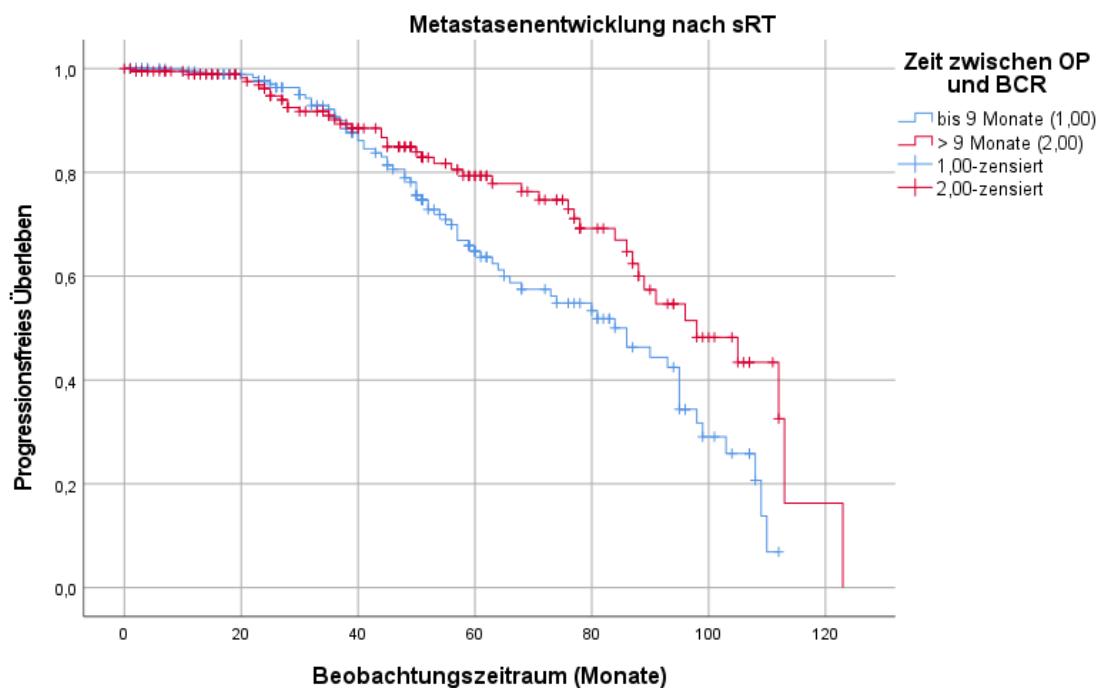


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **MFS**) in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen OP und Auftreten eines BCR ( $p=0,010$ );  $N= 200$  (bis 9 Monate) und  $N=182$  (> 9 Monate)

### 3.4.8 Zeitspanne zwischen BCR und Einleitung der RT

In einem zweiten Schritt wurde die Zeitspanne zwischen Auftreten eines biochemischen Rezidivs und der letztendlichen Einleitung der Radiotherapie als Einflussfaktor untersucht. Das Patientenkollektiv wurde hierfür wieder in zwei Gruppen unterteilt (bis 2 Monate und > 2 Monate). Hierbei zeigt sich, analog zu 3.4.7, ein signifikanter Vorteil im metastasenfreien Überleben bei der Gruppe mit dem größeren Zeitabstand zwischen BCR und RT ( $p=0,010$ ; logrank). Bei jenen Patienten, die erst nach mehr als zwei Monaten nach Auftreten des biochemischen Rezidivs bestrahlt wurden, liegt die progressionsfreie 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 81%. In der Gruppe mit einer maximalen Zeitspanne von zwei Monaten, beläuft sich die Wahrscheinlichkeit auf nur 61,8% (vgl. Abbildung 22).

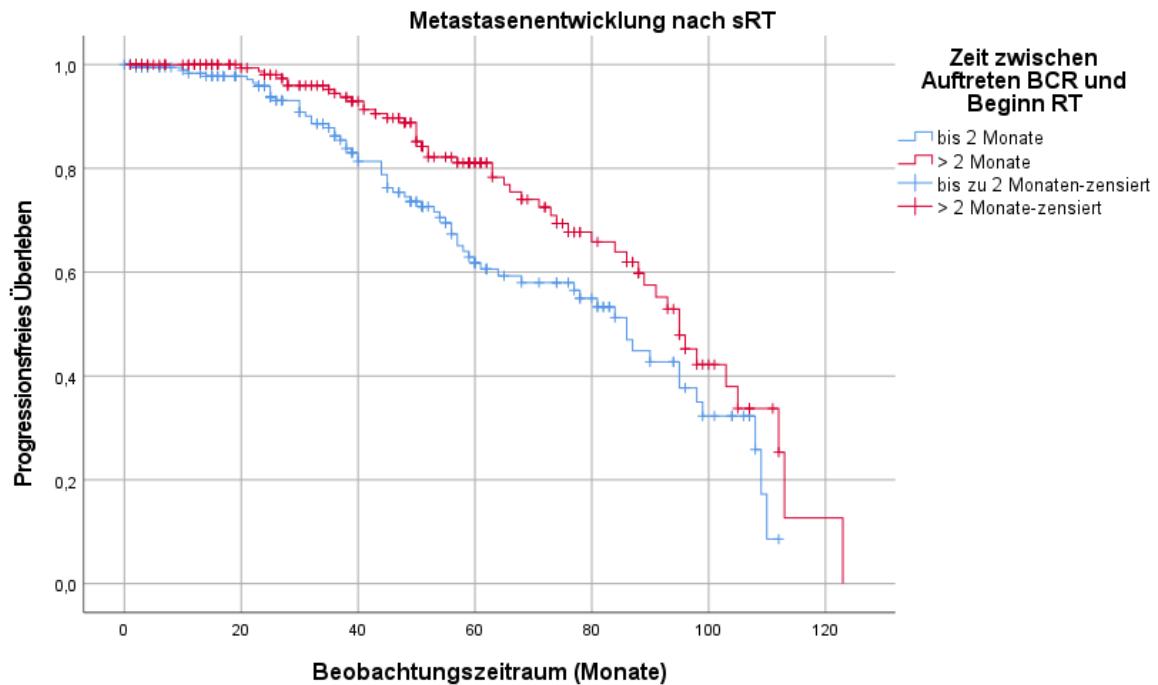


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **MFS**) in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen Auftreten eines BCR und Einleiten der RT ( $p=0,010$ );  $N=200$  (bis 2 Monate),  $N=197$  (> 2 Monate)

Im Anschluss wurde mittels Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test ermittelt, wie sich die Patientengruppen bezüglich anderer, prognosebestimmender Parameter zusammensetzen. Hierbei zeigt sich, dass jene Patienten, welche erst mehr als zwei Monate nach dem Auftreten eines BCR bestrahlt wurden (Vorteil im progressionsfreien Überleben, vgl. Abbildung 22), zu 62,9% der niedrigeren Gleason-Gruppe zuzuordnen sind (vgl. Tabelle 17).

Bezüglich des postoperativen PSA-Abfalls lässt sich feststellen, dass in der „über 2 Monate“-Gruppe postoperativ mehrheitlich (65%) ein adäquater PSA-Abfall unter die Nachweisgrenze stattgefunden hat (vgl. Tabelle 17).

Betrachtet man die Indikationsstellung der Radiotherapie, so lässt sich hier mittels Kreuztabelle feststellen, dass in der Gruppe mit der Zeitspanne von maximal 2 Monaten nur 32% mittels Very Early Salvage RT bestrahlt werden konnten. In der Vergleichsgruppe liegt der Anteil dagegen bei 51% (vgl. Tabelle 17).

Eine größere Zeitspanne zwischen dem biochemischen Rezidiv und der Einleitung einer RT geht also in diesem Patientenkollektiv nicht nur mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für progressionsfreies Überleben, sondern auch mit einem potentiell günstigerem Ausgangsprofil im Rahmen der Prostatakrebskrankung einher (selection bias). Mittels Chi-Quadrat-Test konnte bei Betrachtung aller drei Variablen ein signifikanter Zusammenhang mit der Zeitspanne zwischen BCR und RT festgestellt werden ( $p<0,001$ ; Pearson-Chi-Quadrat).

Tabelle 17: Kombinierte Kreuztabelle zur Darstellung der Gruppen „Zeit zwischen BCR und Beginn RT“ (in Monaten) abhängig von verschiedenen Variablen (hier: Gleason-Score, postoperativer PSA unter Nachweisgrenze, Bestrahlungsindikation Very Early Salvage); ( $p<0,001$ ; Pearson-Chi-Quadrat bei allen 3 untersuchten Variablen)

			Gleason Score		PSA unter Nachweisgrenze		Very Early Salvage - Bestrahlung	
					Ja	Nein	Ja	Nein
Zeit zwischen BCR und Beginn RT (Monate)	$\leq 2$	Anzahl	84	116	78	122	64	136
		%	42%	58%	39%	61%	32%	68%
	> 2	Anzahl	124	73	128	69	100	96
		%	62,9%	37,1%	65%	35%	51%	49%

### 3.5 „Staging“ vor RT: Welche Art der Bildgebung soll erfolgen?

Im Zuge der Planung einer Strahlentherapie erfolgt in der Regel eine Bildgebung zur Erfassung des aktuellen Tumorgeschehens. Tabelle 18 stellt im Folgenden die Verteilung jener Bildgebungsformen in diesem Patientenkollektiv dar. Außerdem wird aufgezeigt, ob im Rahmen dieser Untersuchung ein positiver Befund (z.B. Lokalrezidiv oder Metastasen) festgestellt wurde.

Am häufigsten erfolgte bei den Patienten das PSMA-Pet/CT (53%), welches den Goldstandard darstellt, gefolgt von einer MRT-Untersuchung (24%). Die übrigen bildgebenden Verfahren belaufen sich auf deutlich geringere Stichprobengrößen. Es fällt auf, dass bei den PSMA-Pet/CTs bei einem Anteil von 63% bereits vor der RT ein positiver Befund nachzuweisen war.

Tabelle 18: Kreuztabelle zur Darstellung der Bildgebung vor RT im Zusammenhang mit erfasstem Progress

		Progress in Bildgebung vor RT			
		Nein	Ja	Gesamt	
Bildgebung vor RT	Keine	Anzahl	1	0	1
		% innerhalb von	100,0%	0,0%	100,0%
		Bildgebung vor RT			
CT	CT	Anzahl	19	5	24
		% innerhalb von	79,2%	20,8%	100,0%
		Bildgebung vor RT			
MRT	MRT	Anzahl	79	15	94

	% innerhalb von Bildgebung vor RT	84,0%	16,0%	100,0%
Cholin-PET/CT	Anzahl	23	14	37
	% innerhalb von Bildgebung vor RT	62,2%	37,8%	100,0%
PSMA-PET/CT	Anzahl	78	133	211
	% innerhalb von Bildgebung vor RT	37,0%	63,0%	100,0%
Skelettszintigraphie	Anzahl	13	8	21
	% innerhalb von Bildgebung vor RT	61,9%	38,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl	213	175	388
	% innerhalb von Bildgebung vor RT	54,9%	45,1%	100,0%

Betrachtet man nun das progressionsfreie Überleben, so lässt sich feststellen, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen jenen Patienten gibt, welche ein PSMA-Pet/CT erhalten haben, und jenen, die mit einer anderen Form von Bildgebung untersucht wurden ( $p<0,001$ ; logrank). Nach 5 Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit für MFS in der PSMA-Pet/CT Gruppe bei 56%, wohingegen die Vergleichsgruppe eine Wahrscheinlichkeit von 82,8% verzeichnen kann (vgl. Abbildung 23).

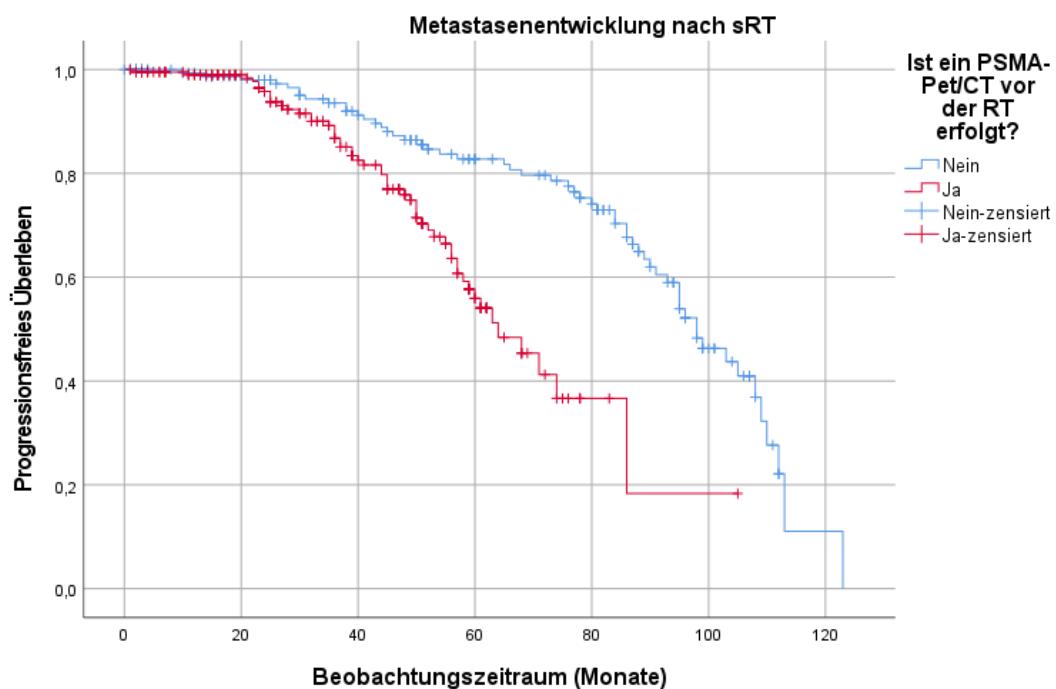


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **MFS**) in Abhängigkeit von der Bildgebung vor RT ( $p<0,001$ )

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass innerhalb der Gruppen eine ungleiche Verteilung bezüglich prognostisch wichtiger Faktoren besteht, welche die geringere Überlebenswahrscheinlichkeit erklären könnte. Einen Einflussfaktor, welcher bei der Auswahl der Bildgebung vor RT eine Rolle spielt, ist der PSA-Wert vor Bestrahlung.

Patienten, die eine PSMA-PET/CT vor Beginn der RT bekommen haben, hatten einen signifikant höheren PSA-Wert (im Median 0,38 vs. 0,15 ng/ml, Mann. Whitney-U-Test,  $p < 0,001$ ,  $r = 0,353$ ). Die Effektstärke kann mit  $r=0,353$  angegeben werden und spricht damit für einen mittelstarken Effekt.

Tabelle 19: Mann-Whitney-U-Test zur Darstellung des PSA-Werts abhängig von dem Erhalt eines PSMA-PET/CTs

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilung von "PSA vor RT" ist über die Kategorien von "Ist ein Pet/CT vor der RT erfolgt?" identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	<,001	Nullhypothese ablehnen

Asymptotische Signifikanzniveaus werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,050.

Patienten mit PSMA-PET/CT hatten signifikant höhere PSA-Werte vor Einleitung der Strahlentherapie, was sich auch im zugehörigen Boxplot aufzeigen lässt. Generell reihen sich alle PSA-Werte allerdings in sehr niedrigen Bereichen ein (vor allem bei Patienten ohne PSMA-PET/CT) (vgl. Abbildung 24).

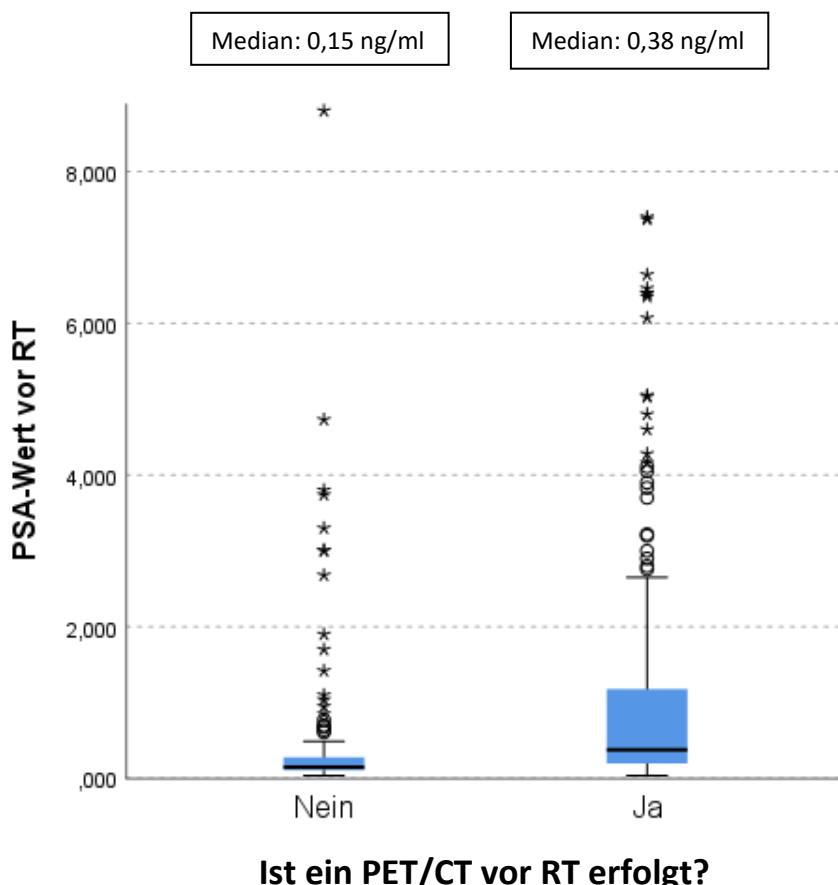


Abbildung 23: Gruppiertes Boxplot zur Verteilung des PSA-Werts (in ng/ml) vor RT abhängig davon, ob ein Pet/CT erfolgt ist ( $p < 0,001$ )

### 3.6 Systemtherapie zur Bestrahlung

36% der Patienten erhielten eine Systemtherapie (v.a. Antihormonelle Therapie) zusätzlich zur Radiotherapie (vgl. Tabelle 11).

Im progressionsfreien Überleben zeigt sich ein signifikanter Unterschied, abhängig davon, ob eine Systemtherapie zur RT erfolgt ist ( $p=0,024$ ; logrank). Die mediane metastasenfreie Überlebenszeit liegt in der Gruppe ohne Systemtherapie bei 95 Monaten, in der Vergleichsgruppe mit Systemtherapie bei nur 80 Monaten (vgl. Abbildung 26).

Um auch hier einen gewissen „selection bias“ innerhalb der beiden Gruppen einschätzen zu können, wurden die Kollektive bezüglich gängiger Einflussfaktoren (hier untersucht: Gleason-Score, postoperativer PSA-Abfall, sowie Bestrahlungsindikation abhängig vom PSA vor RT) untersucht und in einer Kreuztabelle dargestellt. Die Einleitung einer Systemtherapie scheint mit höheren Werten im Gleason-Score (hier: 8-10), sowie einer postoperativen PSA-Persistenz und einem höheren PSA-Wert vor RT (mehr konventionelle Salvage-RT) einherzugehen. Der anschließende exakte Fisher-Test ergab in allen Fällen einen  $p$ -Wert von  $<0,001$ . Es ist also von einem signifikanten Zusammenhang der Variablen mit der Anwendung einer Systemtherapie auszugehen (vgl. Tabelle 20).

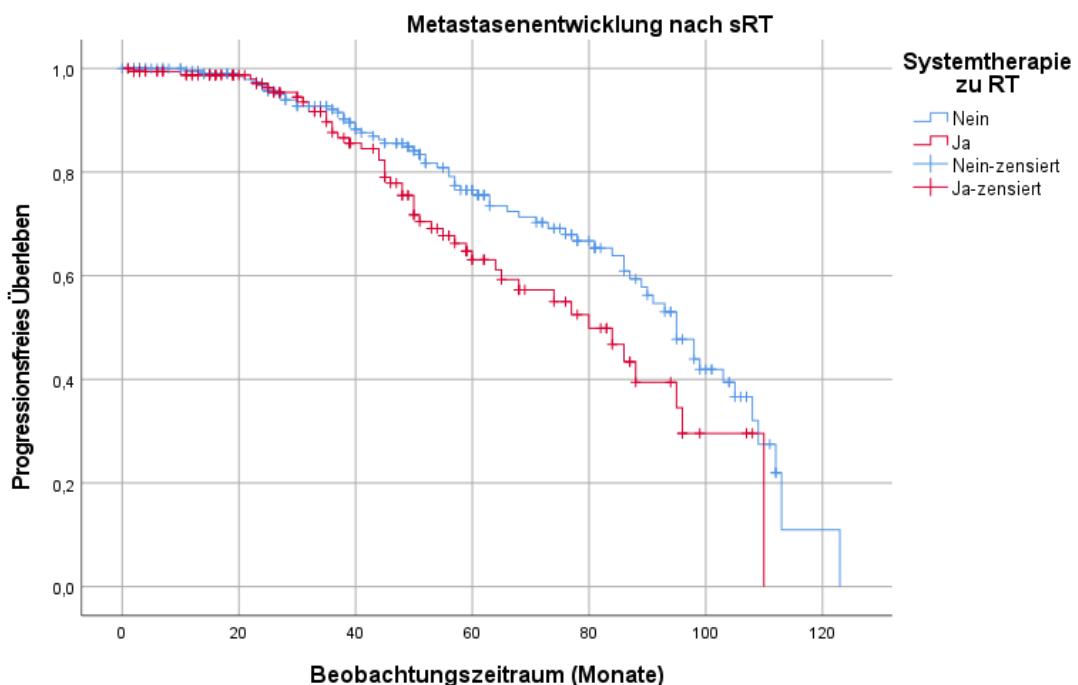


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: MFS) in Abhängigkeit von einer begleitenden Systemtherapie ( $p=0,024$ )

Tabelle 20: Kombinierte Kreuztabelle zur Darstellung der Gruppen „Systemtherapie zu RT“ abhängig von verschiedenen Variablen (hier: Gleason-Score, postoperativer PSA unter Nachweisgrenze, Bestrahlungsindikation: Early Salvage (ES) und Salvage (S); ( $p<0,001$ ; exakter Fisher-Test bei allen 3 untersuchten Variablen)

			Gleason Score		PSA unter Nachweisgrenze		Bestrahlungs-indikation	
			6-7b	8-10	Ja	Nein	ES	S
Systemtherapie zu RT	Nein	Anzahl	149	78	154	73	184	43
		%	65,6%	34,4%	67,8%	32,2%	81,1%	18,9%
	Ja	Anzahl	59	111	52	118	61	109
		%	34,7%	65,3%	30,6%	69,4%	35,9%	64,1%

Im Rahmen einer Subanalyse des Einflussfaktors Systemtherapie wurden die Patienten in zwei Untergruppen aufgeteilt abhängig davon, ob sie eine Bestrahlung der Lymphabflusswege erhalten haben. Hierbei zeigte sich in beiden Untersuchungen kein signifikanter Unterschied im MFS bei Einleitung einer begleitenden Systemtherapie (vgl. Abb. 27 und 28).

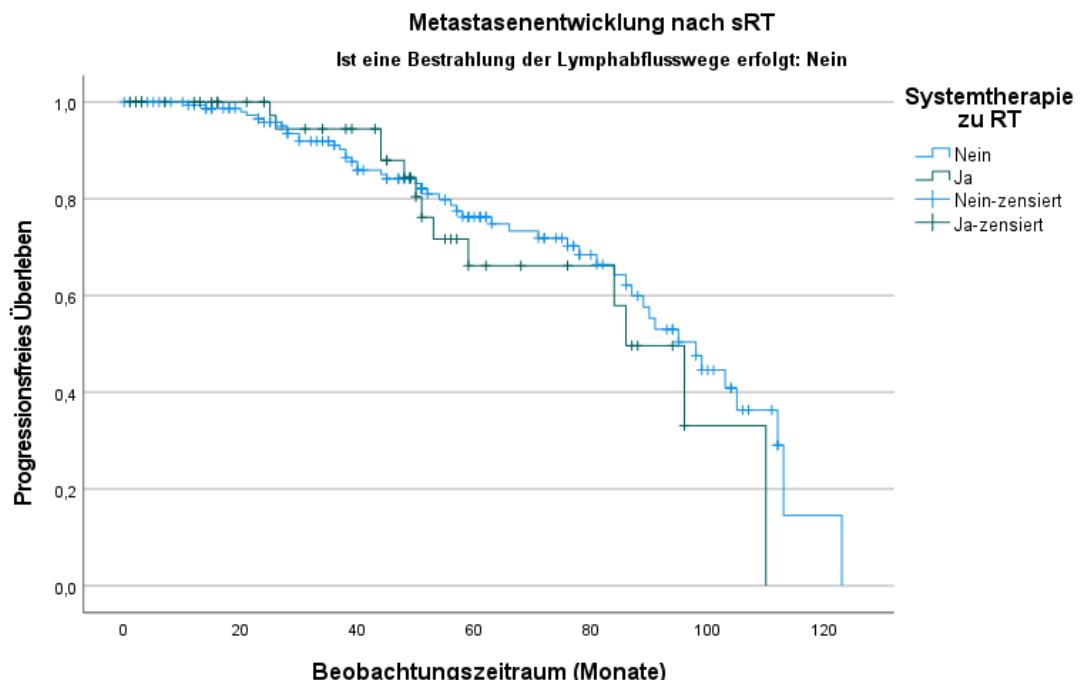


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **MFS**) im Patientenkollektiv ohne Bestrahlung der Lymphabflusswege in Abhängigkeit von einer begleitenden Systemtherapie ( $p=0,442$ );  $N=228$

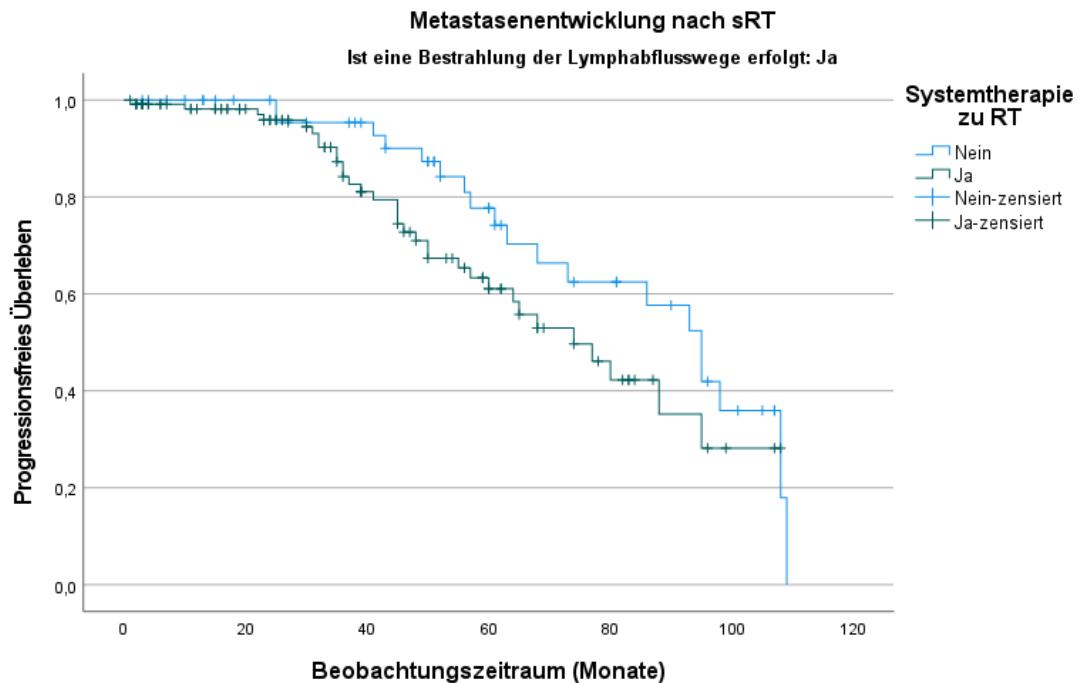


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **MFS**) im Patientenkollektiv **mit** Bestrahlung der Lymphabflusswege in Abhängigkeit von einer begleitenden Systemtherapie ( $p=0,110$ );  $N=169$

### 3.7 Bestrahlung der Lymphabflusswege

Bei 43% aller Patienten erfolgte zusätzlich zur Prostatalage noch eine Bestrahlung der Lymphabflusswege mit einer Dosis von 50,4 Gray im Median (vgl. Tabelle 11). Hierbei lag in diesem Patientenkollektiv bei 86,5% ein pN1-Status vor, in der Gruppe ohne Bestrahlung der LAW liegt dieser Anteil bei nur 27,3%.

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigt sich die Bestrahlung der LAW als signifikant ungünstiger prognostischer Faktor im progressionsfreien Überleben ( $p=0,038$ ; logrank). Das mediane MFS liegt mit LAW-RT bei 95 Monaten, wohingegen sie ohne die Radiotherapy bei 112 Monaten liegt (vgl. Abbildung 29).

Wie auch bei der Variable „Systemtherapie“ wurden die Faktoren Gleason-Score, postoperativer PSA-Abfall, sowie Bestrahlungsindikation (abhängig vom PSA vor RT), im Zusammenhang mit einer Bestrahlung der LAW in einer Kreuztabelle dargestellt und auf durch den exakten Fisher-Test auf signifikante Zusammenhänge untersucht. Eine Bestrahlung der LAW scheint mit höheren Werten im Gleason-Score (hier: 8-10), sowie einer postoperativen PSA-Persistenz und einem höheren PSA-Wert vor RT (mehr konventionelle Salvage-RT) einherzugehen. Der exakte Fisher-Test ergab in allen Fällen einen p-Wert von  $<0,001$ . Es ist also von einem signifikanten Zusammenhang der Variablen mit der Bestrahlung der LAW auszugehen (vgl. Tabelle 21).

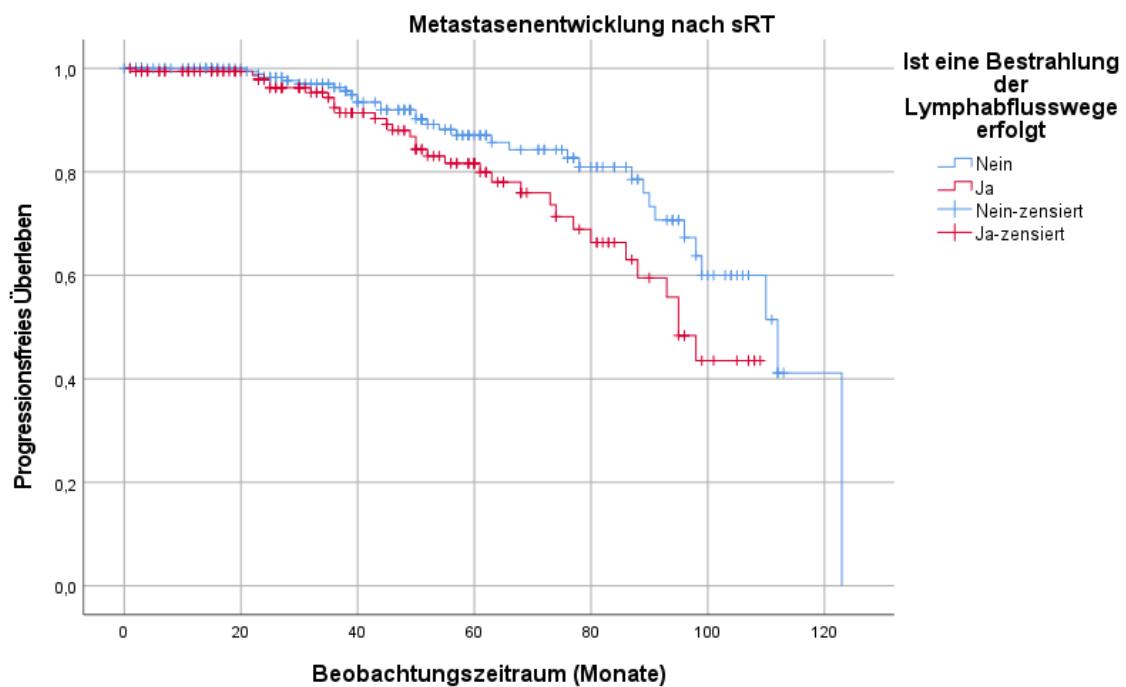


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: MFS) in Abhängigkeit von einer Bestrahlung der Lymphabflusswege ( $p=0,038$ )

Tabelle 21: Kombinierte Kreuztabelle zur Darstellung der Gruppen „Bestrahlung der LAW“ abhängig von verschiedenen Variablen (hier: Gleason-Score, postoperativer PSA unter Nachweigrenze, Bestrahlungsindikation: Early Salvage (ES) und Salvage (S); ( $p<0,001$ ; exakter Fisher-Test bei allen 3 untersuchten Variablen)

			Gleason Score		PSA unter Nachweigrenze		Bestrahlungsindikation	
			6-7b	8-10	Ja	Nein	ES	S
Bestrahlung der LAW	Nein	Anzahl	151	77	166	62	174	54
		%	66,2%	33,8%	72,8%	27,2%	76,3%	23,7%
	Ja	Anzahl	57	112	40	129	71	98
		%	33,7%	66,3%	23,7%	76,3%	42%	58%

Um bezüglich des Profits von einer Bestrahlung der Lymphabflusswege im Rahmen der sRT genauer differenzieren zu können, ob hierbei ein Unterschied zwischen jenen Patienten besteht, welche in der Bildgebung vor Beginn einer Strahlentherapie auffällige Lymphknoten zeigten und jenen, die initial einen pathologisch nachgewiesenen N1-Status aufwiesen, wurde dieser Faktor ergänzend im Rahmen einer Subgruppenanalyse untersucht.

Deskriptiv liegt der Anteil der Subgruppe „LK-positiv in Bildgebung vor RT“ bei 24,7 % (vgl. Tabelle 22). Diesen Patienten konnte also im Rahmen der Diagnostik vor Einleitung einer Radiatio mindestens ein suspekter Lymphknoten in der Bildgebung nachgewiesen werden.

Tabelle 22: Deskriptive Tabelle der Häufigkeitsverteilung der Subgruppe "LK-positiv in Bildgebung vor RT"

LK-positiv in Bildgebung vor RT	Häufigkeit		
			Absolut
	Nein	Anzahl	Prozent (%)
	Nein	292	75,3
	Ja	96	<b>24,7</b>

Die in Abbildung 30 und 31 dargestellte Subgruppenanalyse zeigt insgesamt in sowohl für das Vorliegen eines pathologischen Lymphknotens in der Bildgebung vor Bestrahlung (vgl. Abbildung 29), als auch bei pN1-Status (vgl. Abbildung 30) keinen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben bei erfolgter Bestrahlung der Lymphabflusswege. Bei erfolgter LAW-Bestrahlung lag das metastasenfreie Überleben nach 5 Jahren bei 62% in der N1-Subgruppe und bei 55% bei jenen Patienten mit positiven Lymphknoten in der Bildgebung vor RT. Ein insgesamt signifikant erhöhtes Risiko auf Metastasenentwicklung im Verlauf nach sRT bei zusätzlicher Bestrahlung der Lymphabflusswege (vgl. Abbildung 29) lässt sich also in den hier untersuchten Subgruppen, wie klinisch zu erwarten, nicht reproduzieren oder gar widerlegen, sondern weiterhin am ehesten auf gewisse bias der Gesamtprognose zurückführen, wie bereits in Tabelle 21 und 22 dargestellt.

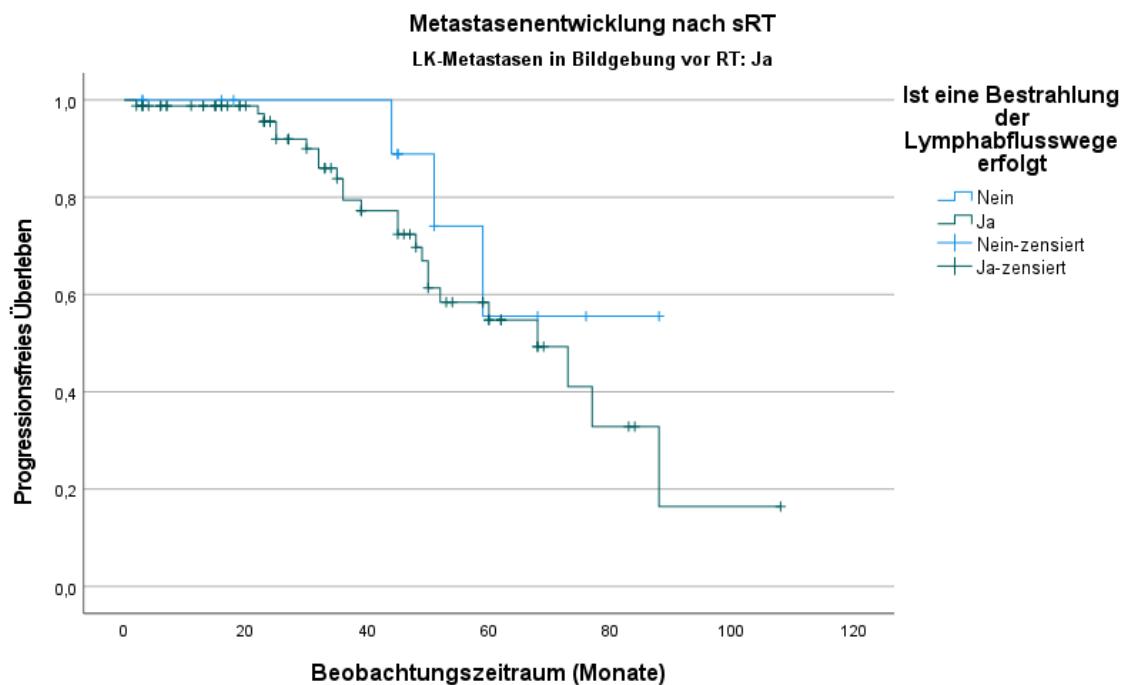


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **MFS**) im Patientenkollektiv mit Lymphknotenmetastasen in der Bildgebung vor RT (N=96) in Abhängigkeit von einer begleitenden Radiatio der Lymphabflusswege ( $p=0,308$ ); N=96

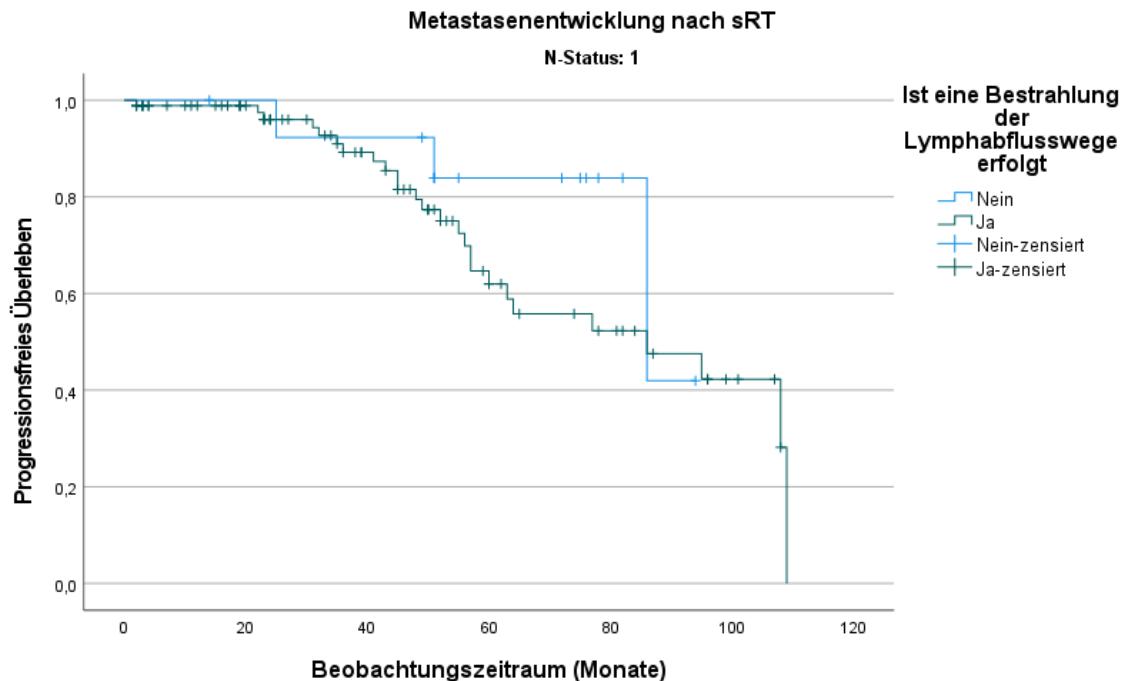


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: MFS) im Patientenkollektiv mit pN1-Status (N=104) in Abhängigkeit von einer Radiatio der Lymphabflusswege ( $p=0,279$ )

### 3.8 Bestrahlungsart

Als wichtiger Faktor in der Planung einer Radiotherapie gilt die Bestrahlungsart, welche sich im Laufe der Zeit, auch innerhalb unseres Studien-Zeitfensters, deutlich weiterentwickelt hat. Wie in Tabelle 11 bereits dargestellt, wurden 14% der Patienten noch mittels 3D-gesteuerter-RT bestrahlt, 38% mit der IMRT-Technik und 48% mittels VMAT.

In der Kaplan-Meier-Analyse zum progressionsfreien Überleben wurden die verschiedenen Bestrahlungsarten zunächst bezüglich des BRFS verglichen. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der Entwicklung eines PSA-Rezidivs nach Bestrahlung ( $p<0,001$ ; logrank) (vgl. Abbildung 32). Bei der Untersuchung des MFS im Verlauf zeigt sich ein ähnliches Ergebnis. Die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit ist auch hier in der 3D-Gruppe signifikant am höchsten, gefolgt von IMRT und schließlich VMAT ( $p<0,001$ ; logrank), wie in Abbildung 33 dargestellt.

Insgesamt gilt es hier einen gewissen „selection bias“ zu diskutieren. Die Anwendung der Bestrahlungstechniken geht stark mit der Therapie- sowie Nachsorgestruktur der entsprechenden Zeitspanne einher. So wurden beispielsweise Hochrisikopatienten (z.B. pN1) zu Zeiten der 3D-konformalen Radiatio häufiger als „systemisch metastasiert“ eingestuft und alleinig einer Systemtherapie zugeführt. Patienten dieses Risikoprofils wurden später vermehrt bestrahlt (vgl. Tabelle 23).

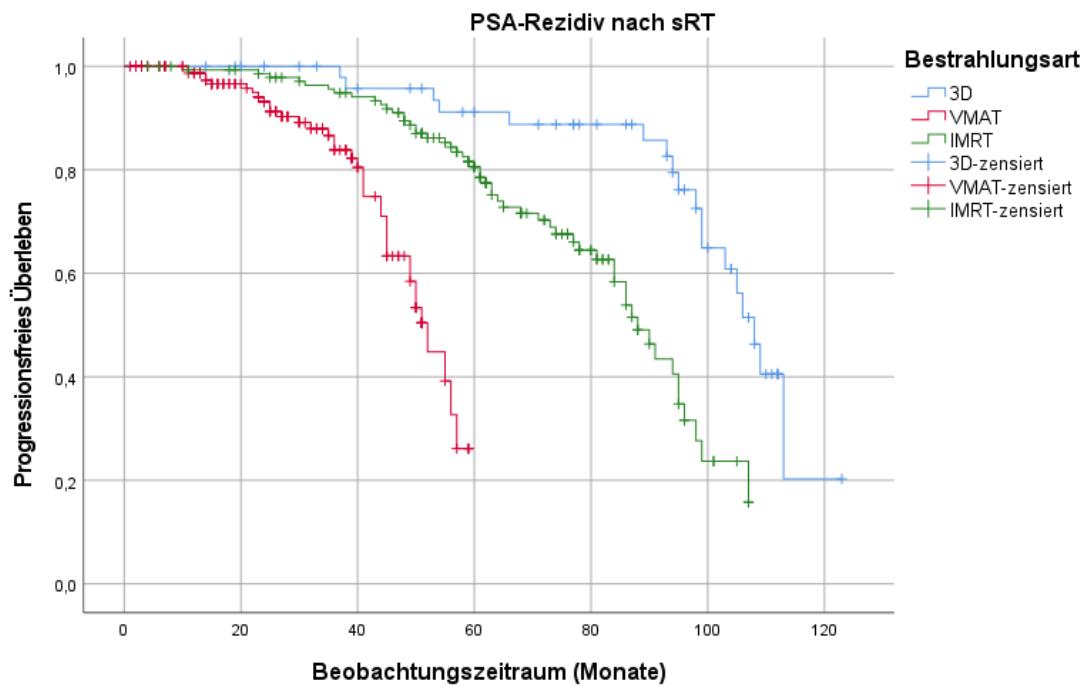


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **BRFS**) in Abhängigkeit von der Bestrahlungsart ( $p<0,001$ )

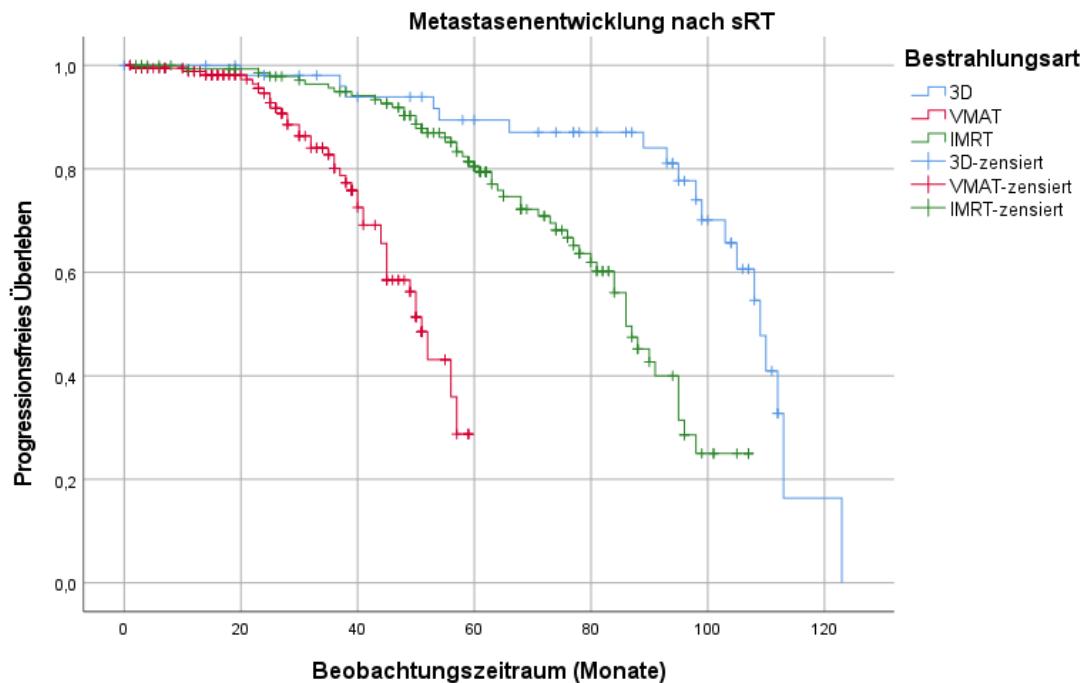


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressionsfreien Überlebens (hier: **MFS**) in Abhängigkeit von der Bestrahlungsart ( $p<0,001$ )

Tabelle 23: Kreuztabelle zur Darstellung der Verteilung des N-Status in den Bestrahlungsgruppen (hier: pN);  $p < 0,001$

#### Kreuztabelle Zusammenhang Bestrahlungsart und N-Status

Bestrahlungsart	3D		N-Status		Gesamt
			0	1	
Bestrahlungsart	3D	Anzahl	52	5	57
		% von Bestrahlungsart	91,2%	8,8%	100,0%
VMAT	VMAT	Anzahl	142	47	189
		% von Bestrahlungsart	75,1%	24,9%	100,0%
IMRT	IMRT	Anzahl	95	52	147
		% von Bestrahlungsart	64,6%	35,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	289	104	393
		% von Bestrahlungsart	73,5%	26,5%	100,0%

### 3.9 Überblick: Multivariate Analyse der Einflussfaktoren

Zur besseren Einordnung der in 3.2 bis 3.8 berichteten Ergebnisse erfolgte im Folgenden eine multivariate Meta-Analyse aller relevanten Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben nach Salvage-Bestrahlung. Hierzu wurden die sich als signifikant darstellenden Variablen gegeneinander im Rahmen einer Cox-Regression auf zwei Endpunkte hin untersucht: Makroskopischer Progress nach Radiatio im Sinne der Entwicklung von Metastasen oder eines Lokalrezidivs sowie mikroskopischer Progress in Form eines PSA-Rezidivs (definitionsgemäß bei erfolgter Prostatektomie  $\geq 0,2$  ng/ml). [18]

Bezüglich der Entwicklung von makroskopischem Progress zeigten in der Regressionsanalyse drei für sich stehende signifikante Einflussgrößen: Der D'Amico Risikoscore, die Bestrahlungsindikation (Salvage versus Early Salvage) sowie die Bestrahlungsart (3D, IMRT oder VMAT), wie in Tabelle 25 aufgetragen. Der D'Amico Risikoscore, welcher in seiner Risikostratifikation im Wesentlichen den initialen PSA-Wert und Gleason-Score berücksichtigt (vgl. Tab. 6) stellt sich mit einem p-Wert von 0,048 als signifikanter Einflussfaktor dar. Anhand der Hazard Ratio lässt sich folgender Trend erkennen: Mit steigendem Risikoscore wird auch die Wahrscheinlichkeit auf makroskopische Progressentwicklung größer. Betrachtet man die Bestrahlungsindikation bezüglich ihres Timings, so lässt sich hier auch im Rahmen einer multivariaten Analyse die Unterscheidung zwischen Salvage und Early Salvage als signifikanter Einflussfaktor darstellen (in 3.4 weiterführend untersucht in: Wie „early“ soll man die Bestrahlung einleiten?). Eine Early Salvage-Radiatio geht mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit auf Metastasen/Lokalrezidive im Verlauf einher als eine Salvage-Radiatio ( $p=0,031$ ;  $HR=1,654$ ). Als dritte relevante Einflussgröße der COX-Regression lässt sich die Bestrahlungsart ausmachen. Hierbei wird zwischen 3D-, IMRT- und VMAT-Technik unterschieden, wobei sich ebenso ein signifikanter Unterschied bezüglich der Entwicklung von makroskopischem Progress innerhalb den Gruppen zeigte ( $p=0,030$ ;  $HR=1,334$ ).

Tabelle 24: Multivariate COX-Regression der relevanten Einflussfaktoren bezüglich des Auftretens von **makroskopischem Progress (Metastasen/Lokalrezidiv)** nach sRT

	Signifikanz	HR	95,0% Konfidenzintervall für HR	
			Untere	Obere
Alter bei Bestrahlungsbeginn	0,194	1,390	0,846	2,284
Gleason-Score	0,123	0,713	0,464	1,096
<b>D'Amico Risikoscore</b>	<b>0,048</b>	<b>3,200</b>	1,011	10,130
Postoperativer PSA unter Nachweisgrenze	0,398	0,818	0,514	1,303
Zeit zwischen BCR - RT	0,098	0,715	0,481	1,064
<b>Indikation: Early Salvage versus Salvage</b>	<b>0,031</b>	<b>1,654</b>	1,048	2,612
<b>Bestrahlungsart (3D, IMRT, VMAT)</b>	<b>0,030</b>	<b>1,334</b>	1,028	1,730
LAW-Bestrahlung	0,357	0,811	0,519	1,267
Systemtherapie zu RT	0,732	0,920	0,570	1,485

Ergänzend wurde eine zweite multivariate COX-Analyse angestellt, welche die Einflussfaktoren bezüglich der Entwicklung eines PSA-Rezidivs nach Bestrahlung untersuchte, als Indikator für „mikroskopischen“ bzw. „biochemischen“ Progress (vgl. Tabelle 26). In Anlehnung an Untersuchungen in 3.4.5 sowie 3.4.6 bezüglich des Vorteils im progressionsfreien Überleben bei Einleitung einer Very Early Salvage Therapie wurde dieser Faktor hier gegenüber den wesentlichen anderen Einflussgrößen dieser Studie untersucht. Auch im Rahmen dieser Analyse zeigt sich die Very Early Salvage-Radiotherapie als starker signifikanter Einflussfaktor ( $p<0,001$ ; HR=0,421). Eine Salvage-Bestrahlung bei noch sehr niedrigen PSA-Werten („Very Early“ definitionsgemäß  $\leq 0,2$  ng/ml [18]) geht mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit auf ein PSA-Rezidiv im Verlauf einher. Ansonsten ergaben sich die gleichen signifikanten Einflussgrößen wie bei Betrachtung des makroskopischen Progresses (vgl. Tabelle 25 und 26).

Tabelle 25: Multivariate COX-Regression der relevanten Einflussfaktoren bezüglich des Auftretens von **mikroskopischem Progress (BRFS)** nach sRT

	Signifikanz	HR	95,0% Konfidenzintervall für HR	
			Untere	Obere
Alter bei Erstdiagnose	0,107	1,539	0,912	2,596
Gleason-Score	0,178	0,742	0,481	1,146
<b>D'Amico Risikoscore</b>	<b>0,036</b>	<b>2,674</b>	1,067	6,703
Postoperativer PSA unter Nachweisgrenze	0,804	1,062	0,659	1,712
Zeit zwischen Auftreten BCR und Beginn RT	0,284	0,806	0,542	1,197
<b>Very Early Salvage</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,421</b>	0,264	,673
<b>Bestrahlungsart (3D, IMRT, VMAT)</b>	<b>0,008</b>	<b>1,425</b>	1,097	1,851
LAW-Bestrahlung	0,242	0,766	0,490	1,197
Systemtherapie zu RT	0,481	0,846	0,531	1,347

## 3.10 CTCAE: Nebenwirkungsprofil der Salvage-Bestrahlung und Einflussfaktoren

### 3.10.1 Überblick über Nebenwirkungen im Zeitverlauf

Mittels „data stacking“ in SPSS konnten die Daten so strukturiert werden, dass eine Darstellung der Nebenwirkungen im Zeitverlauf nach Bestrahlung möglich ist. Die Ausprägung des jeweiligen unerwünschten Ereignisses wurde anhand der standardisierten CTCAE-Grade (vgl. Tabelle 8) dargestellt. Der Zeitverlauf erstreckt sich vom Zeitpunkt des „Pretreatments“ (vor Therapie) über insgesamt sechs Follow-Up-Zeitpunkte (3 Monate bis > 4 Jahre), wie in Abbildung 35 bis 44 zu sehen. In den meisten Fällen zeigte sich ein signifikanter Chi-Quadrat-Test (siehe p-Werte in der jeweiligen Abbildungsbeschreibung). Die Häufigkeiten der CTCAE-Ausprägungen zwischen den Zeitintervallen sind also nicht zufällig verteilt, mit Ausnahme von Urininkontinenz und Strahlendermatitis ( $p \geq 0,05$  vgl. Abbildung 41 und 45).

Im Allgemeinen lässt sich eine eher geringe Ausprägung der Nebenwirkungen nach sRT feststellen. Bezuglich der meisten UE erreichen maximal 1-2% der Fälle ein CTCAE-Grad über 2. Ausnahmen bilden hierbei Nykturie, Urininkontinenz und erektil Dysfunktion (vgl. Abbildung 37, 41 und 43). Bei ersteren beiden Nebenwirkungen zeigt sich allerdings bereits im „Pretreatment“, also bei Zustand nach radikaler Prostatektomie und vor Einleitung einer Radiatio, ein größerer Anteil an höhergradigen Beschwerden im Patientenkollektiv. Bezuglich der Urininkontinenz leiden im Mittel 18% der Patienten nach RT an Nebenwirkungsausprägungen CTCAE > 1° (vgl. Abbildung 41), bei der erektilen Dysfunktion beläuft sich der Anteil im Bereich der Ausprägung CTCAE 3° sogar auf 40% (vgl. Abbildung 43). Im Rahmen einer Nykturie zeigt sich vor allem ein Anstieg der Nebenwirkungsausprägung CTCAE 2° im Zeitverlauf, was 2-4x Wasserlassen/Nacht entspricht (vgl. Tabelle 8). Der Anteil der Betroffenen steigt hierbei von 3,5% vor Therapie auf 30% nach > 4 Jahren an (vgl. Abbildung 37).

In einigen Diagrammen lässt sich eine „2-Gipfel“-Verteilung aufzeigen, wobei die Nebenwirkungsausprägung sowohl im ersten Follow-Up (drei Monate nach RT), als auch im letzten Follow-Up (> 4 Jahre) seine Maximalwerte erreicht (vor allem bei Diarrhoe, Pollakisurie, vermehrtem Harndrang und Proktitis in den Abbildungen 36, 39, 40 und 42). Am Beispiel der Pollakisurie zeigt sich eine Spitze von 12% Beschwerden mit Handlungsbedarf (CTCAE 2°) nach drei Monaten, sowie eine erneute Spitze von 27% nach mehr als 4 Jahren (vgl. Abbildung 39). Vor allem bei Betrachtung des zweiten Gipfels gilt es die sorgfältige Datenerhebung durch Briefe als einflussnehmenden Faktor zu beachten (a.e. interviewer bias, vgl. Methoden 2.3).

Im Bereich der leichtgradigen Beschwerden (CTCAE 1°) stellt sich eine signifikante Entwicklung bei den Nebenwirkungen erektil Dysfunktion und Dysurie dar. Bei der erektilen Dysfunktion hat sich der Anteil von 11% im „Pretreatment“ auf 18,5% im letzten Follow-Up kontinuierlich im Zeitverlauf gesteigert (vgl. Abbildung 43). Bei der Dysurie zeigt sich ein noch größerer Unterschied von etwa 2% im Status vor RT auf 17% nach über 4 Jahren (vgl. Abbildung 44). Es handelt sich hierbei vermutlich um eine „Wanderung“ der Patienten, welche zuvor keine Beschwerden hatten, zu einem Nebenwirkungsprofil im erstgradigen CTCAE-Bereich (entsprechend einer nicht therapiebedürftigen Abnahme der erektilen Funktion bzw. einer asymptotischen Dysurie, vgl. Tabelle 8).

Stuhlinkontinenz sowie Strahlendermatitis sind als insgesamt sehr seltene Nebenwirkungen der Salvage-Radiatio einzustufen. In etwa 97% der Fälle trat zu keinem Zeitpunkt eine Stuhlinkontinenz-Symptomatik auf (vgl. Abbildung 38). Circa 99% der Patienten zeigten keine Anzeichen einer Dermatitis im Zeitverlauf (vgl. Abbildung 45).

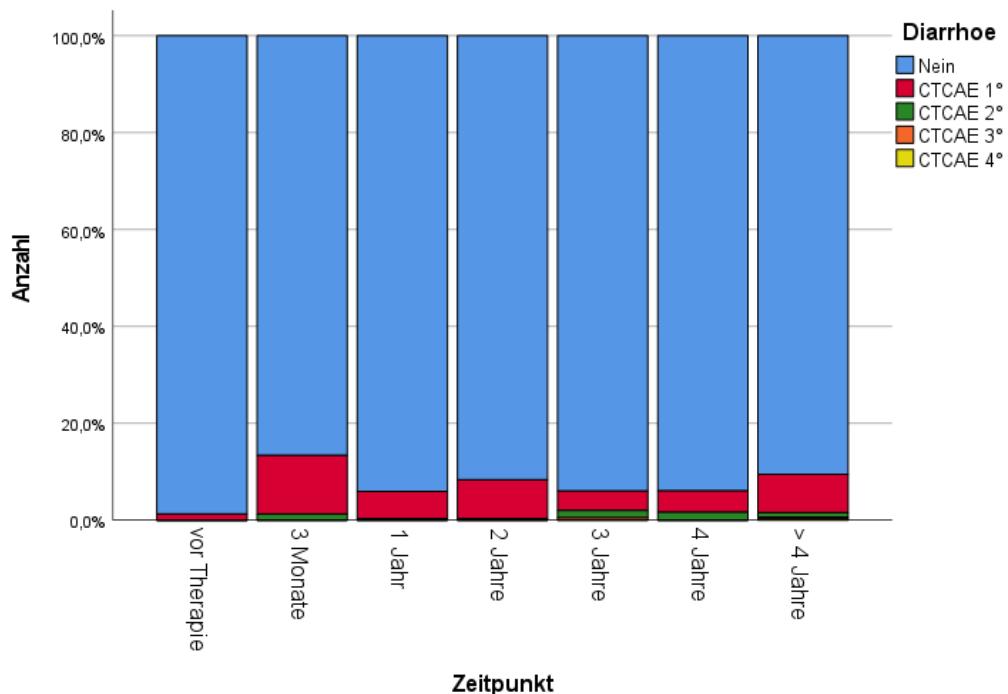


Abbildung 32: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien). Hier: Diarrhoe ( $p<0,001$ )

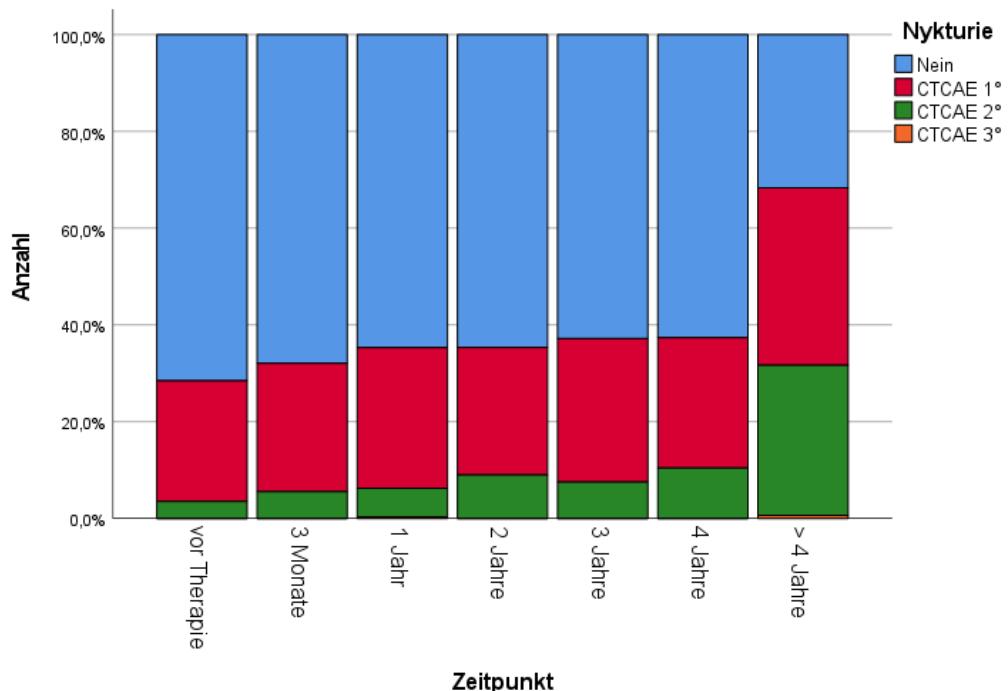


Abbildung 33: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien). Hier: Nykturie ( $p<0,001$ )

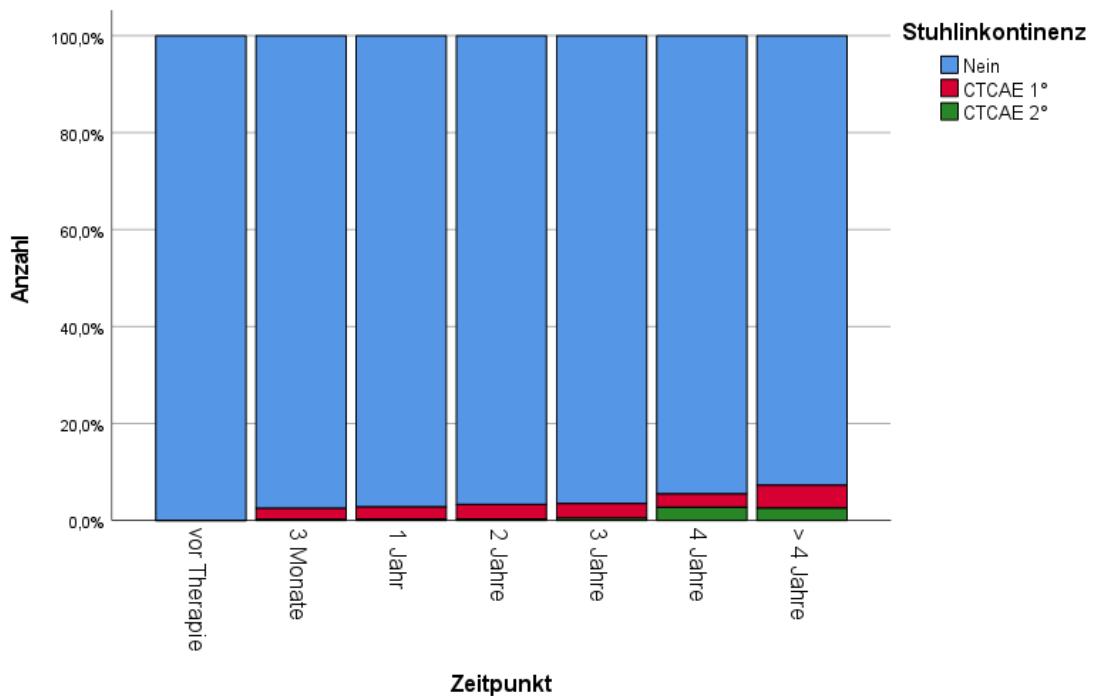


Abbildung 34: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien). Hier: Stuhlinkontinenz ( $p<0,001$ )

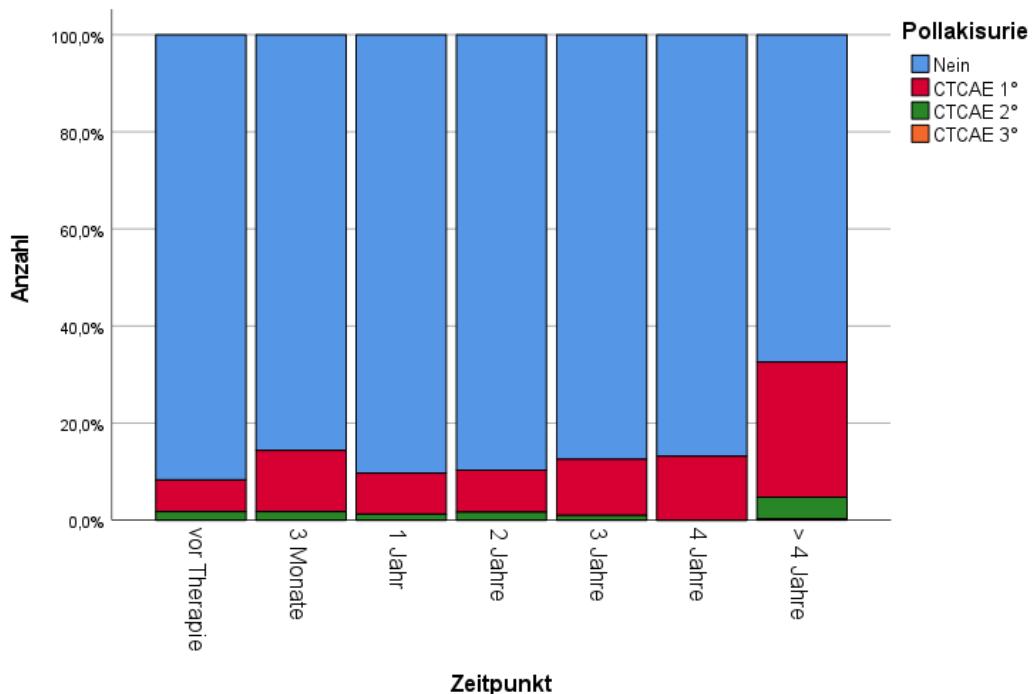


Abbildung 35: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien). Hier: Pollakisurie ( $p<0,001$ )

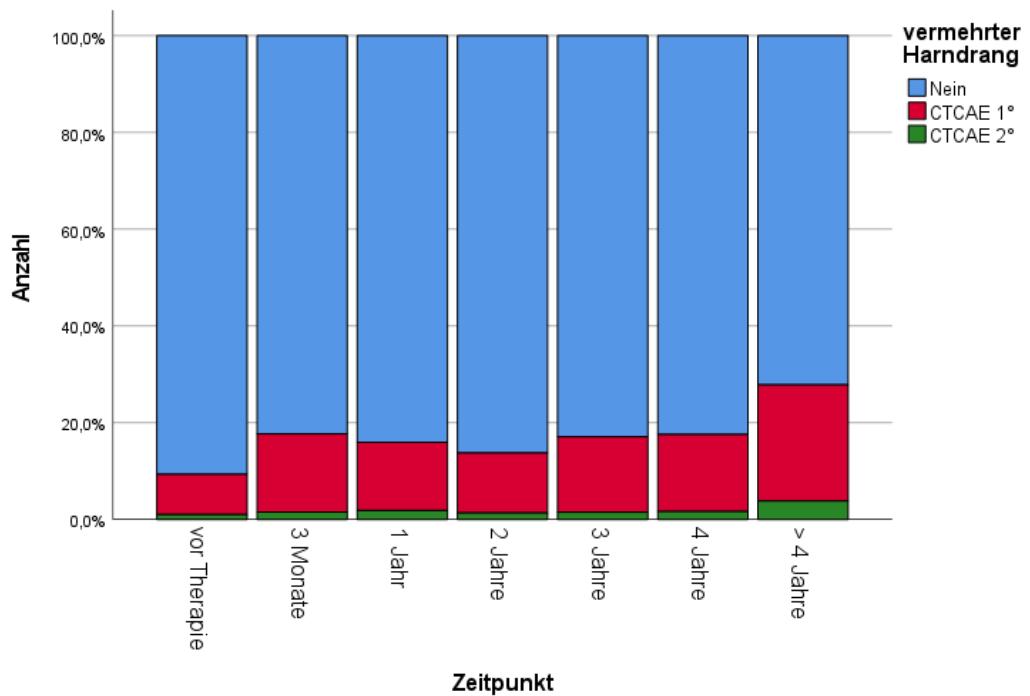


Abbildung 36: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien). Hier: vermehrter Harndrang ( $p<0,001$ )

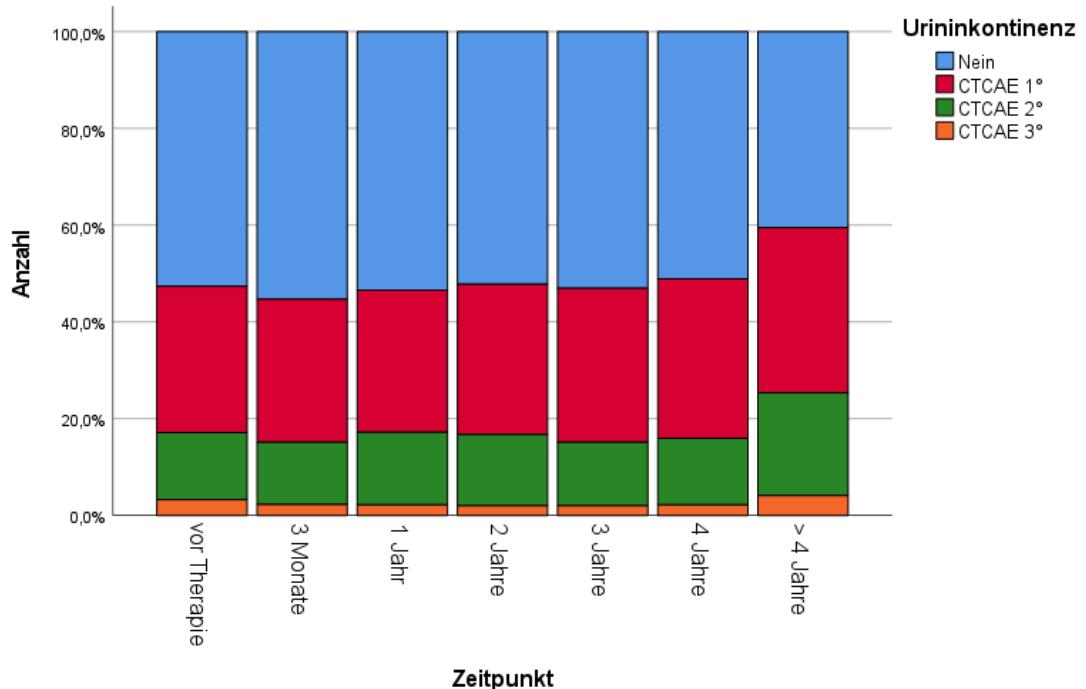


Abbildung 37: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien). Hier: Urininkontinenz ( $p=0,106$ )

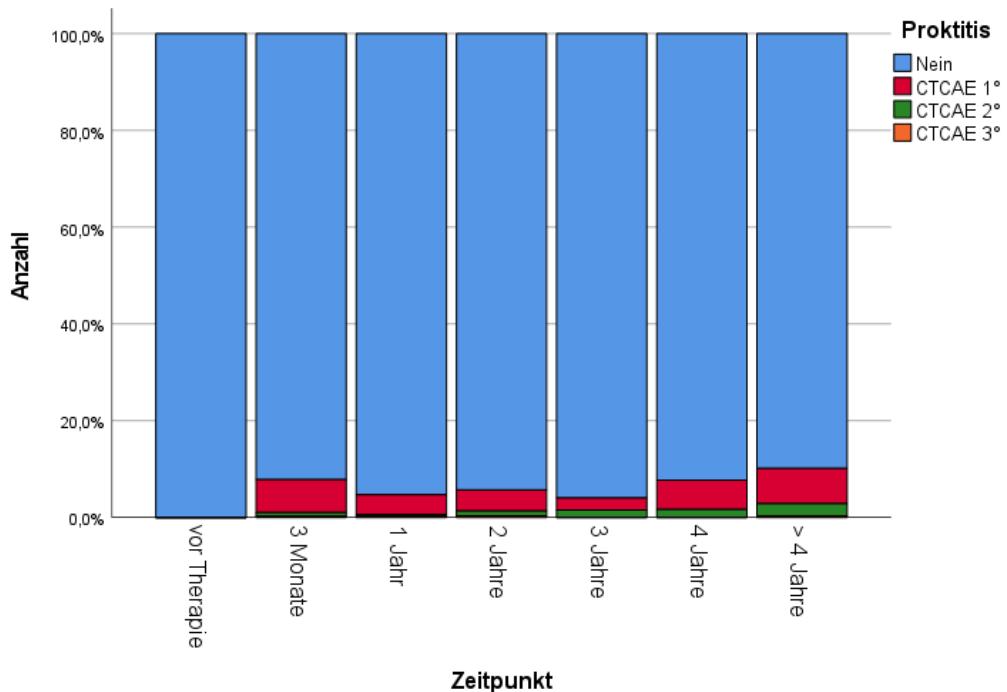


Abbildung 38: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien). Hier: Proktitis ( $p<0,001$ )

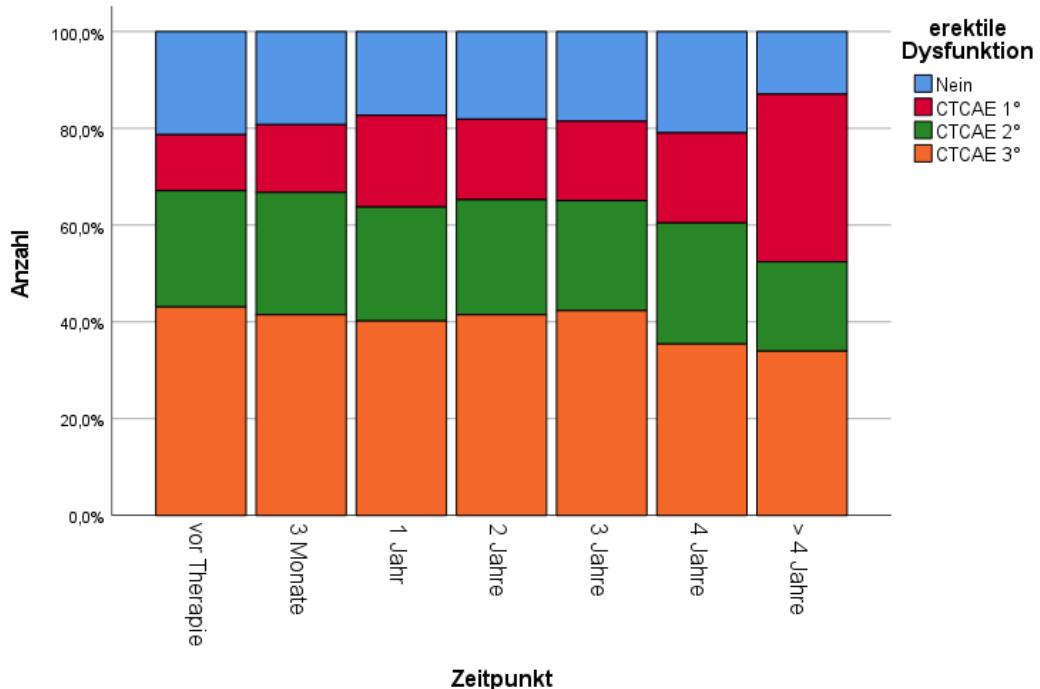


Abbildung 39: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien). Hier: erectile Dysfunction ( $p<0,001$ )

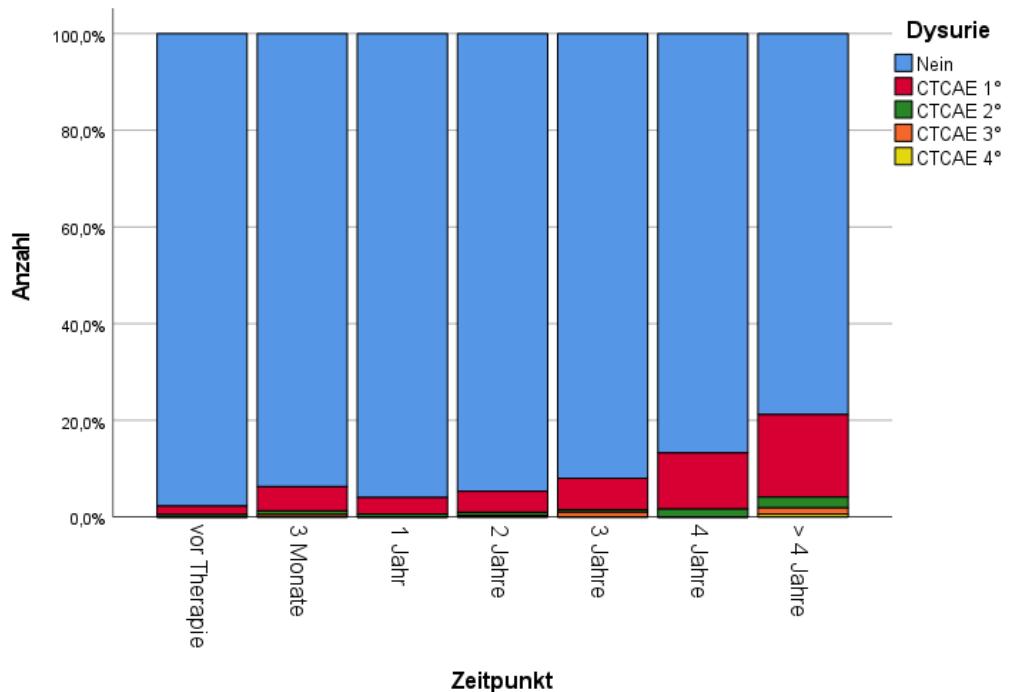


Abbildung 40: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien). Hier: Dysurie ( $p<0,001$ )

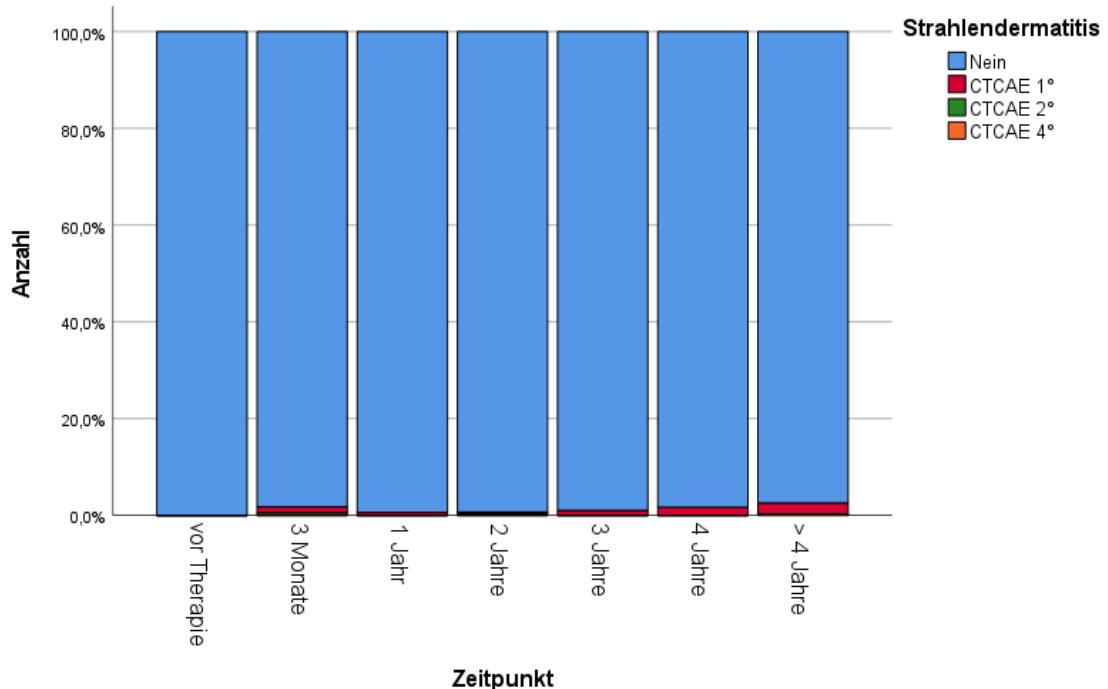


Abbildung 41: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien). Hier: Strahlendermatitis ( $p=0,145$ )

### 3.10.2 Einfluss Bestrahlungsindikation (Early Salvage versus Salvage)

Vergleicht man das Nebenwirkungsprofil der Patienten abhängig von der Bestrahlungsindikation, zeigt sich ein eher geringer Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei Betrachtung einer möglichen Pollakisurie im Verlauf nach RT stellt sich eine „Trendwende“ nach etwa 2 Jahren dar. Dominierte zunächst die „early Salvage“-Gruppe bezüglich des Auftretens einer Pollakisurie, so litten ab dem dritten Jahr mehr Patienten der „Salvage“-Gruppe unter einer Pollakisurie. Betrachtet man die beiden Zeitpunkte „3 Monate“ und „4 Jahre“, so ergibt sich eine Umkehr der Verhältnisse wie in Abbildung 50 zu sehen (3 Monate: esRT=16,8%, sRT=10,6%; 4 Jahre: esRT=11,2%, sRT=17,5%).

Bezüglich des Auftretens einer erektilen Dysfunktion sowie einer Dysurie nach Radiatio verzeichnet in beiden Fällen die „Salvage“-Gruppe einen größeren Anteil an UE. Hier zeigt sich im Vergleich der CTCAE 3° Beschwerden, entsprechend frustraner Interventionsversuche, ein im Mittel 13% höherer Anteil an UE wenn lediglich eine Salvage-RT durchgeführt wurde (vgl. Abbildung 51). Ein ähnlicher Trend ergibt sich auch bei Betrachtung einer Dysurie im Verlauf der Nachsorge (bei insgesamt deutlich geringerer Auftretenswahrscheinlichkeit). Abbildung 52 stellt dar, wie innerhalb der ersten 4 Jahre nach RT eine Dysurie vermehrt in der „Salvage“-Gruppe auftrat.

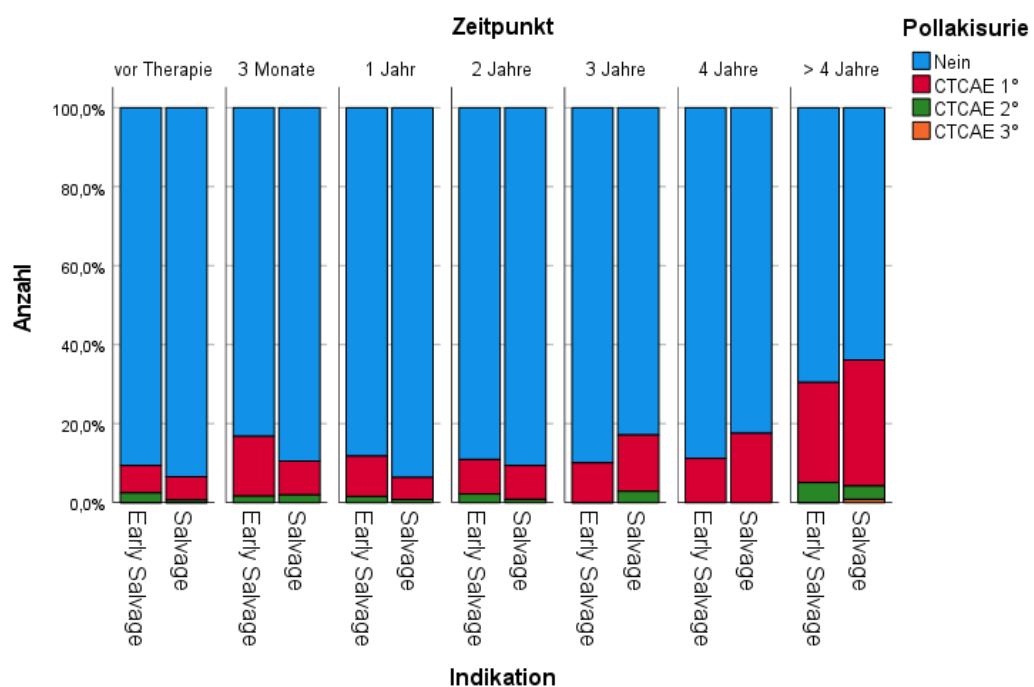


Abbildung 42: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien) abhängig von der Bestrahlungsindikation. Hier: Pollakisurie ( $p=0,469$ )

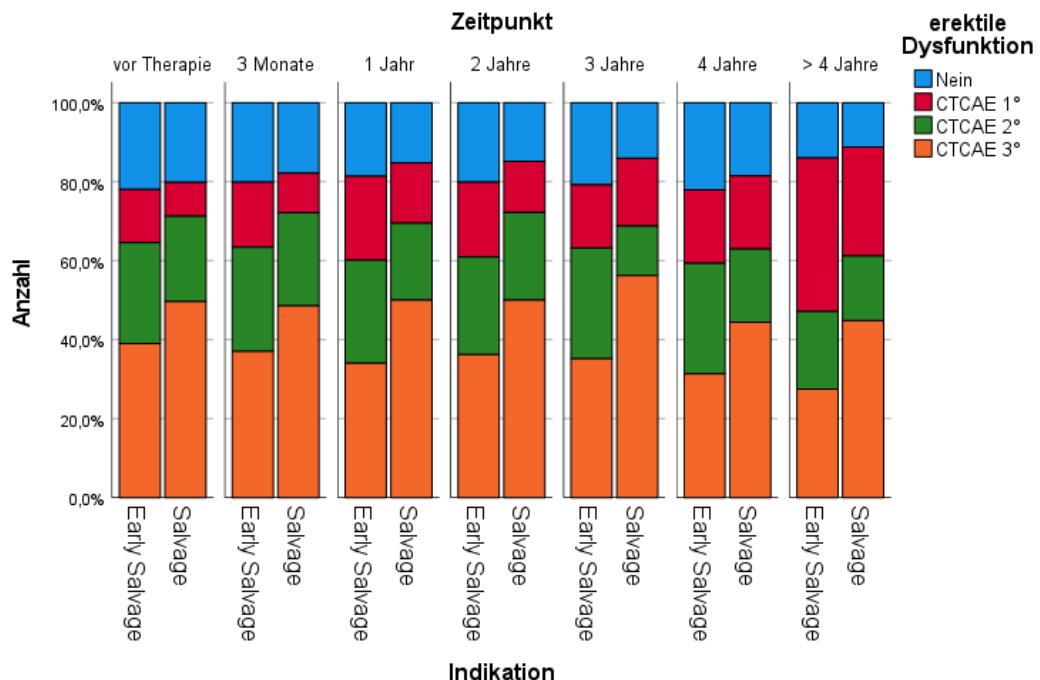


Abbildung 43: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien) abhängig von der Bestrahlungsindikation. Hier: erektiler Dysfunktion ( $p<0,001$ )

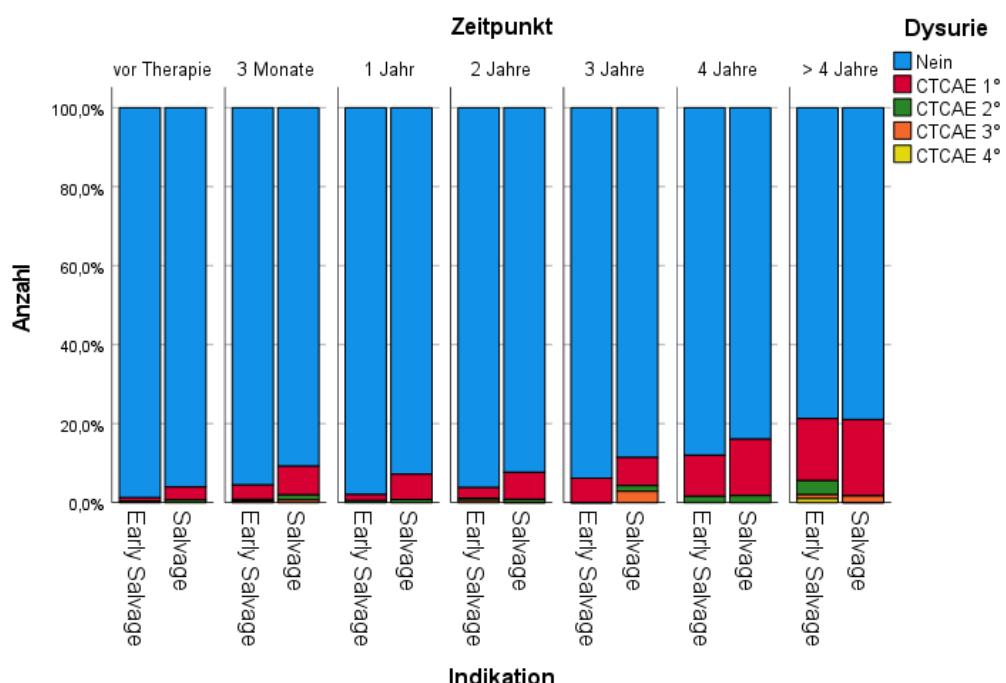


Abbildung 44: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien) abhängig von der Bestrahlungsindikation. Hier: Dysurie ( $p=0,029$ )

### 3.10.3 Einfluss Bestrahlungsart

Die unterschiedlichen Bestrahlungsarten (3D, IMRT und VMAT) wurden ebenso als Einflussfaktoren auf die Ausprägung von UE im Rahmen der strahlentherapeutischen Nachsorge untersucht. Betrachtet man das Auftreten von Diarrhoe im Verlauf, so stellt sich die Art der Radiotherapie als eher schwacher Einflussfaktor dar. Es lässt sich jedoch feststellen, dass nach mehr als 4 Jahren der größte Anteil an Beschwerden aus der „3D“-Gruppe stammt. Vor Therapie klagten nur 1,8% der Patienten über Durchfall (hier ausschließlich CTCAE 1°), während nach über 4 Jahren 14,5% unter Beschwerden leiden (bis max. CTCAE 3° entsprechend  $\geq 7$  Stühlen über der Normalfrequenz, vgl. Tabelle 8), wie in Abbildung 53 dargestellt.

Eine Nykturie stellte sich als häufige Nebenwirkung dar, welche bereits vor der Bestrahlung in der VMAT-Gruppe besonders ausgeprägt zu sein scheint (mögliche bias bereits in 3.8 untersucht). Nach mehr als 4 Jahren zeigt sich allerdings ein deutlicher Anstieg der Nykturie in der „3D“-Gruppe, welcher den Anteil der beiden anderen Bestrahlungsarten sogar übersteigt. Vor Therapie zeigte sich nur bei 14,5% der Patienten, welche mit 3D-konformaler Radiotherapie bestrahlt wurden, eine Nykturie. Nach mehr als 4 Jahren liegt dieser Anteil bei 75%. In der „VMAT“-Gruppe hingegen erhöhte sich der Anteil um knapp 25% (vgl. Abbildung 54).

Auch bei Betrachtung der Pollakisurie als UE stellt sich eine vergleichsweise deutliche Zunahme der Beschwerden in der „3D“-Gruppe dar. Über die Jahre hielt sich der Anteil an UE auf einem relativ niedrigen Niveau bei im Mittel bei 7,7%, wobei er im letzten Follow-Up bei 50% lag (vgl. Abbildung 55).

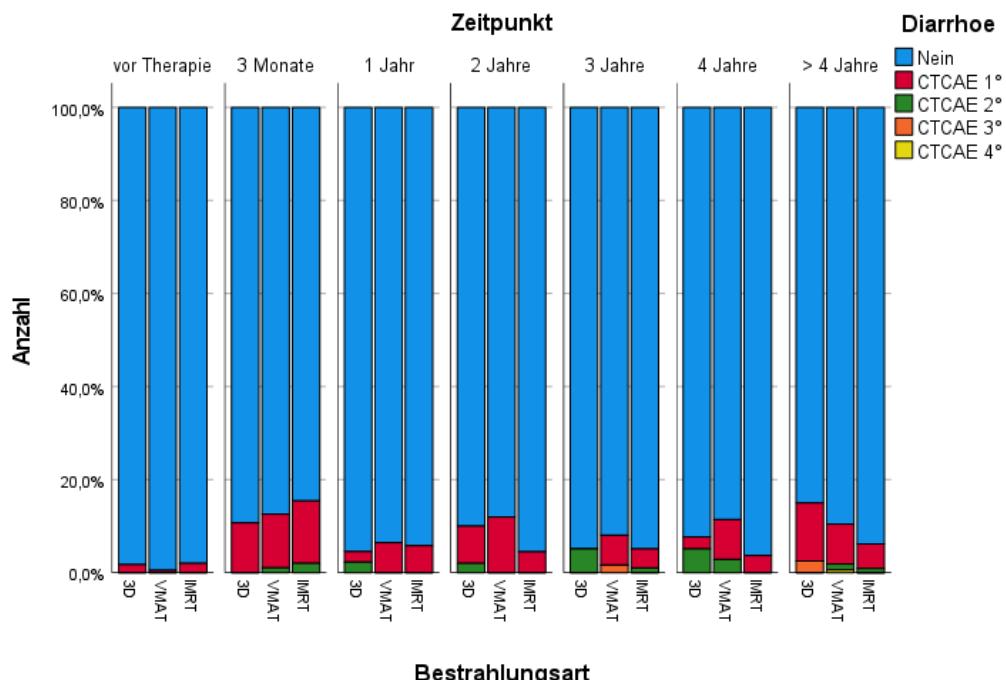


Abbildung 45: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien) abhängig von der Bestrahlungsart. Hier: Diarrhoe ( $p=0,135$ )

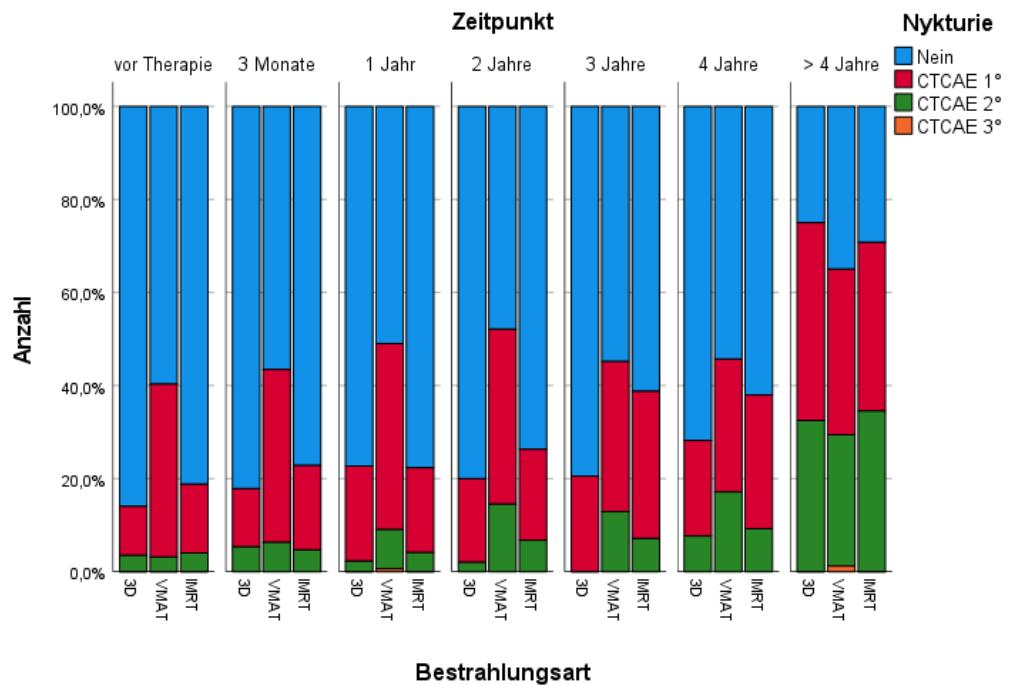


Abbildung 46: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien) abhängig von der Bestrahlungsart. Hier: Nykturie ( $p<0,001$ )

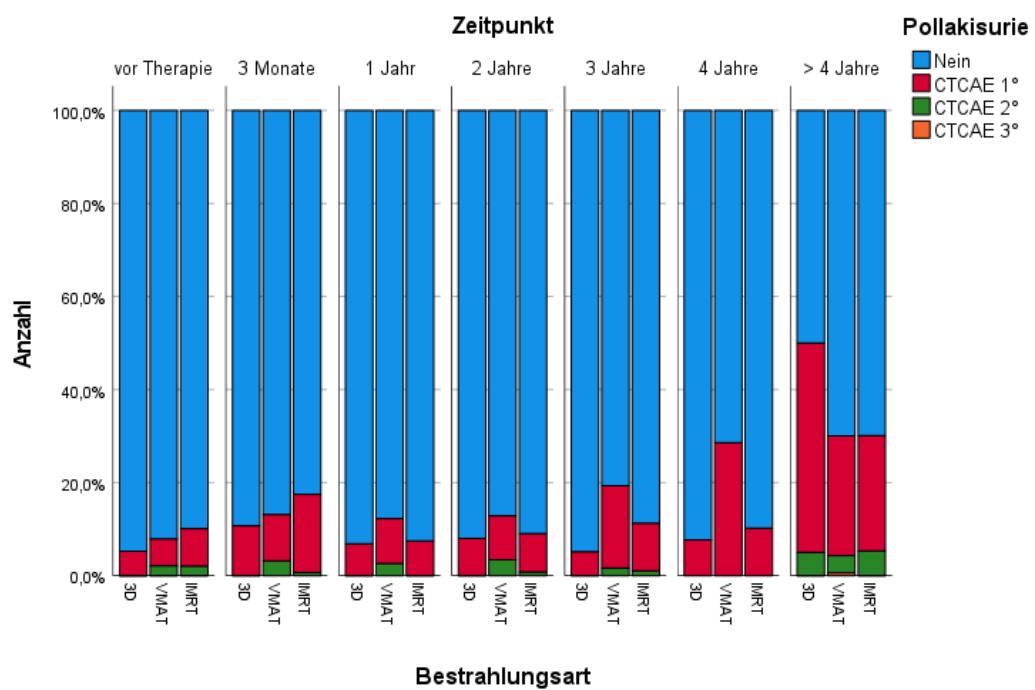


Abbildung 47: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien) abhängig von der Bestrahlungsart. Hier: Pollakisurie ( $p=0,139$ )

### 3.10.4 Einfluss Bestrahlung der Lymphabflusswege

Eine Lymphabflusswegbestrahlung geht in diesem Patientenkollektiv mit einem höheren Anteil an nächtlichem Wasserlassen, vermehrtem Harndrang sowie dysurischen Beschwerden im Rahmen der Nachsorge einher. Dieser Effekt zeigt sich vor allem in den Follow-Ups 2 bis 4, was einem Zeitrahmen zwischen dem ersten und dritten Jahr nach Bestrahlung entspricht (vgl. Abbildung 56, 57 und 58).

Eine erektile Dysfunktion tritt ebenso vermehrt bei Bestrahlung der Lymphabflusswege auf. Es zeigt sich durchgängig ein gleichförmiger Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit einer maximalen Ausprägung von 17,4% mehr Fällen von erktiler Dysfunktion nach 3 Jahren in jener Gruppe mit Bestrahlung der Lymphabflusswege (vgl. Abbildung 59).

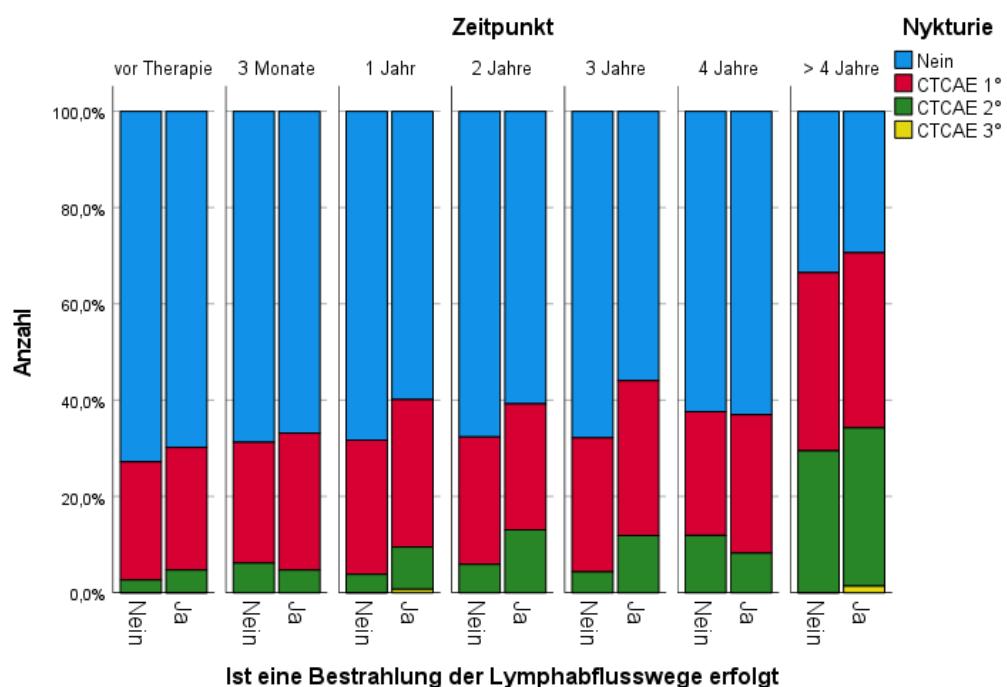


Abbildung 48: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien) abhängig davon, ob eine Bestrahlung der Lymphabflusswege erfolgt ist. Hier: Nykturie ( $p=0,007$ )

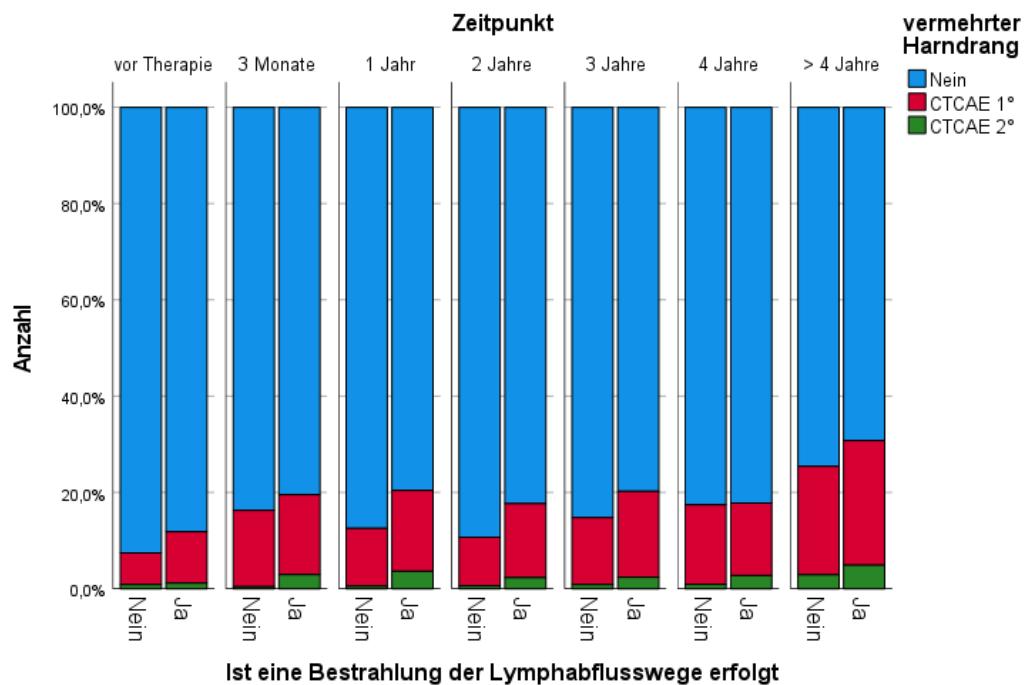


Abbildung 49: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien) abhängig davon, ob eine Bestrahlung der Lymphabflusswege erfolgt ist. Hier: vermehrter Harndrang ( $p<0,001$ )

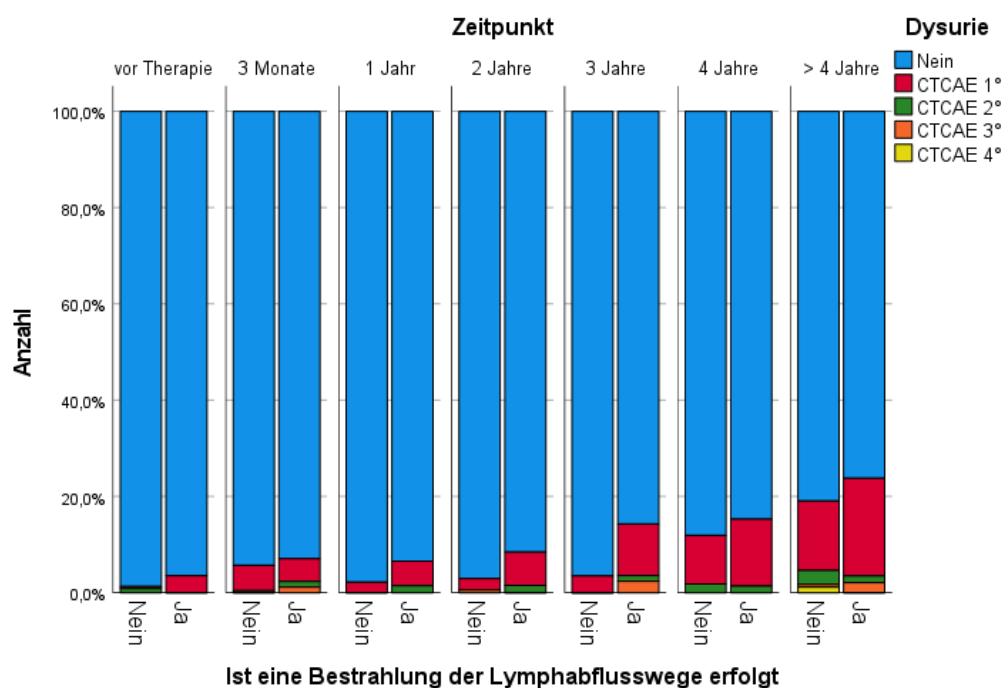


Abbildung 50: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien) abhängig davon, ob eine Bestrahlung der Lymphabflusswege erfolgt ist. Hier: Dysurie ( $p=0,002$ )

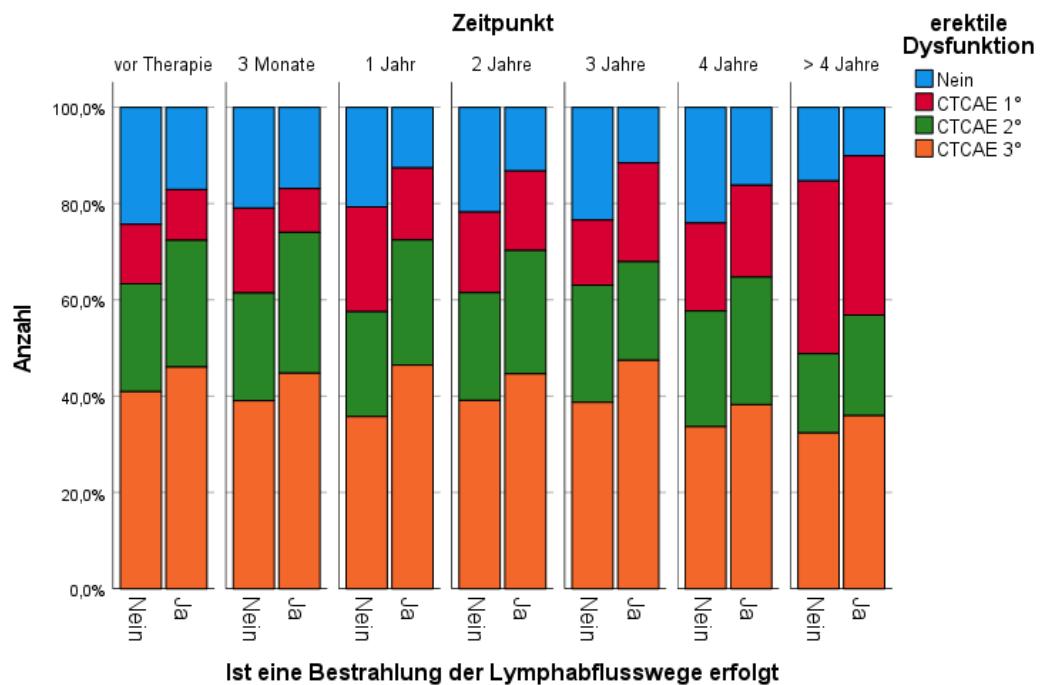


Abbildung 51: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien) abhängig davon, ob eine Bestrahlung der Lymphabflusswege erfolgt ist. Hier: erektile Dysfunktion ( $p<0,001$ )

### 3.10.5 Einfluss Strahlenbelastung der „organs at risk“

Zur Einschätzung einer möglichen Toxizität der Radiotherapie auf umliegendes Gewebe (vor allem Blase und Rektum bei Bestrahlung der Prostatalage) wurden zusätzlich zu den Dosen der Zielvolumina auch die gemessenen Dosen auf den OAR erfasst und aufbereitet (vgl. Methodik 2.2). Es erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen abhängig von der Dosis, mit welcher Blase bzw. Rektum belastet wurden (Blase: „low dose“  $< 35$  Gray; Rektum: „low dose“  $< 37$  Gray, orientiert am Median). Betrachtet wurden jeweils organspezifische UE zur Beurteilung eines entsprechenden Einflusses der Strahlenbelastung auf die Organfunktion.

Bezüglich des Rektums als OAR wurden Diarrhoe, Stuhlinkontinenz und Proktitis als UE auf ihre Ausprägung im Zeitverlauf hin untersucht. Bei der Diarrhoe zeigt sich ein Maximum von 16,8% in der „high-dose“-Gruppe 3 Monate nach Bestrahlung. In der „low dose“-Gruppe liegt der Anteil zum gleichen Zeitpunkt knapp 10% niedriger. Bis auf diesen „Gipfel“ kurz nach der Radiotherapie gleichen sich die Gruppen im Vergleich an und bleiben auf einem niedrigen Niveau (vgl. Abbildung 60). Im Rahmen einer Stuhlinkontinenz oder Proktitis nach RT scheint es bezüglich der unterschiedlichen Dosis-Gruppen keinen signifikanten Unterschied zu geben (vgl. Abbildung 61 und 62).

Bei Betrachtung der Blase als OAR wurden Nykturie, Pollakisurie sowie Dysurie als Endpunkte untersucht und bezüglich ihrer Ausprägung innerhalb der beiden Dosis-Gruppen verglichen. Hierbei zeigt sich ein vermehrtes Auftreten aller drei UE in der „high dose“-Gruppe nach über 4 Jahren im Vergleich zur „low dose“-Gruppe. Bei der Nykturie ergibt sich hier ein Unterschied von 7,4% zwischen den Gruppen (vgl. Abbildung 63), bei der Pollakisurie von 6,9% (vgl. Abbildung 64) und bei der Dysurie von 9,5% (vgl. Abbildung 65).

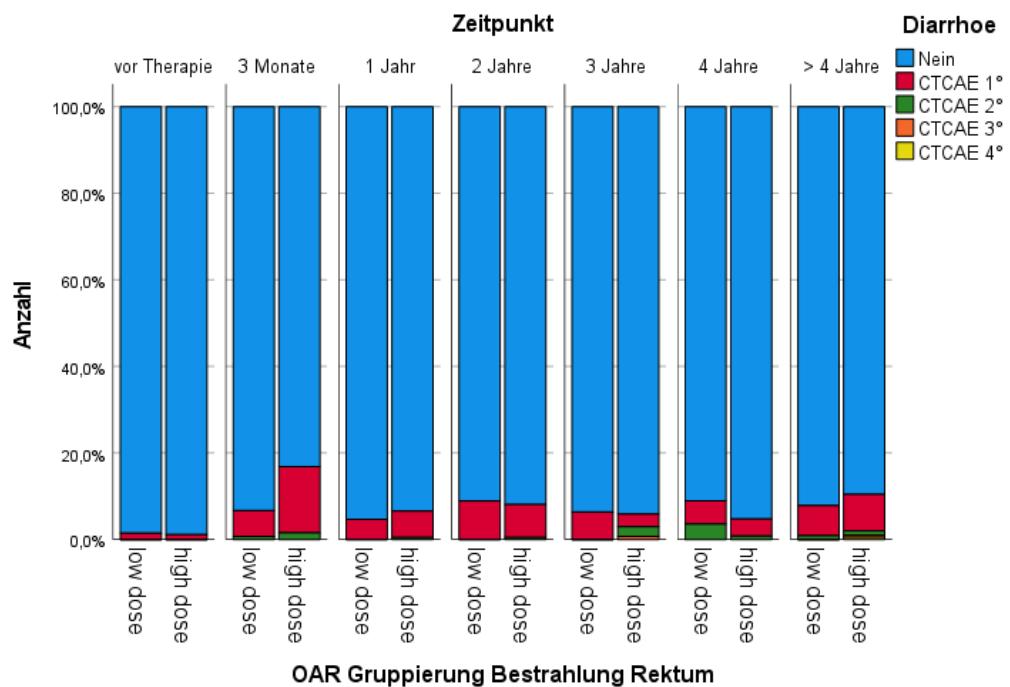


Abbildung 52: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien) abhängig von der Dosis auf dem Rektum (OAR). Hier: Diarrhoe ( $p=0,420$ )

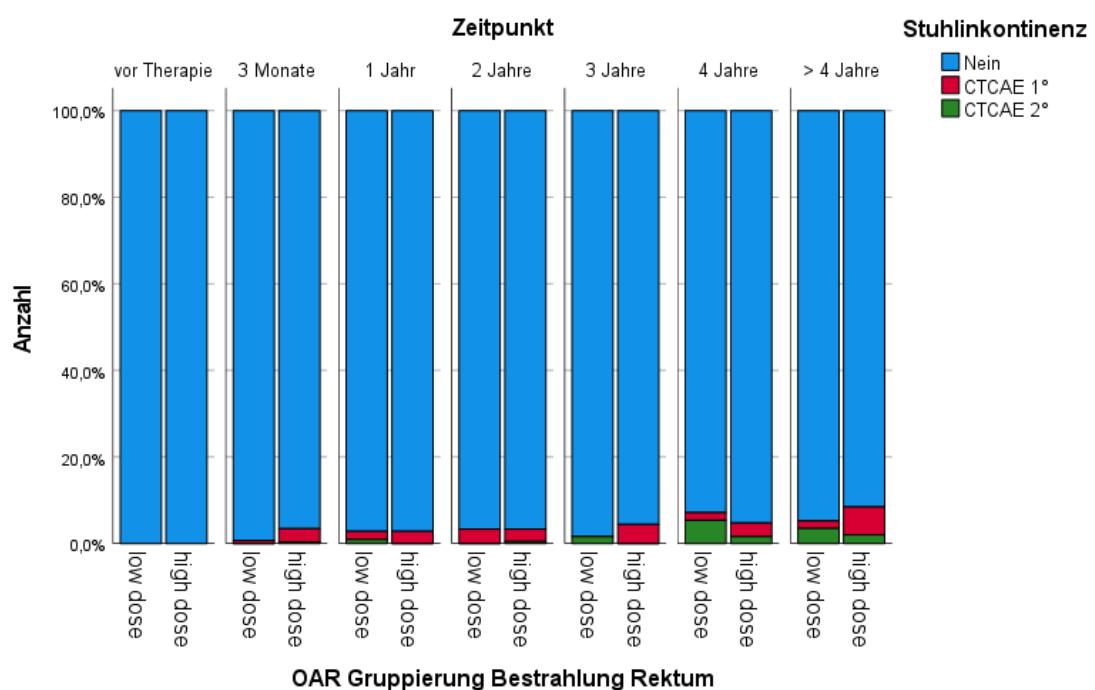


Abbildung 53: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien) abhängig von der Dosis auf dem Rektum (OAR). Hier: Stuhlinkontinenz ( $p=0,011$ )

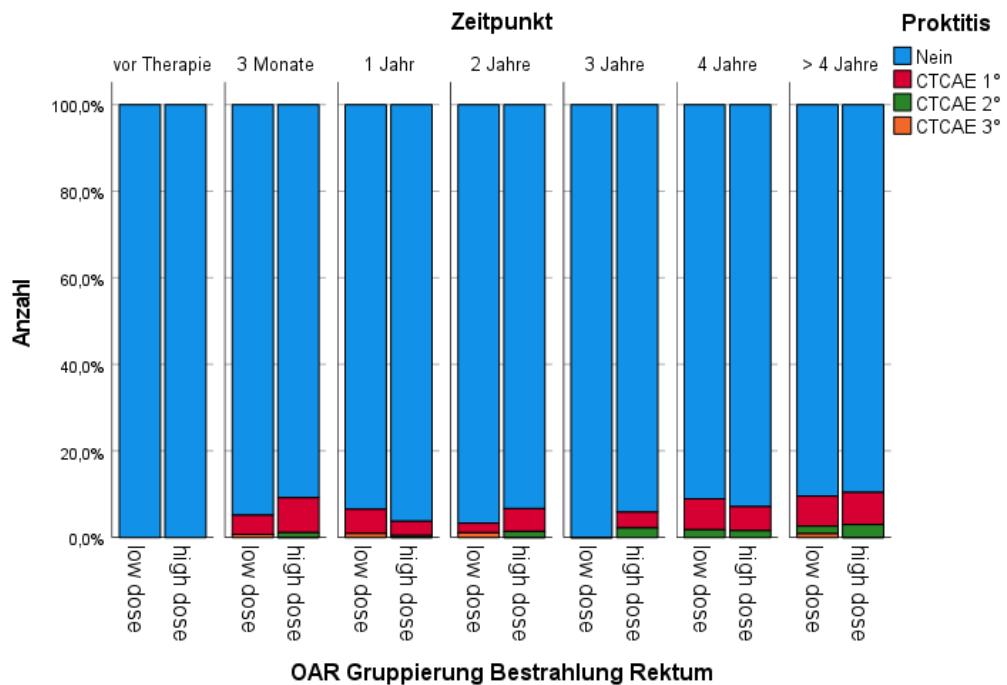


Abbildung 54: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien) abhängig von der Dosis auf dem Rektum (OAR). Hier: Proktitis ( $p=0,006$ )

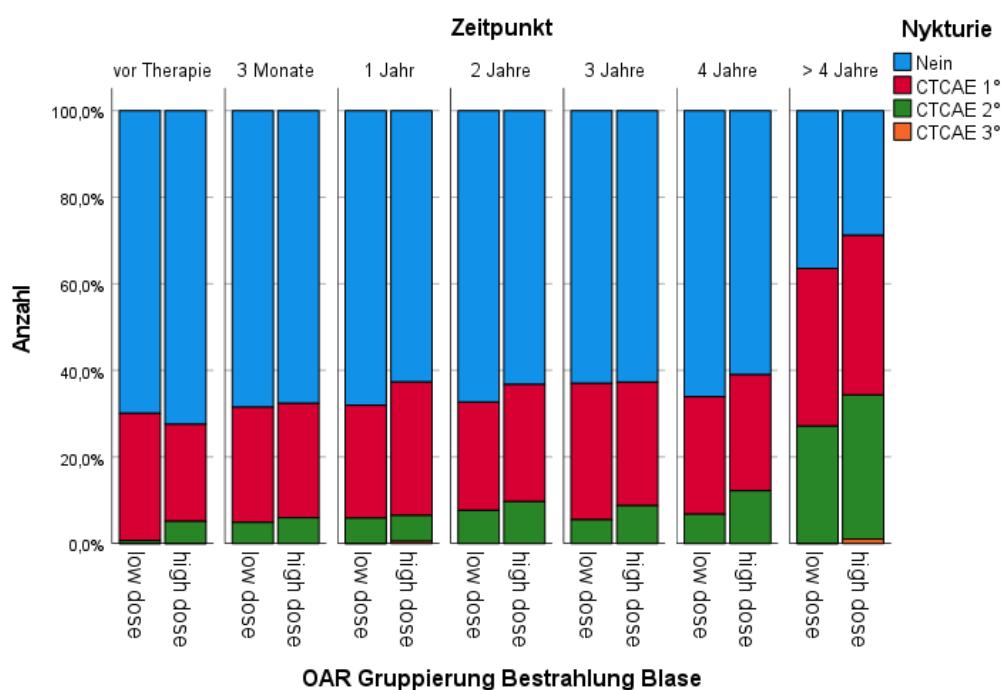


Abbildung 55: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien) abhängig von der Dosis auf der Blase (OAR). Hier: Nykturie ( $p=0,102$ )

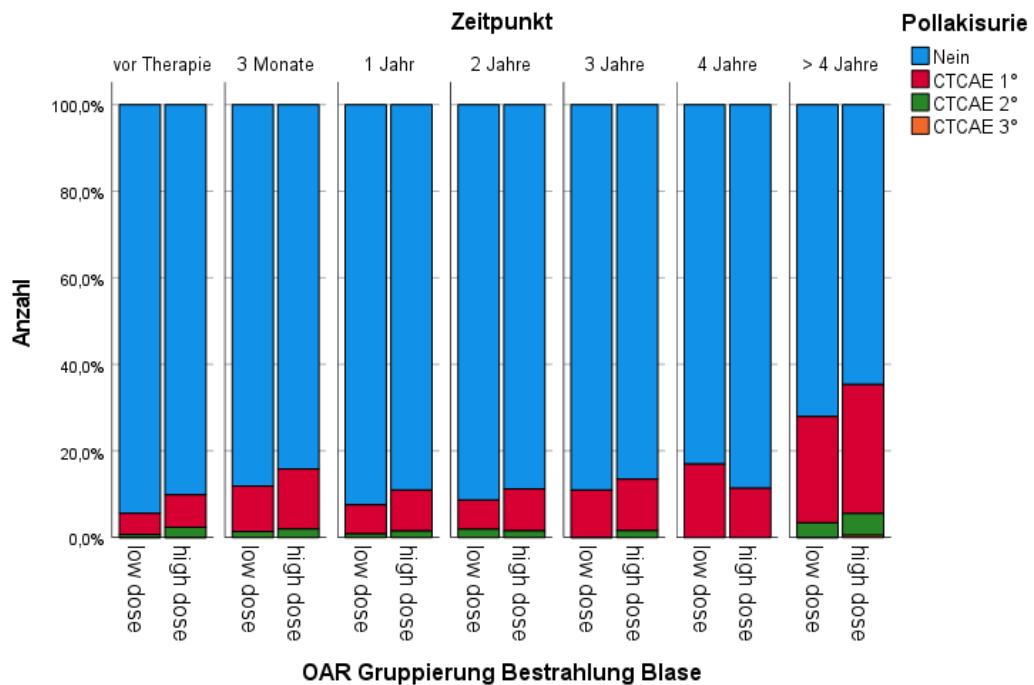


Abbildung 56: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien) abhängig von der Dosis auf der Blase (OAR). Hier: Pollakisurie ( $p=0,178$ )

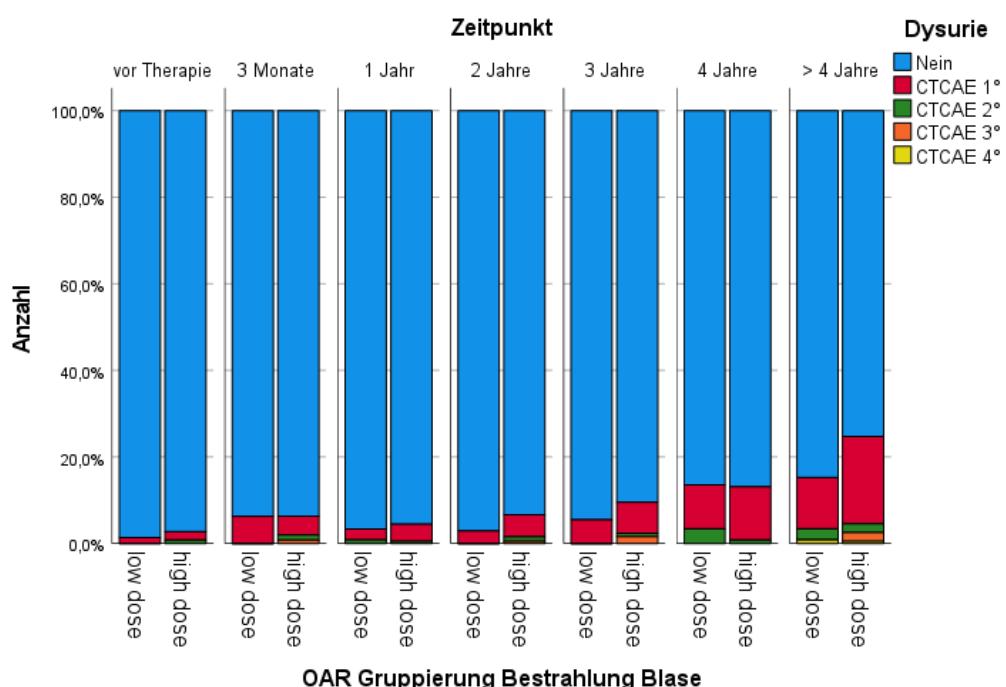


Abbildung 57: Balkendiagramm der unerwünschten Ereignisse im Zeitverlauf des Follow-Ups (nach den CTCAE-Kriterien) abhängig von der Dosis auf der Blase (OAR). Hier: Dysurie ( $p=0,076$ )

## 4 Diskussion

Mehr als ein Drittel der Prostatakrebs-Patienten erleiden innerhalb von 10 Jahren nach Prostatektomie ein biochemisches Rezidiv. [20, 28] Die Salvage-Radiotherapie stellt hierbei einen kurativen Therapieansatz in diesem Erkrankungsstadium dar und genießt in der Behandlung des rezidierten Prostatakarzinoms eine hohe klinische Relevanz. [32]

Die Studie beschäftigt sich mit der Frage nach den „optimalen Rahmenbedingungen“ einer Salvage-Bestrahlung. Sowohl die Auswahl geeigneter Patienten als auch das Timing der Therapieeinleitung und die Berücksichtigung moderner strahlentherapeutischer Techniken sind maßgebliche Einflussfaktoren. [33] Große Studien beschäftigten sich mit der Legitimation der sRT gegenüber einer adjuvanten postoperativen Bestrahlung bezüglich des progressionsfreien Überlebens sowie der Frage nach Nebenwirkungen, Lebensqualität und Toxizität. [43, 64]

Diese Arbeit soll „real-world“-Daten eines großen deutschen Maximalversorgers in ein modernes radiotherapeutisches Setting einordnen und Aufschluss geben über ein geeignetes Patientenkollektiv, den optimalen Zeitpunkt der Therapieeinleitung (mit dem Schwerpunkt der Early- und Very Early Salvage-Radiotherapie) sowie im Rahmen der ergänzenden klinischen Studienkomponente über Langzeit-Nebenwirkungen und deren Einflussfaktoren berichten.

### 4.1 Patientenkollektiv – Welche Patienten profitieren von einer sRT?

Bei der Auswahl jener Patienten, welche von einer sRT profitieren könnten, spielt die Risikostratifizierung als Schutz vor „Übertherapie“ eine entscheidende Rolle. Hierbei soll im klinischen Alltag eine Risikoeinteilung für Patienten mit bestehendem biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie der European Association of Urology (EAU) Aufschluss geben. Abhängig von den Einflussfaktoren Gleason-Score, PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT) sowie Zeit zwischen RP und BCR werden die Patienten in eine „high-risk-group“ (Gleason 8-10; PSA-DT < 6 Monate; Zeit bis BCR < 18 Monate) und eine entsprechende „low-risk-group“ eingeteilt. [32] Insbesondere für das metastasenfreie Überleben (MFS) nach Salvage-RT zeigt sich der Gleason-Score als wichtige prognostische Größe. Mit einer signifikanten HR zwischen 1,2 und 14,4 steht ein Gleason-Score in der Größenordnung 8-10 mit einem erhöhten Risiko für Metastasenentwicklung in Verbindung. [73] In unserer Studie zeigte sich der Gleason-Score als starker Einflussfaktor der initialen Patientencharakteristika auf den Bestrahlungserfolg. Bei Patienten der Gruppe mit niedrigeren Gleason-Scores (Gleason 6 bis 7b), entsprechend der EAU „low-risk-group“, ist das MFS signifikant höher ( $p<0,001$ ; logrank). Nach 5 Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit in der niedrigeren Gleason-Gruppe noch bei etwa 80%, wobei in der höheren Gleason-Gruppe lediglich eine Wahrscheinlichkeit von 62% besteht (vgl. Abbildung 5). Im Rahmen multivariater COX-Regressionen konnte sich der Gleason-Score jedoch nicht als signifikanter unabhängiger prognostischer Faktor auf das progressionsfreie Überleben behaupten, wie in Tabelle 25 aufgezeigt ( $p=0,123$ ;  $HR=0,713$ ). Dies lässt sich am ehesten auf den gleichzeitig bestehenden signifikanten Einfluss des D'Amico-Risikoscores zurückführen. Ein hohes Risiko nach D'Amico geht mit einem Gleason-Score  $\geq 8$  einher und zeigt in unserer Studie eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für sowohl mikroskopischen Progress (PSA-Rezidiv) als auch Metastasenentwicklung im Verlauf nach sRT (vgl. Tabelle 25 und 26). In diesen Risikoscore fließt auch das T-Stadium ein, welches in einigen Studien als einziger prognostischer Faktor der initialen Tumorgraduierung angegeben wird, der einen Einfluss auf den Erfolg einer sRT hat. [74] [37]

N- und R-Status wirken sich auch in unserer Analyse nicht signifikant auf das progressionsfreie Überleben aus (vgl. 3.3.1). Der Faktor Zeit (hier: BCR bis Einleitung RT) stellte sich in unserer Studie ebenso als signifikant günstiger prognostischer Faktor auf das MFS dar, insofern die Zeitspanne maximal 2 Monate beträgt (vgl. Abbildung 20;  $p=0,037$ ; logrank). Eine Studie von Jacinto et al. untersuchte den Einfluss des Zeitraums zwischen BCR und RT auf den Endpunkt mikroskopischen Progress hin (PSA-Rezidiv). Hier zeigte sich ebenso, bereits bei einem „time delay“ von 3 Monaten nach Auftreten des BCRs, ein signifikant erhöhtes Risiko auf ein PSA-Rezidiv nach sRT von etwa 50%. In unseren Daten ergibt sich für das Auftreten von makroskopischem Progress (Metastasen/Lokalrezidiv) ein um etwa 30% erhöhtes Risiko bei einer RT-Einleitung nach  $\geq 2$  Monaten (vgl. Abbildung 22).

Aufgrund des Mangels an randomisiert kontrollierten Studien mit Vergleichsgruppen bezüglich der sRT bleibt es weiterhin kontrovers diskutiert, inwieweit bereits „low-risk“-Patienten ebenso Salvage-radiotherapiert werden sollen. [18] Bezuglich der zuvor analysierten Einflussgrößen zeigte sich in unseren Kaplan-Meier-Regressionen durchweg ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben der niedrigeren Risikogruppe (Gleason-Score, Zeit zwischen BCR und RT sowie d'Amico-Risikogruppe; vgl. Abbildung 5-8).

Ein wichtiger prognostischer Faktor vor Einleitung einer sRT ist der postoperative PSA-Wert. Bei vollständigem Abfall in einen nicht-nachweisbaren Bereich ist die Salvage-Radiatio im Falle eines BCRs bereits eine etablierte kurative Therapieoption. Bei bestehender PSA-Persistenz nach Prostatektomie ist das optimale Vorgehen jedoch noch weitestgehend unklar. [75] Die Studie der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 96-01, welche sich im Allgemeinen mit dem Vergleich einer alleinigen sRT und einer ADT-begleiteten sRT beschäftigt, konnte in ihrer Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben bei Betrachtung des postoperativen PSA-Levels feststellen. [66] Im Gegensatz dazu erreichten Patienten mit einem vollständigen PSA-Abfall nach RP in der randomisiert-kontrollierten ARO 96-02 Phase-III Studie mit einem MFS von 83% ein signifikant besseres Ergebnis nach sRT als jene mit PSA-Persistenz (zwischen 0,03 und 0,1 ng/ml), welche ein MFS von vergleichsweise nur 67% aufwiesen. [76] In unserer Studienkohorte zeigen sich nahezu die gleichen Ergebnisse: Während die 5-Jahres-MFS-Rate in der Gruppe mit adäquatem postoperativem PSA-Abfall bei etwa 80% liegt, ist die Wahrscheinlichkeit bei den Patienten mit PSA-Persistenz auf lediglich 65% reduziert (vgl. Abbildung 13). Im Rahmen der multivariaten Übersichtsanalyse aus Tabelle 25 konnte sich der postoperative PSA gegenüber anderen Einflussgrößen jedoch nicht als alleinig signifikanter prognostischer Faktor auf das progressionsfreie Überleben behaupten ( $p=0,398$ ). Die Studie von Bartkowiak et al. löst den postoperativen PSA als Einflussgröße durch den PSA-Wert vor Bestrahlung ab und misst diesem eine prognostisch deutlich wegweisendere Bedeutung zu. Das progressionsfreie Überleben in dieser Studienkohorte zeige bei einem Prä-Radiatio PSA von  $\geq 0,5$  ng/ml nur noch ein MFS von etwa 30%. [75] Auch die Studie von Stephenson et al. unterstreicht diese These. Es wurde eine Nomogramm erstellt, um das 6-Jahres-progressionsfreie Überleben nach sRT anhand der diskutierten Risikofaktoren vor RT besser abschätzen zu können. Auch hier stellt der PSA vor sRT  $\geq 0,5$  ng/ml den prognostisch wichtigsten Einflussfaktor dar, welcher mit einer Reduktion des MFS von 30% einhergeht. [77] Dieser Wert entspricht der dem „Cut-off“ einer Early Salvage Radiotherapie (vgl. Definition „Salvage“ 1.2.2) und bietet die Überleitung zum Diskussionsschwerpunkt: Wie „early“ sollte man eine Salvage-RT optimalerweise einleiten?

## 4.2 Zeitpunkt – Wie „early“ ist früh genug?

Zum Thema Early Salvage Radiotherapie gibt es drei große Studien, welche sich vor allem mit der Legitimation der esRT gegenüber einer adjuvanten Bestrahlung beschäftigen. Verschiedene randomisierte kontrollierte Studien konnten bereits aufzeigen, dass eine ART signifikant bessere biochemische Kontrolle bietet als keine Bestrahlung nach operativer Prostataentfernung. [78] [76] [79] Doch welche Rolle spielt die Salvage-Radiotherapie, insbesondere in einem Early Salvage-Setting, in der Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms? Inwiefern kann sie das progressionsfreie Überleben sogar noch besser als eine adjuvante Therapie beeinflussen und gleichzeitig einen Teil der Patienten vor einer Übertherapie bewahren? Einen Überblick gibt die Metaanalyse der drei Studien, welche sich auf verschiedene primäre Endpunkte fokussieren: Das metastasenfreie Überleben (RADICALS), das allgemeine progressionsfreie Überleben (GETUG-AFU 17) sowie das biochemische Versagen (RAVES). Die Studien zeigen insgesamt ein 5-Jahres-BRFS von zwischen 87 und 94%, wobei bei allen Studien bereits ab einem PSA-Wert von 0,2 ng/ml getriggert wurde. Als große Schwäche der Studienreihe steht die fehlende Übertragbarkeit des biochemischen Überlebensvorteils auf klinisch relevante Outcomes zur Diskussion. [43] In unserer Analyse liegt das 5-Jahres-BRFS bei 81% in der Early-Salvage-Gruppe. Triggert man jedoch bereits bei früheren PSA-Werten im Bereich von 0,2 ng/ml (hier: Unterscheidung Very Early Salvage), so stellt sich auch in unserer Studie ein BRFS von 95% dar (vgl. Abbildung 14 und 18).

Die randomisierte-kontrollierte RADICALS-Studie von Parker et al. gibt mit ihren Ergebnissen einen Anreiz zur abwartenden Strategie der Salvage-Behandlung, da eine adjuvante Radiatio keinen signifikanten Vorteil im biochemisch-progressionsfreien 5-Jahres-Überleben erbrachte (85% in der ART-Gruppe und 88% in der sRT-Gruppe). Die Studie warnt jedoch vor einer zu späten Implementierung der RT im Rahmen der postoperativen Kontrolle und kritisiert hierbei die SWOG-Analyse, welche eine sRT erst bei einem medianen PSA von 0,75 ng/ml einleitete. [80] [79] In einer ähnlichen Richtung gehen auch die Ergebnisse der RAVES-Studie. Das biochemisch progressionsfreie 5-Jahres-Überleben lag hier bei 87% in der Early Salvage-Gruppe, wobei ein PSA-Rezidiv nach RT hier als  $PSA \geq 0,4$  ng/ml definiert wurde. [81] In unseren Untersuchungen wurde biochemischer Progress nach Bestrahlung bereits ab einem niedrigeren Cut-off von 0,2 ng/ml festgelegt, entsprechend der Definition eines BCR nach Prostatektomie. Trotz des Triggers bei bereits geringeren PSA-Werten lag das 5-Jahres-PFS ähnlich hoch bei 81% (vgl. Abbildung 14). Des Weiteren erkennt die RAVES-Studie ihre Schwäche in der starken Selektion des Patientenkollektivs. Es wurden keine Patienten mit „high-risk-features“ wie beispielsweise einem Gleason-Score von 9-10, einer postoperativen PSA-Persistenz, N1-Status oder konventioneller sRT-Einleitung ab einem PSA von 0,5 ng/ml eingeschlossen, weshalb diesbezüglich keine allgemeine Aussage zum Erfolg einer sRT gestellt werden konnte. [81] Unsere Studie bezieht sich auf ein weitaus breiteres Patientenkollektiv mit etwa 30% Gleason 9-10, 50% PSA-Persistenz, knapp 30% N1-Status sowie circa 40% konventioneller Salvage-RT (vgl. Tabelle 9-11) und liefert hierfür ausführliche Ergebnisse des progressionsfreien Überlebens. Die französische GETUG-AFU 17-Studie liegt mit einem medianen PSA-Level von 0,24 ng/ml bei Einleitung der esRT auf niedrigstem Triggerniveau. Mit einem PFS von 90% in der Salvage-Gruppe können auch hier sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Sargos et al. betont die Bedeutung des PSA-Werts vor Radiatio für das gesamthafte „event-free-survival“; es konnten allerdings keine signifikanten Aussagen bezüglich der Metastasenentwicklung getroffen werden. [82] In unserer Analyse zeigen die Early Salvage Patienten erfreuliche 5-Jahres-MFS-Raten von 95% für Lymphknoten- und Knochenmetastasen (vgl. Tabelle 16 und 17).

Basierend auf den drei großen Studien zum Thema „Adjuvante versus Salvage-Radiotherapie“ ergibt sich also die Empfehlung einer Salvage-Radiatio bei Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach RP.

Triggert man die Bestrahlung bereits bei niedrigen PSA-Werten im Bereich einer definitionsgemäßen Early Salvage-RT, so lassen sich im Allgemeinen sehr gute biochemisch progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensraten im Bereich von 90% erzielen, ohne hierbei einem Teil der Patienten eine potenziell toxische Übertherapie anzubieten. Die PSA-Cut-Offs sind innerhalb der Studien unterschiedlich „early“ und teilweise über die üblichen Salvage, Early Salvage sowie Very Early Salvage -Definitionen hinaus orientiert. Außerdem repräsentieren die Studien ein sehr stark vorselektiertes Niedrig-Risiko-Patientenprofil ohne Vergleichskomponente in höheren Gleason-Bereichen, mit postoperativer PSA-Persistenz oder höheren PSA-Werten bei Bestrahlungsbeginn. [43]

Aufgrund des hohen Anteils an Early Salvage-Fällen in unserem Patientenkollektiv ließ sich die Einleitung einer Radiatio bei PSA-Werten  $\leq 0,5$  ng/ml als unabhängige, prognostisch günstige Einflussgröße auf das progressionsfreie Überleben bestätigen (vgl. Tabelle 25:  $p=0,031$ ;  $HR=1,654$ ). Dieser Unterschied ist sowohl bezüglich des 5-Jahres-BRFS als auch des 5-Jahres-MFS nachweisbar und bringt einen Vorteil des PFS der Early-Gruppe über 20% hervor (vgl. Abbildung 14 und 15). Diese Empfehlung hat in den letzten Jahren basierend auf retrospektiven Analysen bereits Einzug in die Prostatakarzinom-Leitlinie gefunden. [18] Als aktuell klinisch besonders relevant zeigt sich die Diskussion über die Sinnhaftigkeit einer weiteren Subgruppierung – der Very Early Salvage-Radiotherapie ab PSA-Werten  $\leq 0,2$  ng/ml vor Bestrahlung. Eine solche sehr frühe RT nach postoperativ biochemisch progressivem Prostatakarzinom zeigt sich in unserer Studie im Rahmen multivariater COX-Regressionen als unabhängiger, statistisch hochsignifikanter Einflussfaktor auf die Entwicklung eines PSA-Rezidivs nach RT (vgl. Tabelle 26;  $p<0,001$ ;  $HR=0,421$ ). Dieses Ergebnis ließ sich jedoch lediglich bei Betrachtung von biochemischem Progress als signifikant darstellen, nicht im Rahmen des MFS (vgl. Abbildung 19;  $p=0,113$ ). Durch eine Very Early Salvage Therapie scheint sich also ein biochemischer Vorteil im Outcome nach Bestrahlung zu ergeben. Bottke et al. untersuchte diese Gegebenheit nicht auf die Entwicklung eines PSA-Rezidivs ( $>0,2$  ng/ml nach RP und sRT), sondern bezüglich des Einflusses auf einen PSA im nicht-nachweisbaren Bereich nach vesRT und konnte ebenso eine signifikantes Ergebnis zugunsten der sehr frühen Bestrahlung aufzeigen. [83] Tendulkar et al. geht noch einen Schritt weiter und versucht im Rahmen einer retrospektiven multizentrischen Studie mit mehr als 2400 Patienten ein verbreitetes sRT-Nomogramm von Stephenson et al. aus dem Jahr 2007 zu aktualisieren, welches ausschließlich Prä-sRT-PSA-Werte von  $> 0,2$  ng/ml berücksichtigte. [77] Hierbei nehmen sie Bezug auf die aktuelle Empfehlung der American Urological Association, welche die Einleitung einer sRT bereits beim frühesten Zeichen von PSA-Progression nach RP empfehlen – ohne jedoch einen klaren Wert zu definieren, um Behandler zu entlasten und eine standardisierte Therapieempfehlung zu gewährleisten. [29] Tendulkar et al. zeigten in ihrer Studie nicht nur eine höhere Wahrscheinlichkeit für biochemisch-progressionsfreies 5-Jahres-Überleben der vesRT-Gruppe von 71% gegenüber 63% der esRT-Kohorte (zum Vergleich: In unserer Studie insgesamt höhere Wahrscheinlichkeiten, aber etwa gleiche Differenz innerhalb der Gruppen mit vesRT: 84,4%; esRT: 75,4%), sondern weiter auch einen signifikanten Vorteil im 5-Jahres-MFS von 91% bei vesRT versus 85% bei esRT. [72] Es ergeben sich in unserer Studie ganz ähnliche Zahlen im MFS von 92,7% bei vesRT und 85,6% bei esRT, welche sich jedoch in der vergleichenden Kaplan-Meier-Regression insgesamt als nicht signifikant herausstellen, möglicherweise aufgrund der geringeren Patientenzahl (vgl. Abbildung 19;  $p=0,116$ ; logrank). Ebenso wie in den Untersuchungen von Abugharib et al., welche einen PSA-Trigger von 0,2 ng/ml als „nicht early genug“ ansehen, liefern die Studien zwar signifikante Zusammenhänge zwischen MFS und vesRT, beziehen sich hierbei jedoch lediglich auf retrospektiv durchgeführte Studien mit Salvage-Radiotherapien aus den Jahren 1986/87 bis maximal 2013 und lassen keine Einordnung in moderne Radiotherapietechniken und diagnostische Tools wie hochsensitive flächendeckende PSMA-Pet/CT-Bildgebung zu.

Ebenso wird in keiner der Studien eine mögliche Toxizität und/oder Lebensqualitätbeeinflussung (z.B. mittels „patient-reported-outcome“) der Bestrahlung berücksichtigt. [72, 84] Mit der Zuwendung zu Salvage-Bestrahlungen bei kaum detektierbaren PSA-Werten erfolgt zeitgleich eine Aufweichung der Grenzen zwischen adjuvanter und (Very Early) -Salvage-Radiatio mit der Frage nach Übertherapie. [80, 81] Ergebnisse wie bei Abugharib et al., welche einen signifikanten Vorteil der Very Early Salvage-Radiotherapie im MFS aufzeigen, sind zwar durchaus wünschenswert, aber stehen im deutlichen Kontrast zu zeitgenössischer Literatur. Briganti und Fossati et al. zeigten bereits, dass eine adjuvante Radiotherapie unmittelbar nach RP keinen signifikanten Vorteil gegenüber einer Early Salvage-Radiatio (nach primärer Observation) im 5-Jahres-MFS erbringt. [41, 85] Unterstützt durch oben diskutierte aktuelle RCTs (RADICALS, RAVES, GETUG) stellt sich insgesamt also die Frage, inwiefern eine Very Early Salvage-Radiotherapie, mit verschwimmender Grenze zur postoperativen adjuvanten Radiotherapie, gegenüber einer Early Salvage-Bestrahlung bezüglich eines klinisch relevanten Outcomes einzuordnen ist.

Ein prognostisch günstiger und signifikanter Effekt der Very Early Salvage-Radiotherapie mindestens auf das biochemische PFS lässt sich in oben genannten Studien inklusive unserer Untersuchungen als wahrscheinlich darstellen. Diskussionen bezüglich der Verzerrung der guten Outcomes durch einen sogenannten „lead time bias“ wurden bereits durch eine Untersuchung von Bartkowiak et al. verworfen. Es scheint ein zeitlich unabhängiger, PSA-getriggerte Vorteil auf das progressionsfreie Überleben zu bestehen, welcher auch in die deutsche Leitlinie Einzug gefunden hat – wenn auch weiterhin nicht genauer durch klare „Cut-offs“ eingerahmt. [86] [18] Doch es gibt auch andere Ansätze im Umgang mit der sehr frühen Salvage-Bestrahlung. Kishan et al. bereitet den Vorschlag einer Fokussierung auf die Individualisierung der Strahlentherapie mit maximal onkologischem Outcome bei möglichst geringer Toxizität. Standardisierte Konzepte mit strikten PSA-Cut-offs werden abgelehnt und als nicht zielführend in der modernen Radiotherapiegestaltung angesehen. [87] Der Sensitivität diagnostischer Bildgebungen wie dem PSMA-Pet/CT kommt eine möglicherweise therapieentscheidende Rolle zu. [88] Ein gutes Timing mit progressionsfreiem Outcome muss gegenüber möglicherweise signifikant schlechterer Erektions- sowie Miktionsfähigkeit abgewogen und diskutiert werden, wie in Abschnitt 4.4 veranschaulicht. [89-91]

#### 4.3 Bestrahlungsart – Einflussgröße der modernen Radiotherapie-Technik

In der modernen Radiotherapie steht die maximale Tumorkontrolle bei gleichzeitig möglichst geringer Toxizität auf umliegendes gesundes Gewebe an oberster Stelle. Die hierzu notwendige Dosisescalation erforderte eine Weiterentwicklung der 3D-konformen RT hin zur intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) und modulierten Rotationsstrahlentherapie (VMAT). Die Bestrahlungsdosis wird aus Feldern unterschiedlicher Einstrahlwinkel generiert - bei der IMRT-Technik geschieht dies unter festen Winkeleinstellungen, wohingegen bei einer VMAT-Bestrahlung um den Patienten rotiert werden kann. [92, 93] Die modernen Bestrahlungstechniken ermöglichen also im Vergleich zur 3D-konformen Radiatio eine höhere Dosis auf dem Target-Volumen, auch im Fall von Irregularitäten der Bestrahlungsziele, bei gleichzeitig größeren Flächen gesunden Gewebes, welche im „low-dose-Bereich“ mitbestrahlt werden. Daraus ergibt sich ein großer Vorteil in der Individualisierung und Effektivität der Radiotherapie, jedoch auch Risiken wie ein „marginal miss“ oder eine erhöhte Toxizität auf gesundem Gewebe mit ggf. resultierenden Zweitmalignomen. [94, 95] Eine Vielzahl an Studien konnte zeigen, dass die IMRT-Technik im Vergleich zur konventionellen 3D-konformen Bestrahlung mit einer besseren biochemischen Kontrolle sowie einem günstigeren gastrointestinalen Nebenwirkungsprofil einhergeht. [45]

Bezüglich eines möglichen Einflusses moderner Radiotherapietechniken auf die biochemische Kontrolle wurde vor allem die primäre Radiatio im Rahmen der definitiven Prostatabestrahlung untersucht. Hierbei gibt es deutliche Unterschiede zur Salvage-Situation: Die Patienten erhalten die Radiatio als erste therapeutische Option ohne eine vorherige operative Prostatektomie; die Bestrahlungsdosis auf der Prostata ist höher (verglichen mit der Logen-Dosis bei sRT) und die Patienten haben oft ein anderes onkologisches Ausgangsprofil. Ein biochemisches Rezidiv nach primärer RT wird in der Regel nach der ASTRO „Phoenix-Definition“ als PSA-Anstieg über 2 ng/ml definiert (0,2 ng/ml nach RP und sRT). [45, 96] Vora et al. verglich in einer retrospektiven Studie das biochemische Outcome zwischen 3D-konformaler Bestrahlung und moderner IMRT-Technik bei Patienten mit definitiver Bestrahlung eines lokalisierten Prostatakarzinoms. Hierbei ergab sich ein biochemisch 5-Jahres-PFS von 74,4% in der 3D-Gruppe und 84,6% in der IMRT-Kohorte. [97] Eine neuere Studie von Dolezel et al. erbrachte ebenso einen vorteilhaften Effekt der modernen Radiotherapie-Technik bei Betrachtung des progressionsfreien Überlebens (hier vereinfacht nur die Ergebnisse der „intermediate risk“-Gruppe dargestellt): Das biochemische 5-Jahres-PFS lag bei einer 3D-konformalen Bestrahlung bei 65,5% und bei IMRT-Radiatio bei 89,4%. Das 5-Jahres-MFS zeigte sich in beiden Gruppen ähnlich hoch bei 86,6% in der 3D- sowie 98,6% in der IMRT-Kohorte. [98]

Wie sich die modernen Bestrahlungstechniken speziell im Rahmen einer Salvage-Radiotherapie auf das progressionsfreie Überleben auswirken werden, bleibt trotz mittlerweile flächendeckendem Einsatz von IMRT und VMAT, in der postoperativen Situation (im Gegensatz zur definitiven Prostatabestrahlung) noch weitestgehend unerforscht. Bisherige vergleichende Literatur befasst sich hauptsächlich mit 2D/3D-konformaler Radiotherapie nach Prostatektomie. [99] [78] Moderne randomisierte kontrollierte Studien arbeiten zwar mit IMRT-/VMAT-bestrahlten Patienten, legen in ihren Analysen jedoch andere Schwerpunkte ohne Vergleich der Radiotherapietechniken. [43] Im Rahmen unserer Studie finden sich sowohl 3D-konformal (14%), als auch IMRT (48%) und VMAT (38%) -bestrahlte Patienten, welche im Median mit 66 Gray auf die Prostataloge zwischen 2011 und 2020 Salvage-radiotherapiert wurden (vgl. Tabelle 11). Neben gängigen prognostischen Faktoren wie Gleason-Score oder Prä-RT-PSA zeigte sich die Bestrahlungstechnik als unabhängiger signifikanter Einflussfaktor auf sowohl die Entwicklung eines PSA-Rezidivs (vgl. Tabelle 26; p=0,008; HR=1,425) als auch Metastasen (vgl. Tabelle 25; p=0,030; HR=1,334). Flores-Balcázar et al. verglich im Jahr 2020, als eine der wenigen Studien zu diesem Thema, die onkologischen Outcomes bei 3D-konformaler Salvage-Radiotherapie versus IMRT/VMAT-Technik. Das 5-Jahres-MFS lag in der 3D-Kohorte bei 81,1% und in der IMRT/VMAT-Gruppe bei 94,5% (p=0,334). Es konnte also bezüglich der onkologischen Kontrolle kein signifikanter Vorteil einer modernen IMRT- oder VMAT-Bestrahlungstechnik gegenüber der 3D-konformalen-Radiatio gezeigt werden. [100] Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Goenka et al., welche lediglich einen signifikanten Vorteil der modernen Radiotherapieformen im Nebenwirkungsprofil feststellen konnten. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens ergab sich biochemisch ein 5-Jahres-PFS von 38,4% (3D) und 39,9% (IMRT) sowie ein 5-Jahres-MFS von 85% (3D) und 84,4% (IMRT) – also ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Bestrahlungsarten. [101] Vergleichend hierzu zeigten sich in unserer Studie sowohl bezüglich des biochemischen als auch des metastasenfreien Überlebens signifikante Unterschiede zwischen den Bestrahlungstechniken. Das biochemische 5-Jahres-PFS lag bei 88,3 % (3D-konformal), 80,6 % (IMRT) bzw. 26,1% (VMAT); (vgl. Abbildung 31; p<0,001). Das 5-Jahres-MFS ergab 89,4% (3D), 83,3% (IMRT) bzw. 28,8% (VMAT); (vgl. Abbildung 32; p<0,001). Insgesamt zeigte sich also im Vergleich zu den Studien von Flores-Balcázar und Goenka et al. eine deutlich höhere biochemische Kontrolle (vergleichbar mit den Studien zur definitiven Radiatio) sowie ähnlich gute Ergebnisse im 5-Jahres-MFS bei 3D-konformaler und IMRT-Bestrahlung, welche sich in unserer Kohorte jedoch signifikant darstellen. Auffällig ist die deutlich abgefallene VMAT-Technik, welche in den Vergleichsstudien jedoch nicht isoliert betrachtet wurde.

Dieser Effekt zeigte sich sowohl in Subgruppenanalysen abhängig von einer zusätzlich erfolgten Bestrahlung der Lymphabflusswege als auch in multivariaten COX-Regressionen gegenüber anderer Einflussfaktoren als unabhängige signifikante prognostische Größe (vgl. Abbildung 33/34 und Tabelle 23). Diskutiert wird hier vor allem ein Kombination von „bias“, die einen Einfluss auf das Ergebnis nehmen könnte. Eine große Rolle spielt vermutlich eine noch zu kurze Follow-Up-Zeit bei der modernen VMAT-Technik, welche erst seit einigen Jahren flächendeckend eingesetzt wird, sowie ein damit einhergehend entstehender „selection bias“ in der Zuführung von Hochrisiko-Patienten zur Radiatio. [100] Hinzu kommt ein gewisser „interviewer bias“, welcher durch die Tatsache entsteht, dass 2020 ein Fragebogen an alle Studienteilnehmer verschickt wurde, um sowohl unerwünschte Nebenwirkungen als auch möglichen Tumorprogress evaluieren zu können. Dies führt möglicherweise zu einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von Ereignissen zu diesem Zeitpunkt und kann das Ergebnis potenziell verzerren, abhängig davon wie viele Monate zuvor die Bestrahlung erfolgt ist (vgl. 3.10.1). [102, 103]

#### 4.4 Nebenwirkungen – Wie „toxisch“ ist die sRT?

Der therapeutische Nutzen einer Bestrahlung steht immer auch der Erfassung potenzieller Nebenwirkungen gegenüber. Um eine allgemeine Vergleichbarkeit solcher „adverse events“ im klinischen Alltag zu ermöglichen, gibt es heutzutage standardisierte Modelle zur Graduierung. Zwei Klassifikationen haben sich in der Darstellung radiotherapeutischer Komplikationen durchsetzen können und werden als valide Messinstrumente betrachtet – die Toxizitätskriterien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG-Kriterien) sowie die Common Terminology Criteria for Adverse Events des US National Cancer Institutes (CTCAE-Kriterien). [71, 104, 105] Die Salvage-Radiotherapie bietet Patienten mit biochemischem Rezidiv eine vergleichsweise nebenwirkungsarme kurative Therapieoption. Moderne Bestrahlungstechniken und das optimale Timing einer postoperativen Radiatio können zusätzlich Toxizität reduzieren. [64] Für eine Einordnung der zeitgemäßen sRT in Bezug auf potenzielle Bestrahlungsfolgen eignen sich die drei randomisiert-kontrollierten Salvage-Studien RAVES, RADICALS und GETUG-AFU 17. Zu beachten sind allerdings die teils unterschiedlichen Bestrahlungsmodalitäten – bei RAVES sowie GETUG-AFU 17 wurde beispielsweise Bestrahlungen der Prostatalage berücksichtigt, nicht der LAW wir in unserer Kohorte.

Im Allgemeinen lässt sich in unserer Studie eine eher geringe Ausprägung der Nebenwirkungen nach sRT feststellen. Bezuglich der meisten Symptome erreichen nur 1-2% der Patienten einen CTCAE-Grad über 2 im Verlauf nach Radiotherapie. Besonders gastrointestinale Beschwerden zeigen sich gering ausgeprägt. Bei Kneebone et al. (RAVES) lag die Rate an klinisch relevanten Langzeit-GI-Nebenwirkungen in der Salvage-Kohorte bei 10%. [81] Unsere Ergebnisse präsentieren sich ähnlich niedrig bei 9% nach über 4 Jahren. Proktitische Beschwerden sowie Diarrhoe treten hierbei deutlich häufiger auf als eine Stuhlinkontinenz (In etwa 97% der Fälle trat zu keinem Zeitpunkt eine Stuhlinkontinenz-Symptomatik) und sind in 1-2° Ausprägung vorhanden (vgl. Abbildung 35, 37 und 41). Urogenitale Nebenwirkungen treten wesentlich häufiger auf. Eine Pollakisurie besteht als Akutfolge der RT bei 12% der Patienten (GETUG-AFU: 17%) und Jahre danach als Spätnebenwirkung bei 27% (GETUG-AFU: 15%), vgl. Abbildung 38. [82] Bei einigen urogenitalen „adverse events“ gilt zu bedenken, dass sie bereits nach Prostatektomie bestanden. Eine 1° Urininkontinenz besteht 4 Jahre nach sRT bei 18% der Patienten (GETUG-AFU: 17% in der sRT-Gruppe), hat sich in ihrem Anteil jedoch nicht wesentlich zum Anteil vor Radiotherapie verändert, vgl. Abbildung 40. [82] Im Gegensatz dazu nimmt der Anteil an nykturischen Beschwerden vor allem im 2° Bereich, entsprechend 2-4-maliger Miktion pro Nacht, deutlich zu: Von 3,5% im Pretreatment auf knapp 30% nach 4 Jahren (vgl. Abbildung 36).

Eine erektilen Dysfunktion zeigt sich bei Kneebone et al. nach sRT bei nahezu allen Patienten (98%), ist jedoch bereits nach Prostatektomie bei ähnlich vielen Patienten aufgetreten. [81] Ein entscheidender Anstieg zeigt sich hier in unserem Patientenkollektiv lediglich beim Anteil jener Patienten mit 1° Beschwerden (subjektiv herabgesetzte Erektsionsfunktion ohne Interventionsbedarf), welcher von etwa 10% nach Prostatektomie auf 40% nach sRT deutlich ansteigt (vgl. Abbildung 42). Eine „Zweigipfligkeit“ der Nebenwirkungen im Zeitverlauf, entsprechend zweier Maxima der Bestrahlungskomplikationen unmittelbar nach RT sowie als Langzeit-Effekt nach über 4 Jahren, lässt sich in den drei RCTs nicht feststellen. [80] Dieses Phänomen, welches sich in unserer Studie vor allem bei den Nebenwirkungen Diarrhoe, Pollakisurie, vermehrtem Harndrang und Proktitis (vgl. Abbildungen 35, 38, 39 und 41) zeigte, führen wir somit am ehesten auf die Datenerhebung durch Briefe als einflussnehmenden Faktor zurück (a.e. interviewer bias, vgl. Methoden 2.3) zurück.

Wie auch beim onkologischen Outcome spielt das Timing der Salvage-Radiotherapie beim Auftreten von Nebenwirkungen und ggf. daraus entstehenden Einschränkungen der Lebensqualität eine entscheidende Rolle. Die Terminierung der Bestrahlung, beispielsweise orientiert am Zeitpunkt nach Radikaler Prostatektomie, kann zu einem signifikanten Unterschied in der „Health-related Quality of Life“ führen und ist daher essenziell in der Planung der postoperativen Radiatio. [106] Die bereits mehrfach zitierten RCTs (RAVES, RADICALS, GETUG-AFU) konnten zeigen, dass eine Salvage-RT im Vergleich zu einer adjuvanten-RT zu signifikant mehr GU-Spätfolgen  $\geq$  Grad 2 sowie erektiler Dysfunktion nach Bestrahlung führt. [80-82] Aufgrund des zusätzlich mindestens gleich guten Outcomes im progressionsfreien Überleben wird die Salvage-Radiotherapie in der aktuellen Leitlinie einer adjuvanten Therapie vorgezogen. [18] Zu bedenken gilt, dass in allen drei Studien definitionsgemäß eigentlich eine Early Salvage-Situation vorliegt. Eine klare Unterscheidung zwischen esRT und sRT wird in diesen Studien nicht vollzogen. In unseren Daten zeigt sich vor allem bei der erektilen Dysfunktion sowie der Dysurie ein vermehrtes Auftreten der entsprechenden Beschwerden bei den Salvage-Patienten (vgl. Abbildung 50 und 51). Auch eine erfolgte Bestrahlung der Lymphabflusswege stellt sich in unserer Studie als Einflussfaktor auf das Nebenwirkungsprofil dar. Sie geht in diesem Patientenkollektiv mit einem höheren Anteil an nächtlichem Wasserlassen, vermehrtem Harndrang, Dysurie sowie erektiler Dysfunktion im Rahmen der Nachsorge einher (vgl. Abbildung 55 – 58). In oben diskutierten Studien wird ein solcher Effekt nicht untersucht. Die Empfehlung, dass eine esRT im pNO-Stadium ohne Mitbestrahlung der LAW erfolgen sollte, leitet sich rein aus den progressionsfreien Überlebensdaten ab. Toxizitätsdaten bei zusätzlich erfolgter LAW-Radiatio bietet der SUPPORT-Trial, wobei sich bei intensivierter Therapie mit ADT und LAW-Bestrahlung keine signifikant erhöhte höhergradige (CTCAE Grad  $\geq$  2) GI- oder GU-Toxizität gezeigt hatte. [66]

Ein großer Vorteil moderner Radiotherapietechniken wie IMRT oder VMAT gegenüber der 3D-konformen Bestrahlung ist die reduzierte Strahlendosis auf das das Target-Volumen umgebende Gewebe. Dadurch lässt sich die Toxizität auf den sogenannten „organs at risk“, also im Falle der Prostatabestrahlung vor allem Rektum und Harnblase, deutlich reduzieren. [107, 108] Eine Metaanalyse von insgesamt 23 Studien (hauptsächlich definitive Bestrahlung der Prostata) konnte zeigen, dass eine Radiotherapie mit IMRT-Technik mit einem insgesamt klinisch günstigerem Nebenwirkungsprofil einhergeht, als bei Einleitung einer 3D-konformen Bestrahlung. [45] Insbesondere gelte dies für das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie beispielsweise in der Studie von Zelefsky et al. dargestellt. [109] Bezuglich urogenitaler Nebenwirkungen weisen die Studien unterschiedliche Ergebnisse auf. Während einige Untersuchungen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Art der Bestrahlungstechnik und dem Auftreten von GU-Toxizität herstellen können, zeigen einige Studien einen Vorteil der IMRT-Technik bezüglich akuter Nebenwirkungen (< 90 Tage nach Bestrahlung). [45, 110] Sveistrup et al. zeigte hingegen eine signifikante Reduktion der Langzeit-Toxizität bei sowohl GI als auch GU-Nebenwirkungen.

Nach 2 Jahren zeigt sich eine 2° GI-Toxizität bei 57,3% (3D-konformal) bzw. 5,8% (IMRT) sowie eine GU-Toxizität bei 41% (3D-konformal) bzw. 29,7% (IMRT) der Fälle ( $p<0,001$ ). [111] Einen ähnlichen prognostischen Vorteil der IMRT-Technik zeigen auch Studien zu Nebenwirkungen spezifisch nach Salvage-Radiotherapie. Während die Auftretenswahrscheinlichkeit von GU-Toxizität in keinem signifikanten Zusammenhang zur Bestrahlungstechnik zu stehen scheint, zeigt sich bei Betrachtung von GI-Nebenwirkungen ein Vorteil der IMRT-Bestrahlung gegenüber einer 3D-konformalen Technik. [100] Goenka et al. zeigt einen Anteil von 1,9% Langzeit-GI-Nebenwirkungen (IMRT) versus 10,2% (3D-konformal) abhängig von der angewendeten Radiotherapieart. [101] Ähnliche Zahlen ergeben sich auch bezüglich der GI-Nebenwirkung „Diarrhoe“ in unserer Studie: 4 Jahre nach sRT traten in der 3D-Gruppe bei 14,5% der Patienten maximal 3° Beschwerden auf (zum Vergleich vor RT: 1,8%), während sich der Anteil in der IMRT und VMAT-Kohorte nicht erhöht (vgl. Abbildung 52). Bezüglich einer möglichen GU-Toxizität ist bei 3D-konformer Bestrahlung ebenfalls ein deutlich negativer Trend zu sehen: Eine Nykturie als Langzeit-Nebenwirkung trat im Vergleich zum Pretreatment in der 3D-Gruppe bei 60% mehr Patienten auf, wohingegen dies bei VMAT-Bestrahlung nur zu 25% häufiger war. Bei Betrachtung einer Pollakisurie zeigt sich ebenso ein Zunahme von mehr als 40% der betroffenen Patienten im Verlauf (vgl. Abbildung 53 und 54). Die Schonung des umliegenden Gewebes bei Bestrahlung der Prostata durch niedrigere Dosen auf den „organs at risk“ bei gleichzeitig stetigem Versuch, die Dosis auf dem Zielvolumen im Rahmen der Tumorkontrolle zu maximieren, wirft zusätzlich die Fragestellung der Beziehung zwischen Strahlendosis und Toxizität auf. Hier gibt es verschiedene Ansätze in der Bewertung des Einflusses zwischen alleiniger absoluter Dosis auf Rektum bzw. Blase und Verhältnis des bestrahlten Volumens am gesamten Organvolumen. [112] Bei alleiniger Dosierfassung ergibt sich also in eine eingeschränkte Aussagekraft auf den Toxizitätseinfluss in unserer Studie. Es wird beschrieben, dass gastrointestinale Toxizität, insbesondere Stuhlinkontinenz als Nebenwirkung einer Bestrahlung des Sphinkters, ab Dosierungen zwischen 30 und 35 Gray beginnen. [113] In unserer Studie zeigte sich bei einer Dosis > 37 Gray auf dem Rektum lediglich 3 Monate nach Bestrahlung ein häufigeres Auftreten von Diarrhoe, als in der „low dose“-Gruppe. Weitere GI-Beschwerden (Stuhlinkontinenz oder Proktitis) schienen von diesem Effekt nicht betroffen. (vgl. Abbildung 59 – 61). Bei Betrachtung der Blase als OAR wurden Nykturie, Pollakisurie sowie Dysurie als Endpunkte untersucht und bezüglich ihrer Ausprägung innerhalb der beiden Dosis-Gruppen verglichen. Es ergab sich ein vermehrtes Auftreten aller drei Nebenwirkungen in der „high dose“-Gruppe (> 35 Gray auf der Blase) nach über 4 Jahren (vgl. Abbildung 62 – 64).

Insgesamt gestaltet sich ein konkreter und klinisch einflussnehmender Vergleich der radiotherapiebedingten Nebenwirkungen schwierig. Trotz bestehender standardisierter Graduierungskonzepte (RTOG, CTCAE) werden oft unterschiedliche Zeitpunkte betrachtet (z.B. „Early“ adverse events < 2 Jahren und „Late“ > 2 Jahren bei Parker et al. versus gängige Definition von Frühkomplikationen innerhalb von 90 Tagen nach RT nach Cox et al.) sowie Ausprägungsgrade zusammengefasst und mit diesen Zeitpunkten vermischt (z.B. „Grade 3-4 urethral stricture within 2 years“). [80] Zusätzlich finden sich in der Literatur oft stark voneinander abweichende Ergebnisse bezüglich auftretender Nebenwirkungen. Beispielsweise verzeichnet Sargos et al. in den aktuellen Ergebnissen der GETUG-AFU 17 Studie einen Anteil von nur 13% an Patienten mit erktiler Dysfunktion nach sRT, wohingegen bei Kneebone et al. sowie in unserer Studie etwa 90% der Patienten unter einen eingeschränkten erktilen Dysfunktion leiden (bei bestehendem Zustand nach Radikaler Prostatektomie und Bestrahlung), vgl. Abbildung 42. [81, 82] In diesem Bereich besteht als weiterhin Standardisierungsbedarf, welche eine Einordnung vergleichbar mit einem „5-Jahres-Überleben“ ermöglichen – zumal das Auftreten von Nebenwirkungen oft eine essenzielle Entscheidungsgrundlage von Patienten und Behandlern vor Einleitung einer Radiotherapie bildet.

## 5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland. [1] Trotz Radikaler Prostatektomie als primäre Behandlungsoption erleiden mehr als ein Drittel der Patienten innerhalb von 10 Jahren ein biochemisches Rezidiv. [29] Mit dem Wiederanstieg des PSA-Werts stehen Behandler vor der Herausforderung die Dynamik der Erkrankung richtig einzuschätzen und einen Kompromiss zwischen optimalem Timing und dem Vermeiden von Übertherapie zu finden. In dieser Situation bietet die Salvage-Radiatio die einzige kurative Behandlungsoption. [32, 33] Dass eine sRT einer möglichst frühen Einleitung bedarf, hat in den letzten Jahren bereits Einzug in die leitliniengerechte Behandlung des PSA-Rezidivs gefunden. Wenige randomisiert-kontrollierte Studien versuchen, klarer definierte Richtlinien und Rahmenbedingungen einer solchen Radiotherapie zur explorieren. [20, 35, 43] Die vorliegende Studie soll einen Beitrag zur realitätsnahen Einordnung der Salvage-Bestrahlung mit neuen radiotherapeutischen intensitäts-modulierten Techniken bieten, in dem sie „real-world“ Daten eines deutschen Maximalversorgers mit modernster Radiotherapieausstattung aufzeigt. Es wird ein Ausblick gegeben welche prognostischen Faktoren sich als potenzielle Einflussgrößen sowohl auf onkologisches Outcome als auch das Nebenwirkungsprofil nach sRT darstellen können.

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden Daten von insgesamt 397 Patienten erhoben, welche zwischen 2011 und 2020 am LMU-Klinikum Salvage-radiotherapiert wurden. Zusätzlich erfolgte ein klinisch aktuelles Follow-Up mittels Kontaktaufnahme zu den Einwohnermeldeämtern und Patientenfragebogen. Es wurde eine Datenbank mit Patienten- und Radiotherapiecharakteristika sowie Informationen zu onkologischem Outcome und Toxizität aufgebaut, welche eine statistische Aufarbeitung der Salvage-Radiotherapie ermöglichte (vgl. 2.0 – Methodik).

Das 5-Jahres-Überleben lag in diesem Patientenkollektiv bei 90,2% mit einem PFS von insgesamt 71,5% nach Salvage-Radiotherapie. Als signifikante Einflussfaktoren auf die Progressionsfreiheit zeigten sich der D'Amico Risikoscore sowie Timing der Radiotherapie (bezogen auf den Prä-RT-PSA). In der aktuellen Literatur wird die Einleitung einer Salvage-Bestrahlung einem adjuvanten Vorgehen vorgezogen. Sie bietet im postoperativen Setting eine gute biochemische Kontrolle bei gleichzeitigem Vermeiden von Übertherapie und potenzieller Toxizität. [80-82] Diese Studie unterstützt die Empfehlung eines möglichst frühen Beginns der Radiotherapie bereits bei niedrigen PSA-Werten nach Radikaler Prostatektomie. Eine Early Salvage- Radiatio (PSA  $\leq$  0,5 ng/ml vor RT) geht hier mit einer signifikant höheren progressionsfreien 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit einher – sowohl biochemisch als auch bei der Entwicklung von Metastasen (vgl. Abbildung 14 und 15). Bezüglich der aktuell diskutierten Eskalation einer Salvage-Bestrahlung hin zu einer Very Early-Radiotherapie (PSA  $\leq$  0,2 ng/ml vor RT) lässt sich lediglich ein signifikanter Vorteil in der biochemischen Kontrolle gegenüber einer esRT darstellen (vgl. Abbildung 18 und 19). Die modernen Radiotherapietechniken wie IMRT oder VMAT gehen in dieser Studie mit keinem signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben gegenüber der konventionellen 3D-Bestrahlung einher. Eine intensitätsmodulierte Bestrahlungstechnik scheint jedoch einen Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil nach Therapie zu haben (vgl. Abbildung 52 – 54).

Die unerwünschten Nebenwirkungen einer Salvage-Radiotherapie nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events des US National Cancer Institutes zeigen sich insgesamt gering ausgeprägt. Nur 1-2% aller Patienten erleiden höhergradige Beschwerden im Rahmen der Radiotherapie ( $> 2^{\circ}$  Symptome, vgl. 3.10.1). Gastrointestinale Beschwerden treten deutlich seltener auf als urogenitale Nebenwirkungen. Vor allem die Häufigkeit einer Pollakisurie, 2° Nykturie und 1° erektilen Dysfunktion wird durch eine sRT gesteigert.

Eine Einleitung der Radiotherapie bei PSA-Werten  $\leq 0,5$  ng/ml (Early Salvage) sowie das Ausbleiben einer Mitbestrahlung der Lymphabflusswege und die Benutzung moderner Bestrahlungstechniken können die Auftretenswahrscheinlichkeit potenzieller urogenitaler Nebenwirkungen positiv beeinflussen (vgl. 4.4).

Die Durchführung einer „optimalen“ Salvage-Radiotherapie bleibt weiterhin eine Herausforderung der Schnittstelle zwischen moderner Radiotherapie und Urologie. Diese Studie bietet unizentrische „real-world“-Daten der sRT der letzten 10 Jahre. Weiterhin besteht eine Notwendigkeit an randomisiert-kontrollierten Studien zu diesem Thema (ergänzend zu RAVES, RADICALS und GETUG-AFU), welche sich mit der Sinnhaftigkeit einer (Very) Early Salvage-Radiotherapie und den modernen Radiotherapietechniken im Salvage-Setting beschäftigen, um Behandlern zukünftig Rahmenbedingungen einer modernen Salvage-Bestrahlung klar definieren und empfehlen zu können.

## English Version of the Conclusion

Prostate cancer is the most common cancerous disease of males in Germany. [1] Despite radical prostatectomy as a primary treatment option more than one third of patients suffer biochemical recurrence within ten years [29]. Concerning the rising PSA-levels practitioners are facing the challenge of assessing the dynamic of the disease correctly and finding a compromise between optimal timing and preventing overtherapy. In this situation salvage-radiotherapy is the only curative therapeutic option. [32, 33] It is common knowledge of the last years that sRT needs to be initiated as early as possible when treating biochemical recurrent prostate cancer. Few current randomised-controlled trials tried to explore more clearly defined guidelines and conditions for this radiotherapy. [20, 35, 43] This present study is supposed to make a contribution to add sRT into a modern context with the latest technical achievements by showing real-world data of a German maximum care hospital. A perspective of potential prognostic factors is given concerning both the oncological outcome as well as post-radiotherapy toxicity data.

In this retrospective trial data of 397 patients was collected which have undergone sRT in between 2011 and 2020 in the LMU-clinic. Additionally a current clinical follow-up is given via contacting the residents registration offices and sending a questionnaire to all selected patients. A database containing patient- and radiotherapy characteristics as well as oncological information and toxicity data was built to make statistic work up possible (cf. 2.0 methods).

The 5-year-survival in this patient collective was 90,2% with a PFS of 71,5% in total after sRT. Significant influencing factors on the PFS were D'Amico risk score as well as timing (pre-RT-PSA). Current studies prefer sRT over adjuvant radiation. It offers good biochemical control in the postoperative and prevents overtherapy with potential toxicity. [80-82] This study supports the recommendation of initiating the sRT as early as possible at low PSA-levels after RP. An early salvage radiation (PSA  $\leq$  0,5 ng/ml pre RT) is associated with significantly higher PFS – biochemical as well as concerning metastatic progress (cf. graphic 14 and 15). Regarding the discussed escalation of early salvage radiotherapy to a very early salvage radiotherapy (PSA  $\leq$  0,2 ng/ml pre RT) there was only shown an advantage in biochemical control (cf. graphic 18 and 19). Modern radiotherapy techniques such as IMRT and VMAT do not go along with significant advantages in PFS compared to 3D-conformal radiation. There might be an influence of the IMRT-technique concerning post-RT toxicity (cf. Graphic 52-54).

Adverse events of sRT following the Common Terminology Criteria for Adverse Events of the US National Cancer Institute were rather minor. Only 1-2% of all patients suffered higher-grade side effects while undergoing radiotherapy ( $> 2^{\circ}$  symptoms, cf. 3.10.1). GI-toxicity is significantly rarer than GU-toxicity. Mostly the appearance of pollakisuria, 2 $^{\circ}$  nocturia as well as 1 $^{\circ}$  erectile dysfunction was increased by sRT. An early implementation of sRT at PSA-levels  $\leq$  0,5 ng/ml (esRT), sparing out lymphatic drainage pathways in radiation as well as using modern radiation techniques can cause reduction of potential GU-toxicity (cf. 4.4).

The implementation of an „optimal“ sRT will probably stay an important challenge of modern radiotherapy and urology. This trial offers unicentric real-world-data of sRT during the last ten years. There is still a need for randomised-controlled-trials concerning this topic (in addition to such as RAVES, RADICALS and GETUG-AFU) which deal with the meaningfulness of (very) early salvage radiotherapy to be able to recommend potential physicians clearly defined framework conditions for sRT.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

<b>PSA</b>	Prostata-spezifisches-Antigen
<b>RP</b>	Radikale Prostatektomie
<b>RT</b>	Radiotherapie
<b>RCT</b>	Randomisierte Kontrollierte Studie
<b>HIFU</b>	High-Intensity Focused Ultrasound
<b>BCR</b>	Biochemisches Rezidiv
<b>aRT</b>	Adjuvante Radiotherapie
<b>sRT</b>	Salvage Radiotherapie
<b>esRT</b>	Early Salvage Radiotherapie
<b>vesRT</b>	Very Early Salvage Radiotherapie
<b>AHT</b>	Antihormonelle Therapie
<b>IMRT</b>	Intensity-Modulated Radiotherapy
<b>IGRT</b>	Image-Guided Radiotherapy
<b>VMAT</b>	Volumetric Modulated Arc Therapy
<b>PSMA</b>	Prostata-spezifisches Membranantigen
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>GU</b>	Urogenital
<b>LAW</b>	Lymphabflusswege
<b>Gy</b>	Gray
<b>OAR</b>	organs at risk
<b>iPSA</b>	Initialer PSA-Wert
<b>UE</b>	Unerwünschte Ereignisse
<b>UICC</b>	Union for International Cancer Control
<b>IUSP</b>	International Society of Urological Pathology
<b>CTCAE</b>	Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>OAR</b>	organs at risk
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>FU</b>	Follow-Up

**ED** Erstdiagnose

**EAU** European Association of Urology

**PSA-DT** PSA-Verdopplungszeit

**MFS** Metastasenfreies Überleben

**PFS** Progressionsfreies Überleben

**BRFS** Biochemical recurrence-free survival

**NRFS** Nodal recurrence-free survival

## 7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Tumorausbreitung nach der TNM-Klassifikation des UICC.....	9
Tabelle 2: T-Status nach der TNM-Klassifikation des UICC .....	10
Tabelle 3: N-Status nach der TNM-Klassifikation des UICC.....	10
Tabelle 4: M-Status nach der TNM-Klassifikation des UICC.....	10
Tabelle 5: Verhältnis Gleason-Grad zu Gleason-Score .....	11
Tabelle 6: D'Amico Risikostratifizierung.....	11
Tabelle 7: CTCAE-Kriterien .....	12
Tabelle 8: Beschreibung unerwünschter Ereignisse.....	12
Tabelle 9: Übersicht präoperativer Patientencharakteristika.....	17
Tabelle 10: Übersicht erhobener Variablen zwischen Radikaler Prostatektomie und Bestrahlungsbeginn.....	18
Tabelle 11: Übersicht der erhobenen Daten im Rahmen der Strahlentherapie .....	19
Tabelle 12: Übersicht der Daten im postoperativen Verlauf .....	22
Tabelle 13: 5-Jahres-PFS abhängig von Gleason-Gruppen und Art des Progresses.....	24
Tabelle 14: Univariate Cox-Regression: Einfluss der Very Early Salvage-Radiatio auf das BRFS.....	35
Tabelle 15: Univariate Cox-Regression: Einfluss der Very Early Salvage-Radiatio auf das MFS.....	36
Tabelle 16: Multivariate Cox-Regression: Einfluss der Very Early Salvage-Radiatio auf das MFS .....	36
Tabelle 17: Kombinierte Kreuztabelle: Zeit zwischen BCR und Beginn RT.....	39
Tabelle 18: Kreuztabelle: Bildgebung vor RT und PFS.....	39
Tabelle 19: Mann-Whitney-U-Test: Verteilung PSA-Werte abhängig von Staging-Bildgebung .....	41
Tabelle 20: Kombinierte Kreuztabelle: Systemtherapie zu RT .....	43
Tabelle 21: Kombinierte Kreuztabelle: Bestrahlung der LAW .....	45
Tabelle 22: Deskriptive Tabelle: Subgruppe "LK-positiv in Bildgebung vor RT" .....	45
Tabelle 23: Kreuztabelle: N-Status in den Bestrahlungsgruppen.....	49
Tabelle 24: Multivariate COX-Regression der relevanten Einflussfaktoren: MFS nach sRT.....	50
Tabelle 25: Multivariate COX-Regression der relevanten Einflussfaktoren: BRFS nach sRT.....	50

Abbildung 1: PSMA-PET/CTs mit Lokalrezidiv .....	6
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve: MFS im gesamten Patientenkollektiv .....	21
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben im Patientenkollektiv.....	21
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve: BRFS und Altersgruppen .....	24
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve: MFS und Gleason-Score.....	25
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve: NRFS und Gleason-Score .....	25
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve: MFS und D'Amico Risikoscore .....	26
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: MFS und N-Status .....	27
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve: BRFS und N-Status .....	27
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve: MFS und R-Status .....	28
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve: BRFS und postoperativer PSA-Status.....	29
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve: MFS und postoperativer PSA-Status.....	29
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve: BRFS und Salvage versus Early Salvage .....	30
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve: MFS/Lokalrezidiv und Salvage versus Early Salvage.....	31
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve: NRFS) und Salvage versus Early Salvage .....	32
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve: Knochenmetastasen und Early Salvage versus Salvage .....	33
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve: BRFS und Early Salvage versus Very Early Salvage .....	34
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve: MFS und Early Salvage versus Very Early Salvage .....	35
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve: BRFS und Zeitspanne zwischen OP und Auftreten eines BCR .....	37
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve: MFS und Zeitspanne zwischen OP und Auftreten eines BCR .....	37
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve: MFS und Zeitspanne zwischen Auftreten eines BCR und RT.....	38
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve: MFS und Bildgebung vor RT.....	40
Abbildung 24: Gruppiertes Boxplot: PSA-Werts vor RT und Pet/CT .....	41
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve: MFS und begleitende Systemtherapie .....	42
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve: MFS und Systemtherapie Subgruppe <b>ohne</b> Bestrahlung LAW ....	43
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve: MFS und Systemtherapie Subgruppe <b>mit</b> Bestrahlung LAW.....	44
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve: MFS und LAW-RT .....	45
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve: MFS und LAW-RT Subgruppe LK-Metastasen.....	46
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve: MFS und LAW-RT Subgruppe pN1-Status.....	47
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve: BRFS und Bestrahlungsart .....	48
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve: MFS und Bestrahlungsart .....	48
Abbildung 36: Balkendiagramm der UE im Zeitverlauf des Follow-Ups: Diarrhoe .....	52
Abbildung 37: Balkendiagramm der UE im Zeitverlauf des Follow-Ups: Nykturie.....	52
Abbildung 38: Balkendiagramm der UE im Zeitverlauf des Follow-Ups: Stuhlinkontinenz .....	53
Abbildung 39: Balkendiagramm der UE im Zeitverlauf des Follow-Ups: Pollakisurie.....	53
Abbildung 40: Balkendiagramm der UE im Zeitverlauf des Follow-Ups: Vermehrter Harndrang .....	54
Abbildung 41: Balkendiagramm der UE im Zeitverlauf des Follow-Ups: Urininkontinenz.....	54
Abbildung 42: Balkendiagramm der UE im Zeitverlauf des Follow-Ups: Proktitis .....	55
Abbildung 43: Balkendiagramm der UE im Zeitverlauf des Follow-Ups: Erektile Dysfunktion .....	55
Abbildung 44: Balkendiagramm der UE im Zeitverlauf des Follow-Ups: Dysurie .....	56
Abbildung 45: Balkendiagramm der UE im Zeitverlauf des Follow-Ups: Strahlendermatitis .....	56
Abbildung 50: Balkendiagramm: Bestrahlungsindikation und Pollakisurie .....	57
Abbildung 51: Balkendiagramm: Bestrahlungsindikation und erektiler Dysfunktion .....	58
Abbildung 52: Balkendiagramm: Bestrahlungsindikation und Dysurie .....	58
Abbildung 53: Balkendiagramm: Bestrahlungsart und Diarrhoe .....	59
Abbildung 54: Balkendiagramm: Bestrahlungsart und Nykturie.....	60
Abbildung 55: Balkendiagramm: Bestrahlungsart und Pollakisurie.....	60
Abbildung 56: Balkendiagramm: LAW-RT und Nykturie .....	61

Abbildung 57: Balkendiagramm: LAW-RT und vermehrter Harndrang.....	62
Abbildung 58: Balkendiagramm: LAW-RT und Dysurie .....	62
Abbildung 59: Balkendiagramm: LAW-RT und erektiler Dysfunktion.....	63
Abbildung 60: Balkendiagramm: Dosis auf Rektum (OAR) und Diarrhoe .....	64
Abbildung 61: Balkendiagramm: Dosis auf Rektum (OAR) und Stuhlinkontinenz .....	64
Abbildung 62: Balkendiagramm: Dosis auf Rektum (OAR) und Proktitis .....	65
Abbildung 63: Balkendiagramm: Dosis auf Blase (OAR) und Nykturie.....	65
Abbildung 64: Balkendiagramm: Dosis auf Blase (OAR) und Pollakisurie .....	66
Abbildung 65: Balkendiagramm: Dosis auf Blase (OAR) und Dysurie .....	66

## 8 Literaturverzeichnis

1. Institut, R.K., Krebs in Deutschland für 2017/2018, 2019. **13**.
2. Smith-Palmer, J., C. Takizawa, and W. Valentine, *Literature review of the burden of prostate cancer in Germany, France, the United Kingdom and Canada*. BMC Urol, 2019. **19**(1): p. 19.
3. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018*. Eur J Cancer, 2018. **103**: p. 356-387.
4. Rohde, V., W. Weidner, and A. Katalinic, *Decrease in prostate cancer incidence and mortality in Germany - effects of opportunistic PSA screening or more?* Urol Int, 2009. **83**(2): p. 134-40.
5. Li, J., et al., *Recent trends in prostate cancer incidence by age, cancer stage, and grade, the United States, 2001-2007*. Prostate Cancer, 2012. **2012**: p. 691380.
6. Winter, A., et al., *Comparison of prostate cancer survival in Germany and the USA: can differences be attributed to differences in stage distributions?* BJU Int, 2017. **119**(4): p. 550-559.
7. Johns, L.E. and R.S. Houlston, *A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk*. BJU Int, 2003. **91**(9): p. 789-94.
8. Haas, G.P., et al., *The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies*. Can J Urol, 2008. **15**(1): p. 3866-71.
9. Nouhi, M., et al., *Long-Term Clinical Outcomes of Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Localized Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Iran J Public Health, 2019. **48**(4): p. 566-578.
10. Hamdy, F.C., et al., *10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(15): p. 1415-1424.
11. Mottet, N., et al., *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. Eur Urol, 2017. **71**(4): p. 618-629.
12. Ip, S., et al., *An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2011(204): p. 1-341.
13. Parker, C., et al., *Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2015. **26 Suppl 5**: p. v69-77.
14. Wallis, C.J.D., et al., *Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. Eur Urol, 2016. **70**(1): p. 21-30.
15. Wilt, T.J., et al., *Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer*. Ann Intern Med, 2008. **148**(6): p. 435-48.
16. Donovan, J.L., et al., *Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(15): p. 1425-1437.
17. Kupelian, P.A., et al., *Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **58**(1): p. 25-33.
18. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1*. 2019.
19. Dearnaley, D.P., et al., *Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2007. **8**(6): p. 475-87.
20. Artibani, W., et al., *Management of Biochemical Recurrence after Primary Curative Treatment for Prostate Cancer: A Review*. Urol Int, 2018. **100**(3): p. 251-262.
21. Thompson, I., et al., *Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update*. J Urol, 2007. **177**(6): p. 2106-31.

22. Nuttall, M., et al., *A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures*. J Urol, 2004. **172**(6 Pt 1): p. 2145-52.
23. Swindle, P., et al., *Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens*. J Urol, 2008. **179**(5 Suppl): p. S47-51.
24. Preston, M.A. and M.L. Blute, *Positive surgical margins after radical prostatectomy: does it matter?* Eur Urol, 2014. **65**(2): p. 314-5.
25. Wilt, T.J., et al., *Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT)*. Eur Urol, 2020.
26. Bill-Axelson, A., et al., *Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up*. N Engl J Med, 2018. **379**(24): p. 2319-2329.
27. Calais, J., et al., *Randomized prospective phase III trial of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT molecular imaging for prostate cancer salvage radiotherapy planning [PSMA-SRT]*. BMC Cancer, 2019. **19**(1): p. 18.
28. Han, M., et al., *Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer*. J Urol, 2003. **169**(2): p. 517-23.
29. Pisansky, T.M., et al., *Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Prostatectomy: ASTRO/AUA Guideline Amendment 2018-2019*. J Urol, 2019. **202**(3): p. 533-538.
30. Lange, P.H., et al., *The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy*. J Urol, 1989. **141**(4): p. 873-9.
31. Patel, A., et al., *Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen*. J Urol, 1997. **158**(4): p. 1441-5.
32. Cornford, P., et al., *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer*. Eur Urol, 2017. **71**(4): p. 630-642.
33. Rans, K., et al., *Salvage Radiotherapy for Prostate Cancer*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2020. **32**(3): p. 156-162.
34. Schmidt-Hegemann, N.S., et al., *Outcome after PSMA PET/CT based salvage radiotherapy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: a bi-institutional retrospective analysis*. J Nucl Med, 2018.
35. King, C.R., *The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **84**(1): p. 104-11.
36. Ohri, N., et al., *Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling*. Eur J Cancer, 2012. **48**(6): p. 837-44.
37. Trock, B.J., et al., *Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy*. Jama, 2008. **299**(23): p. 2760-9.
38. Cotter, S.E., et al., *Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death*. Cancer, 2011. **117**(17): p. 3925-32.
39. Wiegel, T., et al., *Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **73**(4): p. 1009-16.
40. Gandaglia, G., et al., *Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Radical Prostatectomy in Prostate Cancer Patients*. Eur Urol, 2017. **72**(5): p. 689-709.
41. Fossati, N., et al., *Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3N0 Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Series*. Eur Urol, 2017. **71**(6): p. 886-893.

42. Hermann, R.M. and H. Christiansen, *[Long-term results of adjuvant versus early salvage radiation therapy in pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy]*. Strahlenther Onkol, 2018. **194**(2): p. 181-184.
43. Vale, C.L., et al., *Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data*. Lancet, 2020. **396**(10260): p. 1422-1431.
44. Tilki, D., et al., *Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy After Radical Prostatectomy for pN1 Prostate Cancer and the Risk of Death*. J Clin Oncol, 2022. **40**(20): p. 2186-2192.
45. Yu, T., et al., *The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures*. PLoS One, 2016. **11**(5): p. e0154499.
46. Podder, T., et al., *Advances in Radiotherapy for Prostate Cancer Treatment*. Prostate Cancer, 2016. **2016**: p. 3079684.
47. Fischer-Valuck, B.W., Y.J. Rao, and J.M. Michalski, *Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer*. Transl Androl Urol, 2018. **7**(3): p. 297-307.
48. Viani, G., A.C. Hamamura, and A.C. Faustino, *Intensity modulated radiotherapy (IMRT) or conformational radiotherapy (3D-CRT) with conventional fractionation for prostate cancer: Is there any clinical difference?* Int Braz J Urol, 2019. **45**(6): p. 1105-1112.
49. Ghadjar, P., et al., *Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10*. J Clin Oncol, 2015. **33**(35): p. 4158-66.
50. Jani, A.B., et al., *Comparison of late gastrointestinal and genitourinary toxicity of prostate cancer patients undergoing intensity-modulated versus conventional radiotherapy using localized fields*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2007. **10**(1): p. 82-6.
51. Sheets, N.C., et al., *Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer*. Jama, 2012. **307**(15): p. 1611-20.
52. Schaefer, C., et al., *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*. Radiat Oncol, 2020. **15**(1): p. 27.
53. Zelefsky, M.J., et al., *Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **84**(1): p. 125-9.
54. Wortel, R.C., et al., *Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. **95**(2): p. 680-9.
55. Frenzel, T., et al., *The impact of [(68)Ga]PSMA I&T PET/CT on radiotherapy planning in patients with prostate cancer*. Strahlenther Onkol, 2018. **194**(7): p. 646-654.
56. Sweat, S.D., et al., *Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases*. Urology, 1998. **52**(4): p. 637-40.
57. Schmidt-Hegemann, N.S., et al., *Detection level and pattern of positive lesions using PSMA PET/CT for staging prior to radiation therapy*. Radiat Oncol, 2017. **12**(1): p. 176.
58. Farolfi, A., et al., *(68)Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. **46**(1): p. 11-19.
59. Ilhan, H., C. la Fougère, and B.J. Krause, *[PSMA-based theranostics for prostate cancer : From imaging to treatment]*. Urologe A, 2020. **59**(5): p. 617-625.
60. Viani, G.A., E.J. Stefano, and S.L. Afonso, *Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(5): p. 1405-18.

61. Peeters, S.T., et al., *Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy*. J Clin Oncol, 2006. **24**(13): p. 1990-6.
62. Hoffman, K.E., et al., *Randomized Trial of Hypofractionated, Dose-Escalated, Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) Versus Conventionally Fractionated IMRT for Localized Prostate Cancer*. J Clin Oncol, 2018. **36**(29): p. 2943-2949.
63. King, C.R. and D.S. Kapp, *Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **71**(2): p. 346-50.
64. Ghadjar, P., et al., *Dose-intensified Versus Conventional-dose Salvage Radiotherapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: The SAKK 09/10 Randomized Phase 3 Trial*. Eur Urol, 2021. **80**(3): p. 306-315.
65. Ost, P., et al., *High-dose salvage intensity-modulated radiotherapy with or without androgen deprivation after radical prostatectomy for rising or persisting prostate-specific antigen: 5-year results*. Eur Urol, 2011. **60**(4): p. 842-9.
66. Pollack, A., et al., *The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SUPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial*. Lancet, 2022. **399**(10338): p. 1886-1901.
67. Bertero, L., et al., *Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why?* Virchows Arch, 2018. **472**(4): p. 519-531.
68. (UICC), T.U.f.I.C.C., *TNM classification of Malignant Tumors*. 2017, Wittekind, C., M. Klimpfinger, and LH. Sabin.
69. Epstein, J.I., et al., *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System*. Am J Surg Pathol, 2016. **40**(2): p. 244-52.
70. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. Jama, 1998. **280**(11): p. 969-74.
71. Institute, N.C., *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. 2010.
72. Tendulkar, R.D., et al., *Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy*. J Clin Oncol, 2016. **34**(30): p. 3648-3654.
73. Van den Broeck, T., et al., *Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review*. Eur Urol, 2019. **75**(6): p. 967-987.
74. Umezawa, R., et al., *Impact of pathological tumor stage for salvage radiotherapy after radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen < 1.0 ng/ml*. Radiat Oncol, 2011. **6**: p. 150.
75. Bartkowiak, D., et al., *The impact of prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy on the efficacy of salvage radiotherapy in patients with primary N0 prostate cancer*. BJU Int, 2019. **124**(5): p. 785-791.
76. Wiegel, T., et al., *Prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy as a predictive factor of clinical relapse-free survival and overall survival: 10-year data of the ARO 96-02 trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. **91**(2): p. 288-94.
77. Stephenson, A.J., et al., *Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy*. J Clin Oncol, 2007. **25**(15): p. 2035-41.
78. Thompson, I.M., et al., *Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial*. J Urol, 2009. **181**(3): p. 956-62.
79. Swanson, G.P., et al., *The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation: data from Southwest Oncology Group 8794*. J Urol, 2008. **180**(6): p. 2453-7; discussion 2458.

80. Parker, C.C., et al., *Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial*. Lancet, 2020. **396**(10260): p. 1413-1421.
81. Kneebone, A., et al., *Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial*. Lancet Oncol, 2020. **21**(10): p. 1331-1340.
82. Sargos, P., et al., *Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2020. **21**(10): p. 1341-1352.
83. Bottke, D., et al., *Effect of early salvage radiotherapy at PSA < 0.5 ng/ml and impact of post-SRT PSA nadir in post-prostatectomy recurrent prostate cancer*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2019. **22**(2): p. 344-349.
84. Abugharib, A., et al., *Very Early Salvage Radiotherapy Improves Distant Metastasis-Free Survival*. J Urol, 2017. **197**(3 Pt 1): p. 662-668.
85. Briganti, A., et al., *Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis*. Eur Urol, 2012. **62**(3): p. 472-87.
86. Bartkowiak, D., et al., *Lead-time bias does not falsify the efficacy of early salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer*. Radiother Oncol, 2021. **154**: p. 255-259.
87. Kishan, A.U., et al., *Optimizing the Timing of Salvage Postprostatectomy Radiotherapy and the Use of Concurrent Hormonal Therapy for Prostate Cancer*. Eur Urol Oncol, 2018. **1**(1): p. 3-18.
88. Zattoni, F., et al., *Radiation Therapy After Radical Prostatectomy: What Has Changed Over Time?* Front Surg, 2021. **8**: p. 691473.
89. van Stam, M.A., et al., *The Effect of Salvage Radiotherapy and its Timing on the Health-related Quality of Life of Prostate Cancer Patients*. Eur Urol, 2016. **70**(5): p. 751-757.
90. Morgan, T.M., et al., *Variation in the use of postoperative radiotherapy among high-risk patients following radical prostatectomy*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2016. **19**(2): p. 216-21.
91. Zaffuto, E., et al., *Early Postoperative Radiotherapy is Associated with Worse Functional Outcomes in Patients with Prostate Cancer*. J Urol, 2017. **197**(3 Pt 1): p. 669-675.
92. Zelefsky, M.J., et al., *Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **41**(3): p. 491-500.
93. Zelefsky, M.J., et al., *Long-term outcome following three-dimensional conformal/intensity-modulated external-beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer*. Eur Urol, 2008. **53**(6): p. 1172-9.
94. Damast, S., S. Wolden, and N. Lee, *Marginal recurrences after selective targeting with intensity-modulated radiotherapy for oral tongue cancer*. Head Neck, 2012. **34**(6): p. 900-6.
95. Ruben, J.D., et al., *The effect of intensity-modulated radiotherapy on radiation-induced second malignancies*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(5): p. 1530-6.
96. Kupelian, P.A., et al., *Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **53**(4): p. 904-12.
97. Vora, S.A., et al., *Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(4): p. 1053-8.
98. Dolezel, M., et al., *Comparing morbidity and cancer control after 3D-conformal (70/74 Gy) and intensity modulated radiotherapy (78/82 Gy) for prostate cancer*. Strahlenther Onkol, 2015. **191**(4): p. 338-46.
99. Wiegel, T., et al., *Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial*. Eur Urol, 2014. **66**(2): p. 243-50.

100. Flores-Balcázar, C.H., et al., *Transitioning from conformal radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy after radical prostatectomy: Clinical benefit, oncologic outcomes and incidence of gastrointestinal and urinary toxicities*. Rep Pract Oncol Radiother, 2020. **25**(4): p. 568-573.
101. Goenka, A., et al., *Improved toxicity profile following high-dose postprostatectomy salvage radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy*. Eur Urol, 2011. **60**(6): p. 1142-8.
102. Coughlin, S.S., *Recall bias in epidemiologic studies*. J Clin Epidemiol, 1990. **43**(1): p. 87-91.
103. Wynder, E.L., *Investigator bias and interviewer bias: the problem of reporting systematic error in epidemiology*. J Clin Epidemiol, 1994. **47**(8): p. 825-7.
104. Cox, J.D., J. Stetz, and T.F. Pajak, *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **31**(5): p. 1341-6.
105. Sandler, K.A., et al., *Content Validity of Anatomic Site-Specific Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) Item Sets for Assessment of Acute Symptomatic Toxicities in Radiation Oncology*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018. **102**(1): p. 44-52.
106. Westhofen, T., et al., *Timing of Radiotherapy after Radical Prostatectomy: Effects on Health-Related Quality of Life*. J Urol, 2021. **206**(5): p. 1192-1203.
107. Vaarkamp, J., et al., *A comparison of conformal and intensity modulated treatment planning techniques for early prostate cancer*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2009. **53**(3): p. 310-7.
108. Hardcastle, N., et al., *Rectal dose reduction with IMRT for prostate radiotherapy*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2010. **54**(3): p. 235-48.
109. Zelefsky, M.J., et al., *Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(4): p. 1124-9.
110. Jani, A.B., J. Gratzle, and D. Correa, *Influence of intensity-modulated radiotherapy on acute genitourinary and gastrointestinal toxicity in the treatment of localized prostate cancer*. Technol Cancer Res Treat, 2007. **6**(1): p. 11-5.
111. Sveistrup, J., et al., *Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance*. Radiat Oncol, 2014. **9**: p. 44.
112. Swanson, G.P. and S. Stathakis, *Rectal dose constraints for intensity modulated radiation therapy of the prostate*. Am J Clin Oncol, 2011. **34**(2): p. 188-95.
113. al-Abany, M., et al., *Toward a definition of a threshold for harmless doses to the anal-sphincter region and the rectum*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **61**(4): p. 1035-44.

## 9 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei jenen bedanken, die mir diese Dissertation ermöglicht haben: Herrn Professor Dr. med. Claus Belka als Doktorvater und Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie sowie Herrn Professor Dr. med. Dipl. Phys. Karim-Maximilian Niyazi als zweites Mitglied der Betreuungskommission und stellvertretende Klinikleitung.

Ein großer Dank gilt an dieser Stelle auch Herrn PD Dr. med. Minglun Li, welcher als mein Betreuer und Leiter der „Uro-Forschungsgruppe“ stets ein offenes Ohr und aufbauende Worte parat hatte. Besonderer Dank geht hier auch an meinen „fachfremden“ urologischen Betreuer Herrn Professor Dr. med. Alexander Buchner – Sie waren mir eine unheimlich große Stütze sowohl in allen statistischen als auch menschlichen Belangen und haben mit Ihrer stets sehr persönlichen und motivierenden Art einen großen Teil zu dieser Dissertation beigetragen. Des Weiteren möchte ich auch Herrn Dr. med. Christian Trapp danken, welcher mir über die Jahre als direkter Betreuer tatkräftig zur Seite gestanden hat – Deine strebsame und zugleich beruhigende Art hat mich immer motiviert; du bist ein Vorbild für mich! An dieser Stelle danke ich auch meinen Mitdoktoranden, welche unermüdlich zu der anfänglichen Datensammlung beigetragen haben.

Danke an Dr. med. sci. Justus König, welcher all meine Sorgen aufgefangen hat und mich durch die finale Phase des Studiums begleitet hat – ohne Dich hätte ich so manches Mal vermutlich nicht die Motivation gefunden, an dieser Arbeit zu feilen. Zu guter Letzt möchte ich meiner gesamten Familie danken, insbesondere meinen Eltern Marion und Herrmann Buchwieser, die es mir ermöglicht haben, Medizin studieren zu können. Ihr seid meine größte Stütze und ich bin Euch unendlich dankbar!

## 10 Lebenslauf

### ÄRZTLICHE TÄTIGKEIT

Seit 05/2023      Assistenzärztin der Inneren Medizin

### SCHULBILDUNG UND STUDIUM

10/2016 - 12/2022    Studium der Humanmedizin, LMU München

09/2018              Erstes Staatsexamen

10/2021              Zweites Staatsexamen

12/2022              Drittes Staatsexamen

Seit 10/2019              Promotion, Klinik- und Poliklinik für Strahlentherapie

und Radioonkologie (Klinikum Großhadern)

Promotionsstipendium der LMU München

## 11 Anhang

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,  
Marchioninistr. 15, 81377 München

An das Einwohnermeldeamt  
Adresse  
PLZ Ort

**Leitung / Direktor**  
Prof. Dr. med. Claus Belka

### **Gebührenfrei (Amtshilfe)**

#### **Datum**

**Patient:**

**Geburtsdatum:**

**Zuletzt wohnhaft:**

Sehr geehrte Damen und Herren,

leider ist uns mittlerweile der weitere Verlauf und der Aufenthaltsort des o.g.  
Patienten nicht bekannt.

Um unserer gesetzlichen Verpflichtung zur strahlentherapeutischen Nachsorge gemäß § 7.3.3  
Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin nachkommen zu können, bitten wir Sie daher, **auf dem Wege  
der Amtshilfe**, den beiliegenden Erhebungsbogen mit den entsprechenden Angaben **bis spätestens  
24.07.2020** zurückzusenden.

Für Ihre Hilfe bedanken wir uns herzlich im Voraus.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Christian Schaefer

Sophia Buchwieser

Herr Dr. Christian Schaefer, z. Hd. Frau Sophia  
Buchwieser  
Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie (U3)  
Klinikum der Universität München (LMU)  
Marchioninistr. 15  
81377 München

**Datum**

**Patient:**

**Geburtsdatum:**

**Hat der Patient durch Heirat den Namen gewechselt?**

**Wenn ja, wie lautet der neue Name?**

**Patient lebt**

Straße, Hausnr.: \_\_\_\_\_

PLZ, Ort: \_\_\_\_\_

**Patient verstorben**

**Sterbedatum:** \_\_\_\_\_

Vielen Dank.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Christian Schaefer

Sophia Buchwieser

Herr Vorname Nachname  
Adresse  
PLZ Ort

**Datum**

Sehr geehrter Herr Nachname,

im Rahmen Ihrer Prostatakrebsbehandlung waren/sind Sie Patient der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Großhadern. Wir möchten Ihnen herzlich für Ihr Vertrauen danken und hoffen, dass Sie mit unserer Betreuung zufrieden waren/sind. **Um die Qualität unserer Behandlung auch weiterhin an den Stand aktuellster Prostatakrebsforschung anpassen zu können, benötigen wir Ihre Hilfe!**

Im Rahmen der gesetzlichen Verpflichtung zur strahlentherapeutischen Nachsorge gemäß § 7.3.3 Richtlinie Strahlenschutz, bitten wir Sie daher, **den beiliegenden Fragebogen mit den entsprechenden Angaben bis spätestens xx zurückzusenden.**

**Durch Ihre Mithilfe leisten Sie einen wertvollen Beitrag zur Forschung und Therapie des Prostatakrebses.**

Für Ihre Hilfe bedanken wir uns herzlich im Voraus!

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Christian Schaefer

Sophia Buchwieser

Herr Dr. Christian Schaefer, z. Hd. Frau Buchwieser  
Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie (U3)  
Klinikum der Universität München (LMU)  
Marchioninistr. 15  
81377 München

Leitung / Direktor  
Prof. Dr. med. Claus Belka

Bitte füllen Sie den folgenden Fragebogen nach bestem Gewissen aus, um einen Teil zur Forschung des Prostatakrebses und seiner Behandlung beizutragen. Alle Fragen beziehen sich auf mögliche Beschwerden innerhalb des letzten halben Jahres. Herzlichen Dank für Ihre Mithilfe!

<b>Name</b>					
<b>Geburtsdatum</b>					
<b>E-Mail</b>					
<b>Telefon</b>					
	<b>Nein</b>	<b>Weniger als 4x häufiger pro Tag</b>	<b>4-6x häufiger pro Tag</b>	<b>Mehr als 6x häufiger pro Tag</b>	<b>Es wurde ein Krankenhausaufenthalt notwendig</b>
Ich hatte in letzter Zeit mit <b>Durchfall</b> zu kämpfen.					
	<b>Nein</b>	<b>Ja (kein Behandlungsbedarf)</b>	<b>Ja (Behandlungs- bedarf)</b>		
Ich muss <b>häufig Wasser lassen</b> , allerdings nur in <b>kleinen Portionen</b> .					
	<b>Nein</b>	<b>Gelegentlicher Gebrauch von Windeln</b>	<b>Täglicher Gebrauch von Windeln</b>	<b>Operation empfohlen</b>	<b>Es wurde ein Krankenhausaufenthalt notwendig</b>
Ich hatte Probleme, <b>den Stuhlgang zu kontrollieren</b> .					
	<b>Nein</b>	<b>Gelegentlich (z.B. beim Husten oder Springen)</b>	<b>Spontan (Gebrauch von Vorlagen)</b>	<b>Es wurde eine Behandlung notwendig</b>	
Ich leide unter <b>ungewolltem Urinverlust</b> .					

	Nein	Milde Beschwerden	Blut im Stuhl vorhanden	Schwere Symptome mit starker Einschränkung	Es wurde ein Krankhausaufenthalt notwendig
Ich hatte <b>Schmerzen beim Stuhlgang.</b>					
	Nein	<b>Beschwerden vorhanden</b>	<b>Mäßiger Schmerz</b>	<b>Starker Schmerz</b>	
Ich leide unter <b>vermehrtem Harndrang.</b>					
	Nein	<b>Ja, aber ich nehme keine Medikamente dagegen ein</b>	<b>Ja, ich nehme hierfür Medikamente ein (hilfreich)</b>	<b>Ja. Die Medikation bringt leider keine Besserung</b>	
Ich habe Probleme, <b>eine Erektion zu bekommen.</b>					
	Nein	<b>Gelegentlich</b>	<b>Regelmäßig (2-4x pro Nacht)</b>		
<b>Nachts</b> muss ich aufstehen, <b>um Wasser zu lassen.</b>					
	Nein	<b>Mild</b>	<b>Behandlung erforderlich (zuhause durchführbar)</b>	<b>Behandlung im Krankenhaus notwendig</b>	
Ich leide unter <b>Hautreizungen im ehemaligen Bestrahlungsfeld.</b>					
	Nein	<b>Ja, allerdings macht mir das keine Beschwerden</b>	<b>Milde Beschwerden</b>	<b>Eine Behandlung wurde erforderlich</b>	<b>Es wurde ein Krankhausaufenthalt erforderlich</b>
<b>Es fällt mir schwer, die Blase (vollständig) zu entleeren.</b>					
Ich musste mich <b>nach Beendigung der Strahlentherapie einer weiteren Therapie zur Behandlung meines Prostatakrebses unterziehen</b> (z.B. Antihormonelle Therapie, Chemotherapie, OP, weitere Bestrahlung): Falls ja, <b>welche Behandlung</b> wurde notwendig?					

Es ist eine **Bildgebung innerhalb des letzten halben Jahres** erfolgt (z.B. CT, MRT, Skelettszinografie). Falls ja, welche Bildgebung wurde gemacht und welches Ergebnis ist Ihnen bekannt? (Streuung in Form von Metastasen beispielsweise in Lymphknoten oder Knochen?)

---

Der **zuletzt gemessene PSA-Wert** war (mit Datum, wenn möglich):

---

Bitte senden Sie uns den **ausgefüllten Fragebogen bis zum oben genannten Datum zurück!** Anbei finden Sie ein **vorfrankiertes Briefkuvert**, sodass **selbstverständlich keine Portokosten** auf Sie zukommen. Der Fragebogen **ist bereits korrekt an uns adressiert**. Ebenso können Sie uns den Fragebogen **per Fax** [REDACTED] oder **per E-Mail** [REDACTED] zukommen lassen.

—  
Vielen Dank.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Christian Schaefer

Sophia Buchwieser



Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



**Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation  
mit der elektronischen Fassung**

Buchwieser, Sophia Luisa

---

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Salvage-Bestrahlung nach Radikaler Prostatektomie: Effektivität und Nebenwirkungen der modernen Radiotherapie**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Rosenheim, den 24.12.2024

Sophia Luisa Buchwieser

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Sophia Luisa Buchwieser



Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



### **Eidesstattliche Versicherung**

Buchwieser, Sophia Luisa

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Salvage-Bestrahlung nach Radikaler Prostatektomie: Effektivität und Nebenwirkungen der modernen Radiotherapie**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Rosenheim, den 24.12.2024

Sophia Luisa Buchwieser

---

Ort, Datum

Unterschrift Sophia Luisa Buchwieser