

Aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife und Strahlentherapie –
Uniklinik Köln
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. Emmanouil Fokas

Ablative Bestrahlung von Metastasen beim oligometastasierten Prostatakarzinom

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Tim Peschina
aus Freiburg im Breisgau

promoviert am 21. Mai 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. C. Baues

2. Gutachter: Professor Dr. med. D. Pfister

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr. Univ.-Prof. Dr. med. Dr. Fokas

Herr Prof. Dr. med. Baues

Frau Prof. Dr. med. Marnitz

Herr Priv.-Doz. Dr. med. Rosenbrock

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde mir von der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie durch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Rosenbrock zur Verfügung gestellt. Die patientenbezogenen Daten wurden von mir gesichtet, anhand festgelegter Kriterien ausgewählt und tabellarisch pseudonymisiert aufgeführt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Rosenbrock mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (Version 24).

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 19.01.2025

Unterschrift:

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich insbesondere Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. Fokas, Direktor der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Universitätsklinik Köln, für seine wertvolle Förderung und die Unterstützung meines Promotionsprojektes danken.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Baues und Frau Prof. Dr. med. Marnitz für die hilfreichen, fachlichen Anregungen.

Besonders möchte ich auch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Rosenbrock meinen Dank für seine Expertise, für die Einführung in das Thema, sowie für die stets konstruktive Begleitung und fachliche Beratung bei der Erarbeitung der Dissertation aussprechen.

Meine Familie und meine Freunde haben meinen herzlichen Dank für ihre beständige Unterstützung und Geduld.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	12
2.1 PCA: Epidemiologie	12
2.2 PCA: Krankheitsbild und Verlauf	13
2.2.1. Ursachen und Risikofaktoren	13
2.2.2. Pathogenese	14
2.2.3. Krankheitsverlauf	14
2.2.4. Oligometastasiertes PCA	14
2.2.5. Lebenserwartung	16
2.2.6. Lebensqualität	16
2.3 Diagnostik	17
2.3.1. Klinisches Staging: TNM-Klassifikation/UICC-Stadien	17
2.3.2. UICC-Stadien	17
2.3.3. Risikostratifizierung nach D'Amico	17
2.3.4. Biopsie	18
2.3.5. Gleason Score	18
2.3.6. PSA	19
2.3.7. Ausbreitungs-, Metastasen- und Rezidivdiagnostik	19
2.4 Therapie metastasiertes PCA	20
2.4.1. Systemtherapien	20
2.4.2. Docetaxel	20
2.4.3. Olaparib	21
2.4.4. Immuntherapien	21
2.4.5. Bestrahlung	22
2.4.6. Bestrahlungstechniken	22
2.4.7. SBRT Vorgehensweise	23
2.5 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	26
3. MATERIAL UND METHODEN	27
3.1 Patientendaten	27

3.2	Patienteneingabe	27
3.3	Erfasste Variablen	27
3.4	Datenmanagement	28
3.5	Statistische Auswertung	28
4.	ERGEBNISSE	30
4.1	Gesamtkollektiv	30
4.2	Unterteilung nach GS	31
4.3	Unterteilung nach Metastasen-Ursprung	33
4.4	Unterteilung nach Anzahl ossärer Metastasen	34
4.5	Unterteilung nach Anzahl der Lymphknotenmetastasen	36
5.	DISKUSSION	37
5.1	Arbeitshypothese 1	37
5.2	Arbeitshypothese 2	38
5.3	Arbeitshypothese 3	39
5.4	Arbeitshypothese 4	40
5.4.1.	Anzahl ossärer Metastasen	40
5.4.2.	Anzahl Lymphknotenmetastasen	40
5.4.3.	Anzahl der Metastasen	40
5.5	Abschließende Betrachtung	42
6.	LITERATURVERZEICHNIS	44
7.	ANHANG	50
7.1	Abbildungsverzeichnis	50
7.2	Tabellenverzeichnis	50

Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgendeprivationstherapie
Bcl-2	B-Zell-Lymphom 2
BED	biologisch effektive Dosis
BRCA1	Brustkrebsgen 1
BRCA2	Brustkrebsgen 2
CT	Computertomographie
DRU	digital-rektale Untersuchung
Gn	Gonadotropin
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GS	Gleason-Score
HRD	high-risk disease
HRR	homologe Rekombinationsreparatur
HVD	high-volume disease
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
ISUP	International Society of Urological Pathology
LCR	lokale Kontrollraten
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
LRD	low-risk disease
LVD	low-volume disease
MDT	Metastasen-gerichtete Therapie
MRT	Magnetresonanztomographie
mpMRT	multiparametrische MRT
OMD	oligometastasierte Erkrankung
PARP	Poly-Adenosindiphosphat-ribose-Polymerase
PCA	Prostatakarzinom
PD-1	Programmed Cell Death Protein
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PSA	Prostata-spezifisches Antigen

PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
RT	Radiotherapie
SBRT	stereotaktische Bestrahlung
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
UICC	Union internationale contre le cancer
VMAT	volumetrisch modulierte Rotationsbestrahlung

1. Zusammenfassung

Einleitung

Die oligometastasierte Erkrankung (OMD) beim Prostatakarzinom (PCA) wurde in den letzten Jahren immer differenzierter behandelt und die Frage nach dem Nutzen der lokalen Metastasen-gerichteten Therapie (MDT) in der oligometastasierten Situation rückte zunehmend in den Fokus. Wissenschaftliche Untersuchungen deuten darauf hin, dass die ablative Bestrahlung bis zu 5 metastasierter Läsionen einen lokal kurativen Effekt haben kann und darüber hinaus auch positive systemische Effekte nachweisbar sind. In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine monozentrische retrospektive Analyse mit der Zielsetzung den onkologischen Effekt der hochdosierten Metastasen-gerichteten Strahlentherapie bei Patienten mit oligometastasiertem PCA zu prüfen.

Material und Methoden

In der retrospektiven Studie wurden alle Patienten mit metastasiertem PCA analysiert, die in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife und Strahlentherapie der Uniklinik Köln im Zeitraum von 01.01.2016 bis 30.12.2020 bestrahlt wurden. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit bis zu 5 Lymphknotenmetastasen und/oder bis zu 5 Knochenmetastasen. Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 52 Patienten und die relevanten Patientendaten wurden aus den Arztbriefen, klinischen Verläufen, Laborbefunden und Befunden aus den bildgebenden Verfahren (Röntgen, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-CT) entnommen. Aus den erfassten Daten wurde anschließend das progressionsfreie Überleben (PFS) nach der strahlentherapeutischen Metastasen-Behandlung errechnet. Die Patienten wurden gemäß ihres Gleason-Scores (GS), des Metastasen-Ursprungs und der Metastasen-Zahl in mehrere Gruppen eingeteilt. Das PFS der Patienten wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und mit dem Log-Rank-Test verglichen.

Ergebnisse

Von 52 Patienten verzeichneten 26 einen Progress. 26 wurden als zensiert gewertet, da bei ihnen zum Zeitpunkt der Datenerhebung kein Progress feststellbar war. Das mediane PFS lag bei 20 Monaten mit einem 95 %-Konfidenzintervall (KI) von 16,35 bis 23,65 und einem Standardfehler von 1,86. Das mediane PFS der Patienten mit einem $GS < 7b$ lag bei 20 Monaten (95 %-KI: 0 - 45,37; Standardfehler: 12,94) und bei 20 Monaten für Patienten mit einem $GS \geq 7b$ (95 %-KI: 15,9 - 24,09; Standardfehler 2,09). Der Log-Rank-Test ergab einen Wert von 0,51 und zeigte somit keine Signifikanz. Das mediane PFS bei Lymphknoten- und ossären Metastasen lag bei 15 Monaten sowie bei 21 Monaten im Falle von alleinigen Lymphknotenmetastasen (95 %-KI: 13,85 - 28,15; Standardfehler: 3,65). Für Patienten mit

ossären Metastasen bestand ein Median von 20 Monaten (95 %-KI: 14,53 - 25,47; Standardfehler: 2,79). Im Log-Rank-Test ergab sich der Wert 0,46 und somit lag kein signifikanter Unterschied vor. Das mediane PFS der Patienten mit einer ossären Metastase lag bei 20 (95 %-KI: 15,43 - 24,57; Standardfehler: 2,33), bei Patienten mit 2 ossären Metastasen bei 15 (95 %-KI: 0 - 36,56; Standardfehler: 11,0), der Patient mit 3 ossären Metastasen hatte ein PFS von 21 Monaten. Im Log-Rank-Test ergab sich ein Wert von 0,96 und somit kein signifikanter Unterschied. Von insgesamt 20 Patienten hatten 14 Patienten eine Lymphknotenmetastase. 8 dieser Patienten verzeichneten einen Progress; 6 (42,9 %) wurden als zensiert gewertet. 5 Patienten hatten 2 Lymphknotenmetastasen, wovon 2 Patienten einen Progress zeigten und 3 (60 %) als zensiert gewertet wurden. Ein Patient hatte 3 Lymphknotenmetastasen und war bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung ohne Progress. In der Gesamtzahl ergaben sich somit 20 Patienten, von denen 10 einen Progress verzeichneten und 10 (50 %) als zensiert gewertet wurden. In den Überlebensfunktionen ergab sich ein Wert von 0,95 und somit kein signifikanter Unterschied.

Diskussion

In der Gesamtbetrachtung sprechen die Ergebnisse dafür, dass die ablative Metastasen-Bestrahlung einen positiven Einfluss auf das PFS hat. Bei der Unterteilung der Patienten anhand ihres GS deuten die genannten Ergebnisse darauf hin, dass die ablative Bestrahlung der Metastasen sowohl bei niedrigem als auch bei höherem GS eine sinnvolle Therapie darstellen könnte. Des Weiteren kann man schlussfolgern, dass sich der GS bei der ablativen Bestrahlung von Oligometastasen nicht als prädiktiver Faktor eignet. Unterteilt nach Metastasen-Ursprung unterscheidet sich das PFS nicht signifikant. Eine ablative Bestrahlung ossärer Metastasen scheint sich als ähnlich wirksam zu erweisen, wie die Bestrahlung von Lymphknotenmetastasen. Dies deutet darauf hin, dass die ablative Bestrahlung sowohl bei Lymphknoten- als auch Knochenmetastasen sinnvoll sein könnte. So ist die gezielte Bestrahlung detektierter Knochenmetastasen als eine relevante Therapieoption zu betrachten. Das PFS der Patienten unterscheidet sich nicht signifikant nach der Anzahl ossärer Metastasen. Dies gibt Anlass zu der Annahme, dass die Behandlung ossärer Metastasen bei einer geringen Anzahl von 1 bis 3 Metastasen sinnvoll ist. Ebenso unterscheidet sich das PFS nicht signifikant nach der Anzahl der Lymphknotenmetastasen. Somit zeigt sich, dass die ablative Bestrahlung von Lymphknotenmetastasen bei einer Anzahl von 1, 2 oder 3 Metastasen durchaus wirksam sein kann. Insgesamt geben die Ergebnisse der nach Metastasen-Zahl unterteilten Gruppen Anlass zu der Annahme, dass die ablative Bestrahlung von Metastasen in einem bestimmten Bereich von geringer Metastasen-Zahl sinnvoll sein könnte. Zusammenfassend ist diese Arbeit ein Hinweis auf die Wirksamkeit der ablativen Bestrahlung von Metastasen beim oligometastasierten PCA. Sie kann darüber hinaus dabei

helfen, die Anwendung in Zukunft differenzierter zu gestalten und die Planung einer individuellen Therapie der Patienten zu erleichtern.

2. Einleitung

Während beim lokalisierten Tumorstadium des PCA die lokale Therapie schon seit Beginn des 20. Jahrhunderts aus einem chirurgischen Eingriff oder einer Radiotherapie (RT) bestand, stand auch beim oligometastasierten PCA eine systemische Therapie im Vordergrund.¹⁻⁵ In den letzten Jahren wurde die OMD nicht nur beim PCA immer differenzierter behandelt und von der fortgeschrittenen Organmetastasierung abgegrenzt. Daraus ergaben sich neue klinische Fragestellungen, wie die Frage nach dem Benefit der Behandlung des Primarius und die Rolle der lokalen Therapie von Metastasen in der oligometastasierten Situation. Die Stampede-Studie untersuchte, ob Patienten mit oligometastasiertem PCA von der lokalen Therapie der Prostata selbst profitieren und konnte einen onkologischen Benefit bei vertretbarer Gesamttoxizität belegen.⁶ Wissenschaftliche Untersuchungen deuten darauf hin, dass die ablative Bestrahlung metastasierter Läsionen bis zu einer bestimmten Metastasen-Zahl einen lokal kurativen Effekt haben kann und gegebenenfalls darüber hinaus auch positive systemische Effekte nachweisbar sind.⁷⁻⁹ Daten über das Verhalten von Knochenmetastasen nach ablativer Strahlenbehandlung im Vergleich zu Lymphknotenmetastasen sind rar.¹⁰ In der vorliegenden Arbeit geht es in einer monozentrischen retrospektiven Analyse um die onkologischen Effekte der hochdosierten Metastasen-gerichteten Strahlentherapie bei Patienten mit oligometastasiertem PCA. Als Surrogatparameter der Tumorlast des einzelnen Patienten diente die Betrachtung der Anzahl der Metastasen. Der Vergleich mit Patienten nach Strahlentherapie von Lymphknotenmetastasen wurde durchgeführt mit dem Ziel, gegebenenfalls prognostische und/oder prädiktive Faktoren herauszuarbeiten.

2.1 PCA: Epidemiologie

Das PCA ist die häufigste Krebserkrankung der Männer in Deutschland. Im Jahr 2016 lag die Zahl der Neuerkrankungen bei 58 780 und die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 89 %.¹¹ Zum Vergleich lag die des Lungenkarzinoms lediglich bei 15 %.¹² Das PCA ist unter den Krebserkrankungen die dritthäufigste Todesursache, an der Männer versterben. 2016 verstarben 14 417 Männer daran. Somit beläuft sich die altersstandardisierte Sterberate in Deutschland auf 19,5/100 000 Einwohner.^{11,13} Das mittlere Erkrankungsalter lag 2016 bei 72 Jahren und Männer unter 50 Jahre sind nur selten erkrankt. Der Anteil über 60-jähriger Männer in der deutschen Bevölkerung wird sich voraussichtlich verdoppeln und auf 37 % anwachsen. In absoluten Zahlen wären das ca. 28 Millionen Männer mit einem Alter über 60 Jahre. 2014 lebten bereits etwa 500 000 Männer mit PCA, dessen Diagnose bis zu 10 Jahre zurücklag.¹³ Weltweit unterscheidet sich die altersstandardisierte Inzidenz des PCA und Europa weist ein Nord-Süd Gefälle auf. In Schweden lag die Inzidenz bei 175,2 Erkrankten/100 000 Männern,

in Griechenland bei lediglich 34,2 Erkrankten/100 000 Männern.^{13,14} In Deutschland liegt sie bei 91,6/100 000 Einwohner.¹¹ Weltweit ist die höchste Inzidenz in den USA bei afroamerikanischen Männern zu finden.¹⁵ Die Prävalenz der vorliegenden Erkrankung wurde anhand von Autopsiebefunden ermittelt, wobei anzumerken ist, dass diese für Deutschland nicht vorliegen. Internationale Studien belegen Prävalenzen zwischen 70/100 000 und 14/100 000 Männer. Anhand der demografischen Entwicklung lässt sich prognostizieren, dass sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz dieser Erkrankung zukünftig ansteigen werden. Dies macht es erforderlich, dass die Diagnostik, Therapie und Nachsorge dieser Entwicklung gerecht werden.¹³

Es konnte festgestellt werden, dass zwei Drittel aller PCA in den frühen UICC Stadien I oder II entdeckt werden, wohingegen lediglich 21 % erst im Stadium IV diagnostiziert werden.¹¹ Der Anteil früher PCA-Stadien nimmt insgesamt weiter zu, was auf die frühzeitige Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) zurückgeführt wird. In westlichen Industrieländern tragen 40 % der Männer das Risiko am PCA zu erkranken. Symptomatisch werden lediglich 10 % der Betroffenen und nur 3 % versterben an den Folgen der Erkrankung.¹⁶ Derzeit nimmt dieser Unterschied zwischen Inzidenz und Mortalität weiter zu, so dass das Überleben stärker von den Komorbiditäten beeinflusst wird, als vom PCA selbst. Dies gilt für alle Altersgruppen.¹⁷ Bis zu 17 % der lokal begrenzten PCA erreichen im Verlauf ein metastasiertes Stadium, wobei PCA im Stadium IV verhältnismäßig selten diagnostiziert werden.¹⁸⁻²⁰ Jedoch ist die Inzidenz des de novo metastasierenden PCA in den USA zwischen den Jahren 2011 und 2014 signifikant von 4,9 % auf 7,7 % gestiegen.^{21,22}

2.2 PCA: Krankheitsbild und Verlauf

2.2.1. Ursachen und Risikofaktoren

Die Ursachen für die Entstehung des PCA sind im Wesentlichen unbekannt. Ein bekannter wichtiger Risikofaktor ist jedoch das Alter. So erreicht die Inzidenz in Deutschland ihren Gipfel bei Männern zwischen 70 und 74 Jahren (653,7/100 000 Männer) und ab dem Alter von 85 Jahren (692,7/100 000 Männer), während sie in der Altersgruppe der 45 bis 49-Jährigen nur bei 17,3/100 000 Männer liegt. In den USA liegt die Inzidenz bei Männern zwischen 30 und 34 Jahren nahe 0, bei 65 bis 69-Jährigen hingegen bei 905/100 000 Männer.¹³

Daneben ist auch eine positive Familienanamnese mit dem PCA assoziiert und das relative Risiko für jeden erstgradigen Verwandten liegt bei 2,5 bis 4,3 %.^{23,24} Ein weiterer diskutierter Risikofaktor ist der Lebensort und damit verbundene ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren. So wird in Europa die geringere Inzidenz in südeuropäischen Ländern mit den unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten in Verbindung gebracht. Zudem spielen sozioökonomische Faktoren ebenfalls eine Rolle und in der globalen Perspektive zeigt sich ein Ost-West-Gefälle, welches zugunsten des asiatischen Raumes ausfällt.^{13,25-27} Ob die

Ernährung bei der Entstehung des PCA eine wichtige Rolle spielt, ist nach wie vor nicht abschließend geklärt. Zu einigen Nahrungsmitteln liegen Daten vor, so liegen z. B. Metaanalysen von Studien zu einer möglichen protektiven Wirkung von Phytoöstrogenen (u. a. Soja) und einer lycopinreichen Kost (bspw. Tomaten) vor.²⁸⁻³⁰

2.2.2. Pathogenese

Die Pathogenese des PCA wird derzeit nach aktuellem Forschungsstand in zwei Phasen unterteilt: die nichtandrogen-sensitive Phase und die androgen-sensitive Phase. Die nichtandrogen-sensitive Phase ist charakterisiert durch eine proliferative inflammatorische Atrophie, welche durch Mutationen, O₂-Radikale und Karzinogene hervorgerufen wird. Chronische Entzündungsreaktionen spielen hierbei eine wesentliche Rolle. Wenn zusätzlich bestimmte Gene (RNASEL, MSR1, TLR-4) epigenetisch inaktiviert werden, entsteht eine prostatiche intraepitheliale Neoplasie. An diesem Punkt beginnt die androgen-sensitive Phase.³¹

Die Hypothese, wonach sexuell übertragbare Erkrankungen und eine Prostatitis das Risiko der Entstehung eines PCA erhöhen, deckt sich mit dieser Theorie. Im Verhältnis zum Gesunden (Risiko von 1) liegt das Risiko für die Entstehung eines PCA bei 1,5 (jegliche Geschlechtskrankheit) beziehungsweise 1,6 (Prostatitis).^{32,33}

2.2.3. Krankheitsverlauf

Das PCA lässt sich in das lokal begrenzte, das lokal fortgeschrittene und das metastasierte PCA einteilen.^{13,34} Beim lokal begrenzten PCA ist das Tumorstadium auf die Prostata beschränkt. Wird die Prostatakapsel durchbrochen, spricht man vom lokal fortgeschrittenen PCA. Dabei können Nachbarorgane wie die Harnblase oder das Rektum betroffen sein. Sobald Lymphknoten-, Knochen- oder andere Fernmetastasen diagnostiziert werden, spricht man vom fortgeschrittenen oder metastasierten PCA.^{13,35,36} Das PCA metastasiert am häufigsten in regionale Lymphknoten oder Knochen.^{10,37} Seltener treten auch viszerale Metastasen auf, welche hauptsächlich in der Leber oder Lunge zu finden sind.^{19,38,39} Je nach Anzahl der Metastasen handelt es sich um Oligo- oder Polymetastasen, was im Hinblick auf die Therapieoptionen eine entscheidende Rolle spielt.^{10,13,34}

2.2.4. Oligometastasiertes PCA

1995 haben Hellman und Weichselbaum erstmals die OMD definiert. Bis zum damaligen Zeitpunkt dominierte die Annahme, dass maligne Erkrankungen entweder rein lokalisiert auftreten oder bereits metastasiert sind. Man sprach von einem lokalisierten Stadium, solange keine Metastasen existierten. Sobald Metastasen auftraten, galt das systemische Stadium als

erreicht. Hellman und Weichselbaum stellten die Theorie auf, dass ein Tumor im lokalisierten Stadium Zwischenstadien durchläuft, bevor er in das systemische Stadium eintritt. Bei Tumoren, die sich in einem frühen Stadium der Progression befinden, könne die Zahl und die Lage der Metastasen begrenzt sein, weil die Fähigkeit zum metastatischen Wachstum noch nicht voll entwickelt sei und lediglich wenige Metastasierungsorte (Lymphgefäße und Lymphknoten) im Körper infrage kommen. Mit weiterem Fortschreiten der Erkrankung nehme die Wahrscheinlichkeit einer metastatischen Absiedelung zu. Werden Tumore invasiv, entwickeln sie allmählich die Eigenschaften, die für eine weite metastatische Ausbreitung nötig sind. Hieraus zogen die Autoren den Schluss, dass die Anzahl der Metastasen sich als Surrogatparameter der Gesamttumorlast eignen. Umgekehrt könne aus der Gesamttumorlast, inklusive Größe und Grad des Primärtumors, auf die Wahrscheinlichkeit eines metastatischen Stadiums geschlossen werden. Weiterführend stellten die Autoren die These auf, dass zwischen rein lokalisierten Läsionen und solchen mit starker Metastasierung Zwischenstadien existieren, für welche die Bezeichnung „Oligometastasen“ vorgeschlagen wurde. Mit dieser Betrachtungsweise änderte sich die Herangehensweise in der Behandlung metastasierter Tumorpatienten. Die Konsequenz aus dem Vorhandensein eines oligometastatischen Stadiums war, dass man für bestimmte Patienten eine kurative Behandlungsstrategie in Betracht ziehen konnte. Metastasierte Tumore galten nun nicht mehr als rein palliativ zu behandelnde Erkrankungen, sondern unter den gegebenen Umständen als potentiell heilbar.⁴⁰

Das Konzept der OMD machte man sich in der Folge bei der Behandlung des PCA zu Nutze. So untersuchte die STAMPEDE-Studie den Effekt der Bestrahlung des Primärtumors beim metastasierten PCA. Für die STAMPEDE-Studie wurden verschiedene Gruppen definiert. Hierbei wurden Patienten gemäß ihres „metastatic burden“, also der Metastasen-Last, unterteilt: „High metastatic burden“ wurde definiert als 4 oder mehr Knochenmetastasen, wovon eine oder mehrere außerhalb der Wirbelkörper oder des Beckens lagen; oder viszerale Metastasen; oder beides. Bei allen anderen Patienten wurde von einem „low metastatic burden“ ausgegangen. Es konnte gezeigt werden, dass speziell Patienten mit „low metastatic burden“ hinsichtlich des Gesamtüberlebens von einer lokalen RT profitieren. Für die Behandlung dieser Patienten eröffneten sich somit neue Therapiemöglichkeiten. Bei der Definition der Metastasen-Last orientierte man sich an der CHAARTED-Studie.⁶ Hier wurden jedoch die Begriffe „high-volume disease“ (HVD) und „low-volume disease“ (LVD) verwendet. In der LATITUDE-Studie fanden die Begriffe „high-risk disease“ (HRD) und „low-risk disease“ (LRD) Verwendung. Von einem HRD wurde gesprochen, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt waren: GS \geq 8 (Grad \geq 4), viszerale Metastasen oder \geq 3 Knochenmetastasen.⁴¹ Ein einheitlicher Konsens über die maximale Metastasen-Zahl der OMD liegt bis heute nicht vor. Allgemein spricht man von einer OMD, wenn \geq 3 Metastasen in Knochen oder

Lymphknoten vorliegen. Andere Klassifikationen definieren bis zu 6 Knochen- und Lymphknotenmetastasen als OMD.^{10,41} Je nach Forschungsgruppe reicht die theoretische Definition von 3 bis 10 Metastasen.⁴² Die folgende Auswertung bezieht sich auf die Definition des SABR-COMET Phase II Randomized Trial von Palma et al.. Hier wurden metastasierte PCA mit einer bis 5 Metastasen in Knochen oder Lymphknoten als oligometastatisch gewertet.⁴³

2.2.5. Lebenserwartung

Patienten mit einem diagnostizierten PCA haben auch in der metastasierten Situation eine gute mittelfristige Prognose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate des PCA lag in Deutschland im Jahr 2016 bei 89 %, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 88 %.¹¹ Mit zunehmendem Alter der Patienten sinkt dieser Wert. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate der PCA-Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahre lag bei 92 %, die der Patienten mit 75 Jahren und älter bei 83 %.^{44,45} Die Lebenserwartung kann mittels Normogramm errechnet werden.^{34,46}

Je nachdem wie weit das PCA fortgeschritten ist, unterscheidet sich die Krankheitsprognose stark. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit einem lokalen PCA bei Erstdiagnose lag in den USA zwischen 2013 und 2019 nahe 100 %. Ebenso verhielt es sich bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCA. Patienten mit metastasiertem PCA bei Erstdiagnose hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 34 %.^{20,47}

2.2.6. Lebensqualität

Das PCA stellt eher bei Patienten mit langer Lebensdauer eine Ursache für Morbidität und Mortalität dar.³⁵ Die Erkrankung verläuft meist asymptomatisch, direkte Beschwerden durch die Tumorerkrankung treten häufig erst im fortgeschrittenen Stadium auf. Dazu zählen Schmerzen, Hyperkalzämie, Rückenmarkskompression und pathologische Frakturen.^{13,36} Weitere mögliche Symptome sind Hämaturie, erektile Dysfunktion oder beziehen sich auf den unteren Harntrakt, wie Nykturie, Harndrang, Harnverhalt oder ein schwacher Harnstrahl.⁴⁸ Patienten im hohen Alter, mit relativ kurzer Lebenserwartung erleben weniger wahrscheinlich ein Fortschreiten des PCA und damit verbundene Einschränkungen.³⁵ Alles in allem wird die Lebensqualität der Betroffenen in erster Linie von der gewählten Therapie und vorhandenen Komorbiditäten beeinflusst.^{35,36}

2.3 Diagnostik

2.3.1. Klinisches Staging: TNM-Klassifikation/UICC-Stadien

Das klinische Stadium des PCA wird anhand verschiedener diagnostischer Staging-Untersuchungen bestimmt. Hierzu gehören die digital-rektale Untersuchung (DRU), die Biopsie sowie die radiologische Bildgebung MRT und CT.⁴⁹

Zur Einordnung des Tumors bedient man sich klassischerweise der TNM-Klassifikation. Diese gibt Auskunft darüber, wie weit sich das PCA ausgebreitet hat. Das T-Stadium beschreibt den Tumor. „T0“ bedeutet, dass kein Tumor vorhanden ist, „T1“ steht für einen histologischen Zufallsbefund, der Tumor ist nicht tastbar. Im „T2“-Stadium ist der Tumor auf die Prostata begrenzt. Breitet sich der Tumor über die Prostatakapsel oder Samenblase aus, wird dies mit „T3“ bezeichnet. „T4“ bedeutet, dass der Tumor in umliegende Organe (Beckenwand, Enddarm oder Blasenhal) wächst. Das N-Stadium beurteilt den Lymphknotenbefall. „N0“ bedeutet, dass keine Lymphknoten befallen sind, „N1“ liegt vor, wenn Lymphknoten befallen sind. Das M-Stadium steht für das Vorhandensein von Fernmetastasen. Bei „M0“ sind keine Metastasen vorhanden, „M1“ bedeutet Metastasen sind vorhanden. „T1-2, N0, M0“-klassifizierte PCA nennt man lokal begrenzt. Bei „T3-4, N0, M0“-Tumoren spricht man vom lokal fortgeschrittenen PCA. Sobald „N1“ oder „M1“ vorliegen, bezeichnet man dies als metastasiertes oder fortgeschrittenes PCA.^{13,35,50}

2.3.2. UICC-Stadien

Die Union internationale contre le cancer (UICC)-Klassifizierung fasst die TNM-Einstufungen zu Stadien zusammen. Stadium I entspricht „T1-2a (N0, M0)“. Stadium II liegt vor bei „T2b-c (N0, M0)“. Von einem Stadium III spricht man bei „T3 (N0, M0)“. Stadium IV fasst alle „T4“-Tumore zusammen, sowie Lymphknotenmetastasen („T1-4, N1, M0“) und andersartige Metastasen („T1-4, N0-1, M1“).^{13,35,50}

2.3.3. Risikostratifizierung nach D'Amico

Am häufigsten werden PCA in den UICC-Stadien I und II entdeckt. Um eine Prognose zu stellen und eine Therapieauswahl zu treffen, wird das PCA den Risikogruppen „niedriges Risiko“, „intermediäres Risiko“ oder „hohes Risiko“ zugeordnet. Dies gibt Auskunft darüber, wie aggressiv das Karzinom einzuschätzen ist. Für die Zuordnung ist neben dem klinischen Stadium, der GS und das PSA-Level relevant.^{13,51,52}

Nach D'Amico et al. 1998 wird das lokal begrenzte PCA bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs in Risikogruppen eingeteilt: ^{13,35}

- Niedriges Risiko: PSA ≤ 10 ng/ml und GS 6 und cT-Kategorie 1c, 2a.

- Intermediäres Risiko: PSA > 10 ng/ml - 20 ng/ml oder GS 7 oder cT-Kategorie 2b.
- Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder GS ≥ 8 oder cT-Kategorie 2c ^{13,35}

2.3.4. Biopsie

Zur diagnostischen Abklärung bei auffälligem Tastbefund und/oder PSA-Anstieg gehört die Prostatabiopsie. Hierbei wird Prostatagewebe entnommen, histologisch untersucht und mit Hilfe des GS beurteilt. In der Regel werden hierfür 10 bis 12 Gewebezylinder unter transrektal-sonografischer Kontrolle entnommen. Diese Vorgehensweise nennt sich systematische Prostatabiopsie. Neben der systematischen gibt es die gezielte MRT-gestützte Prostatabiopsie. Moderne Bildgebung ermöglicht die Durchführung einer multiparametrischen MRT (mpMRT), bei der zusätzlich zur T2-Wichtung eine spezielle Phase (z. B. diffusionsgewichtet, dynamisch kontrastverstärkt) verwendet wird. Verdächtige Läsionen können so gezielt biopsiert werden. Die Kombination der systematischen mit der gezielten, MRT-gestützten Biopsie erreicht die besten Detektionsraten. ^{13,51,53}

Mit Hilfe der Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS)-Klassifikation werden die mpMRT-Aufnahmen der Prostata schematisch beurteilt. Klinisch signifikante PCA werden anhand von histologischen und mpMRT-Untersuchungen standardisiert befundet und eingeschätzt. Ein klinisch signifikantes PCA ist definiert durch einen Gleason-Score ≥ 7 (einschließlich 3+4 mit ausgeprägtem, aber nicht überwiegendem Gleason 4-Anteil) und/oder eines Volumens ≥ 0.5 cm³ und/oder einer extraprostatatischen Ausdehnung. Gemäß den Leitlinien ist eine Biopsie des PCA ab einem PI-RADS Score von III indiziert. Das histologische Ergebnis entscheidet über die weitere Vorgehensweise. ^{13,54-56}

	PI-RADS 2 Gesamtscore	Vorliegen eines klinisch relevanten Karzinoms
I	sehr niedrig	sehr unwahrscheinlich
II	niedrig	unwahrscheinlich
III	mittel	nicht eindeutig
IV	hoch	wahrscheinlich
V	sehr hoch	hoch wahrscheinlich

Tabelle 1: PI-RADS Version 2. ⁵⁵

2.3.5. Gleason Score

Mithilfe des GS lassen sich biopsierte Gewebeproben bezüglich ihres Wachstums histologisch bewerten. Bei der mikroskopischen Untersuchung werden die Zellen in Differenzierungsgrade

eingeteilt. Handelt es sich um aus einer Stanzbiopsie gewonnenes Gewebe, werden der häufigste und der am schlechtesten differenzierte Grad addiert. Daraus resultiert der GS.^{13,35,51,57,58}

Ein GS von 6 spricht für ein langsames Wachstum, 7a (3+4) für geringes, 7b (4+3) für mäßiges und 8 oder höher für ein schnelles Wachstum.^{35,59-62}

In Verbindung mit dem GS wird das International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading eingesetzt. Dies teilt die GS in 5 Grade ein:⁶³

- Graduierung 1 - GS 2-6
- Graduierung 2 - GS 7a (3+4)
- Graduierung 3 - GS 7b (4+3)
- Graduierung 4 - GS 8
- Graduierung 5 - GS 9-10⁶³

2.3.6. PSA

Die Diagnostik des PCA änderte sich drastisch, als 1979 das PSA entdeckt wurde. Dabei handelt es sich um ein Protein, das in benignem hypertrophen und malignem Prostatagewebe exprimiert wird, nicht aber in anderem Gewebe. In der Folge fand man heraus, dass Serum-PSA-Level prognostische Hinweise für das Überleben der Patienten geben und hohe PSA-Werte nach kurativer Behandlung mit dem Auftreten eines Rezidivs oder Metastasen korrelieren. So eignet sich die PSA-Messung zum Screenen und Überwachen der Patienten. Die Mortalität des PCA und die Zahl fortgeschrittener Stadien hat mit der Einführung des PSA-Wertes als Diagnoseparameter stark abgenommen. Generell gelten PSA-Werte von mehr als 3-4 ng/ml als suspekt.^{35,53,64,65}

2.3.7. Ausbreitungs-, Metastasen- und Rezidivdiagnostik

In der Ausbreitungs- und Rezidivdiagnostik gibt es neben den konventionellen Bildgebungsverfahren (CT, MRT oder Skelettszintigraphie) die Möglichkeit einer PET-CT. Diese verläuft Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA)-gestützt oder mit Radiotracern, welche die Aktivität im PCA zeigen. Folgende drei sind gängig: 11C-Cholin, 18F-Fluciclovine und 18F-Natriumfluorid. Diese moderne Form der Bildgebung erleichtert die Entdeckung und präzise Detektion von Metastasen.^{13,42,51}

Ein biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie ist gekennzeichnet durch einen PSA-Wert über 0,2 ng/ml, welcher in mindestens 2 Messungen bestätigt wird. Nach strahlentherapeutischer Behandlung spricht man von einem biochemischen Rezidiv, wenn der postinterventionell tiefste PSA-Wert (Nadir) in mindestens 2 Messungen um 2 ng/ml überschritten wird. Eine anschließende Verdopplung des PSA-Wertes in weniger als

3 Monaten deutet auf eine Metastasierung hin. Ein lokales Rezidiv wird angenommen, wenn die Verdopplung länger als 3 Monate dauert.¹³

2.4 Therapie metastasiertes PCA

2.4.1. Systemtherapien

Beim metastasierten PCA sind Systemtherapien etablierte Behandlungsoptionen.^{1,7} Standardtherapie ist die Androgendeprivationstherapie (ADT), welche den Androgenspiegel herabsetzt, das Krebswachstum verzögert und krebsbezogene Symptome lindert.^{34,66} Dies erfolgt mittels Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon (LHRH)- oder Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten, LHRH- oder GnRH-Antagonisten, Östrogenen oder Antiandrogenen (z.B. Cyproteronacetat, Flutamid, Bicalutamid) und Antiandrogenen der neuen Generation (Apalutamid, Enzalutamid, Abirateron).^{67,68}

LHRH- oder GnRH-Agonisten bewirken zunächst einen Anstieg des Androgenspiegels. Durch eine Dauerstimulation der Hypophyse nimmt die Zahl der LHRH-/ GnRH-Rezeptoren ab und die Hypophyse wird unempfindlich für LHRH bzw. GnRH. In der Folge nimmt auch die Luteinisierendes Hormon (LH)-/ Gonadotropin (Gn)-Freisetzung ab und der Androgenspiegel sinkt. LHRH- oder GnRH-Antagonisten blockieren die LHRH-/ GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse und senken dadurch den Androgenspiegel. Östrogene hemmen in höherer Dosis die LHRH-Freisetzung und senken so den Androgenspiegel. Antiandrogene blockieren die Wirkung der Androgene auf unterschiedliche Weise. Steroidale Antiandrogene wie Cyproteronacetat enthalten ein Steroidgerüst und blockieren die Wirkung der Androgene durch Bindung an den Androgenrezeptor und verhindern so die Signalweiterleitung in der Zelle. Nichtsteroidale Antiandrogene wie Flutamid, Bicalutamid, Apalutamid und Enzalutamid blockieren Androgenrezeptoren ebenfalls. Abirateron hemmt die Androgensynthese.⁶⁷⁻⁷⁴

Die ADT ist zwar wirksam, jedoch treten bei Monotherapie Beeinträchtigungen der Lebensqualität auf. So setzt die ADT die Libido herab, führt zu erektilen Dysfunktionen, Müdigkeit, Depression und dem Verlust von Muskelkraft oder Knochendichte, kardiovaskuläre Events und das metabolische Syndrom können hervorgerufen werden. Antiandrogene beeinträchtigen weniger die Libido, Erektion, Muskelkraft oder Knochendichte. Gynäkomastie und Schmerzen in der Brustdrüse treten dagegen häufiger auf. Darüber hinaus kann das PCA eine Resistenz gegen die ADT entwickeln. Auf lange Sicht beeinträchtigt die ADT die allgemeine Gesundheit, die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf.^{7,67,70,72,75-79}

2.4.2. Docetaxel

Die Verabreichung eines Zytostatikums, beispielsweise von Docetaxel aus der Gruppe der Taxane, wird häufig zusätzlich zur ADT durchgeführt. Taxane binden sich an Mikrotubuli,

verhindern die Kernverschiebung des Androgenrezeptors und verursachen Apoptose durch Phosphorylierung des Proteins B-Zell-Lymphom 2 (Bcl-2).²

2.4.3. Olaparib

Männer mit metastasiertem PCA und einer Mutation von Brustkrebsgen 1 und 2 (BRCA1 und BRCA2) können mit Olaparib behandelt werden. Es handelt sich um Gene, die an der Reparatur von DNA-Schäden beteiligt sind. Sie spielen eine Rolle bei der homologen Rekombinationsreparatur (HRR), ein Reparaturmechanismus bei Brüchen homologer doppelsträngiger DNA-Moleküle. Veränderungen dieser Gene können zum Funktionsverlust der HRR führen und sind assoziiert mit aggressiveren PCA. Olaparib hemmt Poly-Adenosindiphosphatbose-Polymerase (PARP)-Enzyme und führt unter anderem zu Doppelstrangbrüchen in der DNA. In Krebszellen ohne funktionale HRR werden diese Doppelstrangbrüche nicht ausreichend repariert und es kommt zum Zelltod. Das Tumorwachstum wird reduziert.⁸⁰⁻⁸⁴

2.4.4. Immuntherapien

Beim PCA werden Immuntherapien meistens lediglich im Rahmen von Phase II Studien zur Behandlung von fortgeschrittenen Stadien eingesetzt. Es handelt sich um Impfstoffe aus Tumorantigenen, die eine gezielte Immunantwort hervorrufen können. Hergestellt werden diese aus autologen Tumorzellen, allogenen Tumorzellen, autologen dendritischen Zellen, Tumorantigen-ähnlichen Eiweißen oder aus Tumorantigen-beladenen Viren.^{85,86}

Die Immuntherapie ist unterteilbar in die passive und die aktive Immuntherapie. Die passive Immuntherapie ist charakterisiert durch eine kurzfristige Aktivierung des angeborenen Immunsystems oder die Wiederherstellung der adaptiven Immunantwort von T-Helferzellen (Th-1). Die Aktivierung erfolgt beispielsweise mittels monoklonaler Antikörper und proinflammatorischer Zytokine (Therapie mit Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)).^{86,87}

Mit der aktiven Immuntherapie werden körpereigene Immunzellen wie natürliche Killerzellen oder zytotoxische T-Zellen aktiviert. Darüber hinaus zielt sie auf die Produktion von Antikörpern gegen tumorspezifische Antigene ab. So soll eine adaptive Immunreaktion provoziert und ein langfristiges T-Zell-Gedächtnis aufgebaut werden. Beispiele sind die Therapie mit Sipuleucel-T und PROSTVAC.^{86,87}

Ein weiterer Bestandteil der Immuntherapie sind Checkpoint-Inhibitoren. Krebszellen können sich der Immunantwort entziehen, indem sie Checkpoint-Signalwege aktivieren, die die Anti-Tumor-Reaktion unterdrücken. Dies geschieht durch Erschöpfung oder Anergie der T-Zellen. Checkpoint Inhibitoren halten diese Anti-Tumor-Reaktion aufrecht, indem sie in T-Zell-koinhibitorische Signalwege eingreifen und die immunvermittelte tumorizide Wirkung

verstärken. Beispiele sind Nivolumab und Pembrolizumab, welche das Immuncheckpoint Protein Programmed Cell Death Protein (PD)-1 blockieren. Avelumab und Atezolizumab sind Checkpoint-Inhibitoren, die den PD-Liganden-1 blockieren.^{86,87}

2.4.5. Bestrahlung

In den letzten Jahren ist man dazu übergegangen bei Patienten mit oligometastasiertem PCA zusätzlich zur systemischen Therapie eine lokale Bestrahlung des Primärtumors durchzuführen.^{6,13} Die STAMPEDE-Studie untersuchte den Effekt dieser Behandlungsform auf das Gesamtüberleben der Patienten. Unter anderem zeigte sich, dass Patienten mit geringer Metastasen-Last hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitieren. Bei diesen Patienten stellt eine lokale Behandlung mittels RT somit eine adäquate Therapieoption dar.⁶

Beim oligometastasierten PCA rückte darüber hinaus die Bestrahlung metastasierter Läsionen in den Fokus.¹⁰ Moderne Bestrahlungstechniken ermöglichen durch den entsprechenden Dosisgradienten hohe Strahlendosen im Bereich der Metastasen, schonen jedoch das umliegende Gewebe.⁸⁸⁻⁹¹ Die radiotherapeutische Behandlung (Ablation) von Tumorgewebe erfolgt mittels Hochpräzisionsstrahlung. Sie wird radiochirurgisch (einzeitig) oder stereotaktisch hypofraktioniert (in wenigen Sitzungen) durchgeführt.^{13,92-95} Eine hochdosierte konventionell fraktionierte Bestrahlung ist ebenfalls möglich.⁸⁸⁻⁹¹ Mit einer Metastasen-gerichteten Strahlentherapie kann ein weiteres Streuen des Tumors durch die vorhandenen Metastasen verhindert werden.⁷ Die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) als aggressive lokale Therapie ist in der Lage makroskopische maligne Lokalisationen zu eliminieren.⁷ Studien zeigen, dass Patienten mit OMD eine bessere Prognose haben als Patienten mit hohem Metastasen-Befall. Dies gibt den Hinweis, dass eine frühzeitige Bestrahlung eine zusätzliche Streuung von Metastasen verhindert. Hierbei ist zu erwähnen, dass die Definition der OMD je nach Studie variiert und Begriffe wie „hoher Metastasen-Befall“ für unterschiedliche Metastasen-Zahlen Verwendung findet. Jede Anzahl, die über die OMD-Definition hinausgeht, wird als „hoher Metastasen-Befall“ eingestuft.^{6,7,42}

2.4.6. Bestrahlungstechniken

In der RT haben technische Fortschritte zu Veränderungen der therapeutischen Möglichkeiten geführt. Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) ist eine Weiterentwicklung der konventionellen 3D-konformen Bestrahlung. Beide Ansätze verwenden computergestützte Software und Querschnittsbilder für die Therapieplanung; bei der 3D-konformen Bestrahlung ist die Intensität der einzelnen Bestrahlungsfelder jedoch über die gesamte Feldfläche konstant, während bei der IMRT jedes Bestrahlungsfeld in viele Subsegmente mit variierender Intensität aufgeteilt ist. Die Strahlung lässt sich so konformal an das Zielvolumen anpassen

und somit können Risikoorgane besser geschont werden; betroffenes Gewebe erhält so eine höhere Dosis und kann in weniger Sitzungen bestrahlt werden. Darüber hinaus wird mit der IMRT die Strahlenbelastung im nichtbefallenen Gewebe reduziert und die Toxizität für z. B. Harnwege und Darm verringert.

Bei der volumetrisch modulierten Rotationsbestrahlung (VMAT) handelt es sich um eine Weiterentwicklung der IMRT. Das Bestrahlungsgerät rotiert um den Patienten; währenddessen wird die Form des Bestrahlungsfeldes und die Intensität der Bestrahlung kontinuierlich angepasst. Statt mittels einzelner modulierter Bestrahlungsfelder zu bestrahlen, erfolgt die Bestrahlung innerhalb einer Rotation, wodurch mehr Bestrahlungswinkel und eine kürzere Behandlungsdauer resultieren. Durch die genannten technischen Neuerungen kann die Bestrahlung von Patienten hypofraktioniert erfolgen, also die Gesamtstrahlendosis in weniger Sitzungen verabreicht werden. Eine extreme Form der Hypofraktionierung ist die SBRT.^{51,92,96-}

101

2.4.7. SBRT Vorgehensweise

Das Hauptmerkmal, in dem sich die SBRT von der konventionellen RT unterscheidet, ist die Verabreichung hoher Dosen in wenigen Fraktionen. Erreicht wird dies durch kleine Zielvolumen und kleine Sicherheitsräume, sowie einen hohen Dosisgradienten zwischen Ziel- und umliegendem Gewebe. So wird eine hohe biologisch effektive Dosis (BED) erreicht und lokale Kontrollraten (LCR) von 80 bis 90 % können erzielt werden. Die geringe Toxizität resultiert aus einem schnellen Dosisabfall im angrenzenden Gewebe. Dies wird ermöglicht durch eine stabile, hochpräzise Lagerung der Patienten, welche bildgestützt erfolgt. Weil bei der SBRT entweder eine Einzelfraktion oder extrem hypofraktionierte Therapieregime verwendet werden, sind nur kleine Anpassungen nach Behandlungsbeginn möglich. Aus diesem Grund sind spezialisierte Behandlungsabläufe, Vorbehandlungen und Überprüfungen durch den Strahlentherapeuten und Medizinphysiker notwendig.^{1,7,10,92,95,98,102-104}

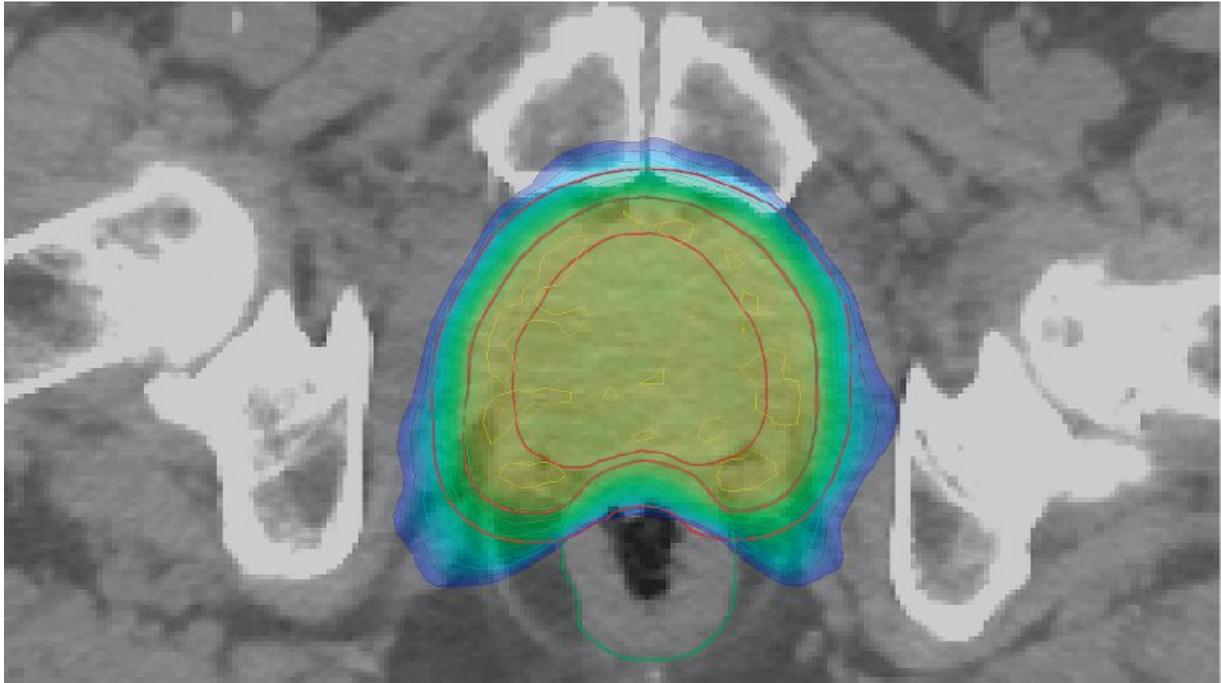


Abb. 1: Dosisverteilung bei der VMAT eines lokal begrenzten PCA im CT. Höchstdosis im rot umrandeten Zentrum; deutlich geringere Dosis in der blau gekennzeichneten Peripherie.¹⁰¹



Abb. 2: Dosisverteilung am Cyberknife für Bestrahlung einer Lymphknotenmetastase. Maximale Dosis im Zentrum; hoher Dosisabfall im umliegenden Gewebe.¹⁰⁵

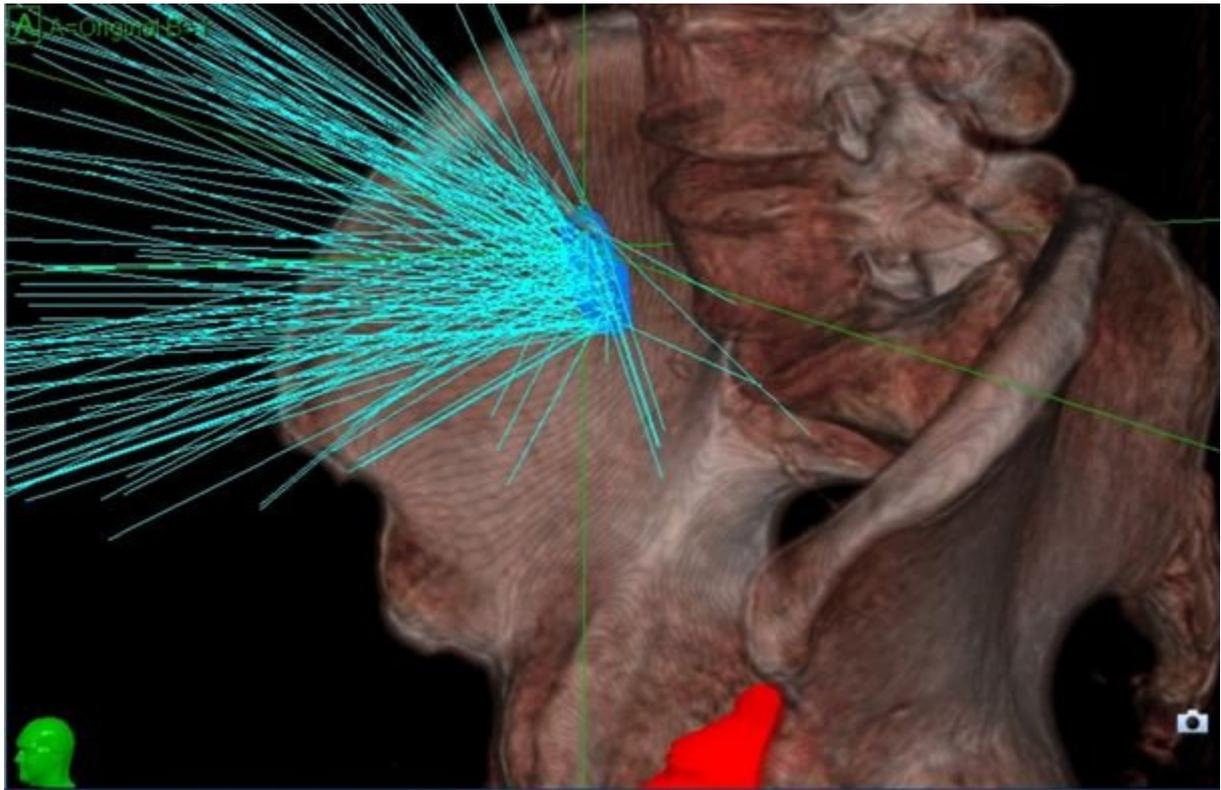


Abb. 3: Bestrahlung einer Lymphknoten-Metastase mittels Cyberknife. Blaue Linien kennzeichnen die Einstrahlwinkel des Cyberknife.¹⁰⁵



Abb. 4: RT mittels Cyberknife.¹⁰⁵

2.5 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Mit dem hier vorgestellten Projekt soll die Wirksamkeit der ablativen Bestrahlung von Metastasen bei oligometastasierten PCA untersucht werden. Ziel ist es zu überprüfen, welchen Einfluss die gezielte Bestrahlung von Metastasen auf den Krankheitsverlauf der Patienten hat. Denkbar ist, dass die Prognose und das PFS mithilfe einer frühzeitigen Bestrahlung der Metastasen positiv beeinflusst wird.¹⁰⁶ Dies könnte in der Folge die Lebensqualität der Patienten verbessern, indem der Zeitpunkt einer ADT nach hinten verschoben wird und die Zeit bis sich die Tumorerkrankung als resistent gegen die ADT erweist, könnte damit ebenfalls verlängert werden.¹⁰⁷ Darüber hinaus können lokale Symptome wie Knochenschmerzen verringert werden. Auch die Prävention pathologischer Frakturen könnte erzielt werden, welche ebenfalls die Mobilität, Funktionalität und Lebensqualität der Patienten beeinflussen.^{88,90} Von besonderem Interesse ist der Vergleich zwischen der Bestrahlung von Lymphknoten- und Knochenmetastasen. Darüber hinaus gilt es herauszufinden, bei welcher Metastasen-Zahl eine ablative Bestrahlung sinnvoll sein könnte. Welche Rolle der GS bei der Therapieindikation spielt, soll ebenfalls untersucht werden.

Arbeitshypothesen:

- 1) Die ablative Metastasen-Bestrahlung beim oligometastasierten PCA erhöht das PFS der Patienten
- 2) Die ablative Bestrahlung kann sowohl bei niedrigen GS als auch bei höheren GS sinnvoll sein
- 3) Die ablative Bestrahlung ist sowohl bei Lymphknotenmetastasen sinnvoll als auch bei Knochenmetastasen
- 4) Der Effekt der ablativen Bestrahlung auf das PFS ist je nach Metastasen-Zahl unterschiedlich

3. Material und Methoden

3.1 Patientendaten

Die vorliegenden Datensätze wurden in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie erhoben und stammen aus der digitalen Datenbank ORBIS.

Analysiert wurden alle Patienten mit metastasiertem PCA, welche von 2016 bis 2020 bestrahlt wurden. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die bis zu 5 Lymphknotenmetastasen und/oder bis zu 5 Knochenmetastasen hatten.

Patienten mit mehr als 5 Lymphknoten-/ Knochenmetastasen, anders metastasierten Erkrankungen und/oder T4-Tumoren wurden ausgeschlossen.

3.2 Patienteneingabe

Die relevanten Patientendaten wurden aus den Arztbriefen, klinischen Verläufen, Laborbefunden und Befunden aus den bildgebenden Verfahren (Röntgen, CT, MRT, PET-CT) entnommen. Grundlage hierfür war das Programm ORBIS der Universitätsklinik Köln. Die Eingabe der Patientendaten erfolgte in Excel. Anschließend wurden die Daten in SPSS exportiert.

3.3 Erfasste Variablen

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 52 Patienten.

Es wurden folgende Parameter erhoben:

Patientenparameter:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Alter

Urologische Charakteristika:

- Datum letztes Follow-up
- Alter bei letztem Follow-up
- TNM-Klassifikation initial
- Initialer PSA-Wert (IPSA)
- GS
- Datum Erstdiagnose
- Alter bei Erstdiagnose
- Zeitpunkt der Bestrahlung

- Alter bei Bestrahlung
- Anzahl ossärer Metastasen
- Anzahl ablativ bestrahlter Lymphknotenmetastasen
- Relevante Systemtherapie: ja/nein
- Beginn Systemtherapie
- Ende Systemtherapie
- Systemtherapie: Medikamente
- Beobachteter Progress: ja/nein
- Zeitpunkt Progress
- Zeitpunkt letzte PSA-Messung

Aus den erfassten Daten wurde anschließend das PFS errechnet.

3.4 Datenmanagement

Die in der digitalen Patientenakte vorliegenden und erarbeiteten Variablen wurden in Excel (Microsoft Office Excel 2016) festgehalten und für weitere Fragestellungen in das Statistikprogramm SPSS (Version: 24) exportiert. Bei den gesammelten Daten handelte es sich hauptsächlich um metrische Daten: Alter, Geburtsdatum, Datum letztes Follow-up, Alter bei letztem Follow-up, initialer PSA-Wert, Datum Erstdiagnose, Alter bei Erstdiagnose, Beginn Metastasen-Behandlung, Alter bei Metastasen-Behandlung, Anzahl bestrahlter ossärer Metastasen, Anzahl ablativ bestrahlter Lymphknotenmetastasen, Beginn Systemtherapie, Ende Systemtherapie, Zeitpunkt Progress, Zeitpunkt letzte PSA-Messung. Folgende Daten waren ordinalskaliert: TNM-Klassifikation initial, GS. Um nominalskalierte Daten handelte es sich bei folgenden Variablen: relevante Systemtherapie ja/nein, Systemtherapie: Medikamente, beobachteter Progress ja/nein.

3.5 Statistische Auswertung

Die metrischen Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit, sowie Mittelwert, Median, Standardabweichung und 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Das PFS wurde mittels Kaplan-Meier-Methode und Log-Rank-Test kalkuliert. Das PFS wurde definiert als Zeit zwischen SBRT und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: PSA-Progress; radiologischer Progress; Tod. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt. Die sich aus dem Log-Rank-Test ergebenden p-Werte wurden als signifikant gewertet, wenn sie kleiner als das Signifikanzniveau $p < 0,05$ waren.

Das PFS wurde für Patienten mit einem $GS < 7b$, $\geq 7b$ und 7 getrennt ausgewertet, mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und mit dem Log-Rank-Test verglichen. Die Kategorie „7“ wurde eingeführt, da für einige Patienten in den vorliegenden Daten nur „GS 7“ dokumentiert war und sich dieser nicht weiter differenzieren ließ.

Ebenso wurde das PFS für Patienten mit ossären Metastasen, Lymphknotenmetastasen und beiden Metastasen-Ursprüngen getrennt ausgewertet, mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und mittels Log-Rank-Test verglichen.

Für die Untergruppen ausschließlich ossär oder lymphogen metastasierter Patienten werteten wir das PFS in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasen aus, stellten es mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve dar und verglichen es mittels Log-Rank-Test.

Die Kaplan-Meier-Methode wurde entwickelt, um unterschiedlich lange Überlebenszeiten zu analysieren. Überlebenszeit ist definiert als Zeitraum bis zu einem bestimmten, zuvor festgelegten Ereignis. Dieses muss nicht der Tod als solches sein, sondern kann beliebig gewählt werden. Aus den Überlebenszeiten der Teilnehmer lässt sich für jeden Zeitpunkt ermitteln, wie groß der Anteil der Studienteilnehmer (in Prozent) ist, bei dem das festgelegte Ereignis noch nicht eingetroffen ist. Der prozentuale Anteil (y-Achse) wird gegen die Zeit (x-Achse) aufgetragen und es resultiert die Kaplan-Meier-Kurve. Studienteilnehmer, die zu verschiedenen Zeitpunkten die Studie beendeten, oder bei denen ein Ereignis nicht eingetroffen ist, können so in die statistische Analyse integriert werden. Tritt ein Ereignis nicht auf, werden die Studienteilnehmer als zensiert gewertet und können somit trotzdem in die Analyse aufgenommen werden.¹⁰⁸

Im Anschluss ermöglicht der Log-Rank-Test einen Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven. Er überprüft, inwiefern die Überlebenszeitkurven miteinander übereinstimmen. Die Nullhypothese lautet, dass sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Events in den jeweiligen Untersuchungsgruppen zu keinem Zeitpunkt unterscheidet. Sollte doch ein signifikanter Unterschied bestehen, wird die Nullhypothese verworfen und Alternativhypothese angenommen. Wenn also das Risiko für ein Event in einer Untersuchungsgruppe beständig höher oder niedriger ist, als in einer Vergleichsgruppe, kann das mit Hilfe des Log-Rank-Tests gezeigt werden.¹⁰⁹

4. Ergebnisse

Die retrospektive Analyse der Datenbank der Radioonkologie der Uniklinik Köln ergab im Zeitraum von 2016 bis 2020 eine Gesamtzahl von 52 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten.

	Patienten absolut	Patientenanteil (in Prozent)
Gesamt	52	100 %
GS		
< 7b	10	19,2 %
≥ 7b	40	77 %
7	2	3,8 %
Metastasen-Ursprung/ -Zahl		
Ossär und lymphogen	4	7,7 %
Ossär	28	53,8 %
1	21	40,4 %
2	6	11,5 %
3	1	1,9 %
Lymphogen	20	38,5 %
1	14	26,9 %
2	5	9,6 %
3	1	1,9 %

Tabelle 2: Übersicht der Patientencharakteristika mit absoluter Patientenzahl und Patientenanteil in Prozent.

4.1 Gesamtkollektiv

Von 52 Patienten verzeichneten 26 einen Progress; 26 wurden als zensiert gewertet, da bei ihnen zum Zeitpunkt der Datenerhebung kein Progress feststellbar war.

Der Mittelwert des PFS der Gesamtzahl der Patienten lag bei 25,14 Monaten mit einem 95 %-KI von 18,49 bis 31,79 und einem Standardfehler von 3,39. Das mediane PFS lag bei 20 Monaten mit einem 95 %-Konfidenzintervall (KI) von 16,35 bis 23,65 und einem Standardfehler von 1,86.

Mittelwert				Median			
Schätzer	Std.-Fehler	95 %-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95 %-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
25,14	3,39	18,49	31,79	20,00	1,86	16,35	23,65

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 3: Mittlere und mediane Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs. Zeit in Monaten.

4.2 Unterteilung nach GS

Von 52 Patienten hatten 10 einen GS < 7b; 6 Patienten dieser Gruppe verzeichneten einen Progress; 4 (40 %) Patienten waren als zensiert zu bewerten. 40 Patienten wiesen einen GS ≥ 7b auf; 19 davon mit Progress; 21 (52,5 %) ohne Progress zum Zeitpunkt der Datenerhebung. 2 Patienten hatten einen GS von 7, je ein Patient mit Progress und ein Patient ohne Progress (50 %).

GS	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N	Zensiert	
					Prozent
< 7b	10	6	4		40,0 %
≥ 7b	40	19	21		52,5 %
7	2	1	1		50,0 %
Gesamt	52	26	26		50,0 %

Tabelle 4: Unterteilung des Patientenkollektivs nach GS. Absolute Patientenzahl und Patientenanteil in Prozent.

Der Mittelwert des PFS der Patienten mit einem GS < 7b lag bei 31,54 Monaten mit einem 95 %-KI von 14,54 - 48,54 und einem Standardfehler von 8,67. Das mediane PFS dieser Patientengruppe lag bei 20 Monaten (95 %-KI: 0 - 45,37; Standardfehler: 12,94). Der Mittelwert für das PFS der Patienten mit einem GS ≥ 7b lag bei 20,9 Monaten (95 %-KI: 16,34 - 25,45; Standardfehler 2,33); der Median bei 20 Monaten (95 %-KI: 15,91 - 24,09; Standardfehler 2,09). Der Mittelwert für das PFS der Patienten mit einem GS von 7 lag bei 23

(95 %-KI: 11,91 - 34,09). Dem gegenübergestellt sind Mittelwert und Median der Überlebenszeit der Gesamtzahl der Patienten (n=52): 25,14 Monate (Mittelwert) und 20 Monate (Median).

GS	Schätzer	Std.-Fehler	Mittelwert ^a		Schätzer	Std.-Fehler	Median	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
			95 %-Konfidenzintervall					95 %-Konfidenzintervall
< 7b	31,54	8,67	14,54	48,54	20,00	12,94	,00	45,37
≥ 7b	20,90	2,33	16,34	25,45	20,00	2,10	15,91	24,09
7	23,00	5,66	11,91	34,09	15,00	.	.	.
Gesamt	25,14	3,39	18,49	31,79	20,00	1,86	16,35	23,65

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 5: Mittlere und mediane Überlebenszeit bezogen auf den GS der Patienten. Zeit in Monaten.

Der Log-Rank-Test ergab den Wert 0,51 und zeigte somit keine Signifikanz.

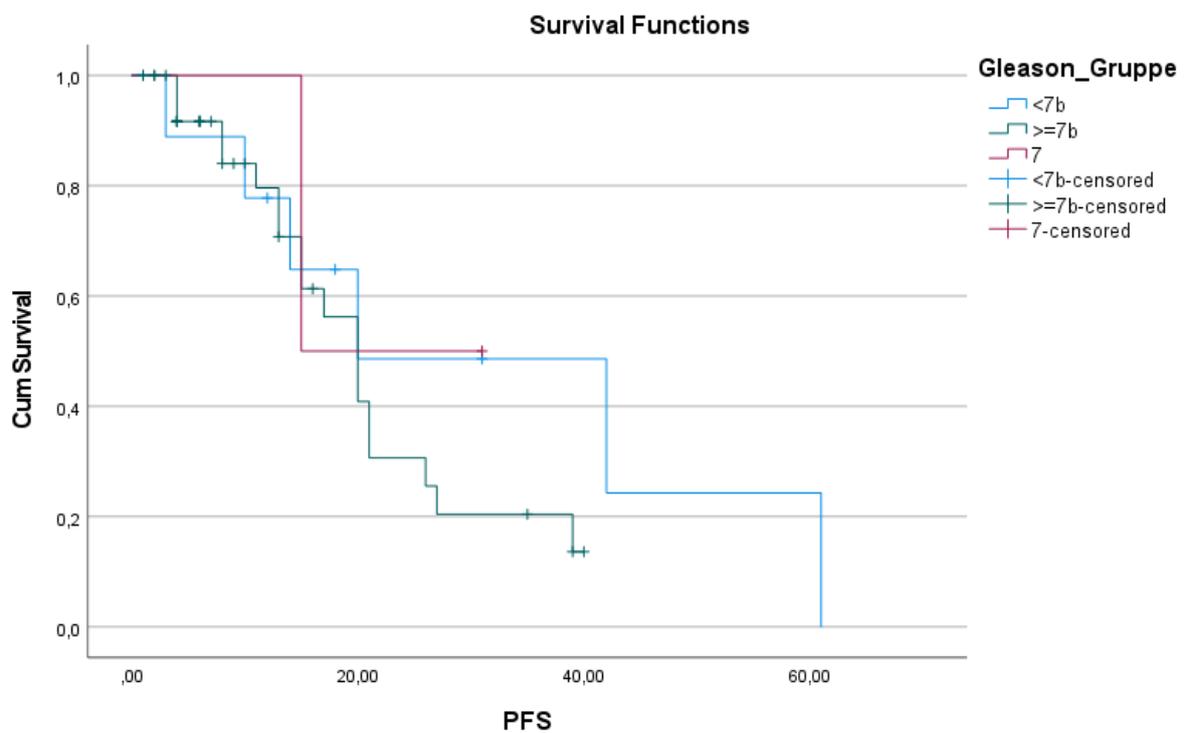


Abb. 5: Überlebensfunktionen bezogen auf den GS der Patienten.

4.3 Unterteilung nach Metastasen-Ursprung

Von 52 Patienten wiesen 4 sowohl Lymphknoten-, als auch ossäre Metastasen auf; wovon ein Patient im Verlauf mit einem Progress auffiel und 3 Patienten (75 %) ohne Progress blieben. 20 Patienten hatten ausschließlich Lymphknotenmetastasen; davon hatten 10 einen Progress und 10 (50 %) keinen. 28 Patienten hatten ossäre Metastasen; 15 Patienten davon wiesen einen Progress auf; 13 (46,4 %) waren als zensiert zu betrachten.

Metastasenursprung	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
beides	4	1	3	75,0 %
LK	20	10	10	50,0 %
ossär	28	15	13	46,4 %
Gesamt	52	26	26	50,0 %

Tabelle 6: Unterteilung des Patientenkollektivs nach Metastasen-Ursprung. Absolute Patientenzahl und Patientenanteil in Prozent.

Der Mittelwert des PFS der Patienten mit Lymphknoten- und ossären Metastasen lag bei 16,5 Monaten (95 %-KI: 14,42 - 18,58; Standardfehler: 1,06). Der Median lag bei 15 Monaten. Der Mittelwert des PFS der Patienten mit Lymphknotenmetastasen lag bei 32,26 Monaten (95 %-KI: 20,02 - 44,50; Standardfehler 6,24), der Median bei 21 Monaten (95 %-KI: 13,85 - 28,15; Standardfehler: 3,65). Für Patienten mit ossären Metastasen wurde ein Mittelwert von 21,02 (95 %-KI: 15,02 - 27,02; Standardfehler: 3,06) und ein Median von 20 Monaten (95 %-KI: 14,53 - 25,47; Standardfehler: 2,79) ermittelt. Dem sind wieder die Werte der Gesamtzahl der Patienten (n=52) gegenübergestellt: der Mittelwert der Überlebenszeit beträgt 25,14 und der Median 20 Monate.

Metastasen- ursprung	Schätzer	Std.- Fehler	Mittelwert ^a		Schätzer	Std.- Fehler	Median	
			95 %-Konfidenzintervall				95 %-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
beides	16,50	1,06	14,42	18,58	15,00	.	.	.
LK	32,26	6,24	20,02	44,50	21,00	3,65	13,85	28,15
ossär	21,02	3,06	15,02	27,02	20,00	2,79	14,53	25,47
Gesamt	25,14	3,39	18,49	31,79	20,00	1,86	16,35	23,65

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 7: Mittlere und mediane Überlebenszeit bezogen auf den Metastasen-Ursprung. Zeit in Monaten.

Im Log-Rank-Test ergab sich der Wert 0,46 und somit kein signifikanter Unterschied.

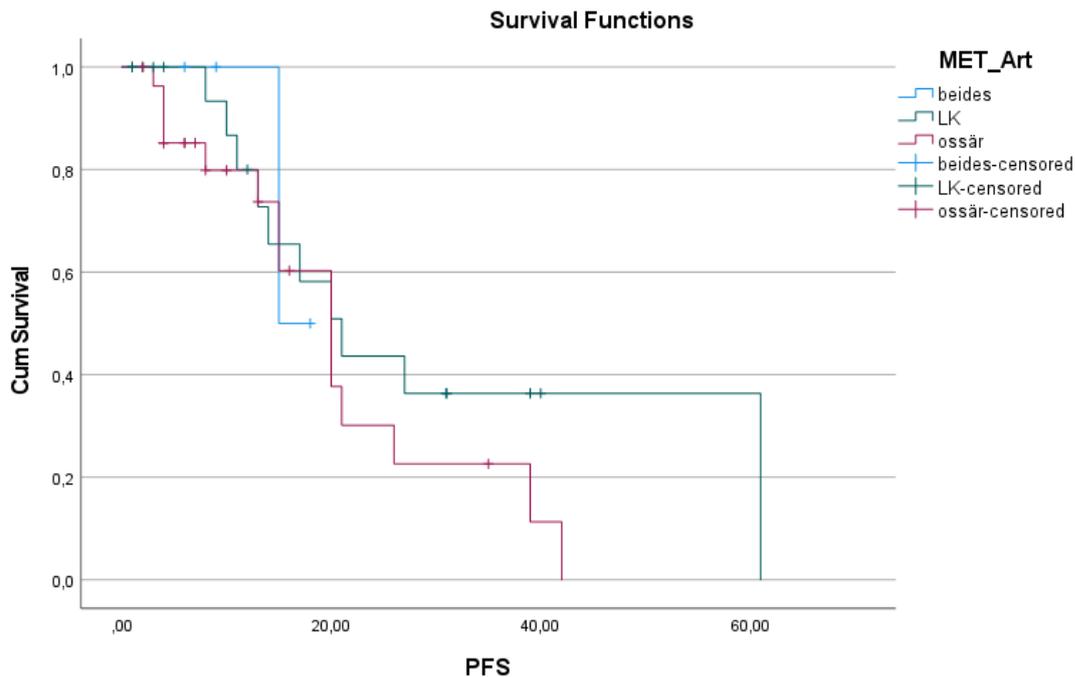


Abb. 6: Überlebensfunktionen bezogen auf den Metastasen-Ursprung.

4.4 Unterteilung nach Anzahl ossärer Metastasen

Von insgesamt 28 Patienten wiesen 21 lediglich eine ossäre Metastase auf; wovon 11 einen Progress hatten und 10 (47,6 %) als zensiert zu werten waren. 6 Patienten hatten 2 ossäre Metastasen; jeweils 3 Patienten hatten davon einen Progress und 3 (50 %) Patienten wurden als zensiert gewertet. Ein Patient hatte 3 ossäre Metastasen ohne einen Progress zum Zeitpunkt der Datenerhebung vorzuweisen. Insgesamt ergaben sich somit von 28 Patienten mit ossären Metastasen 15 Patienten mit Progress und 13 (46,4 %) ohne.

N ossärer Metastasen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse		Zensiert	
		N	Prozent	N	Prozent
1,00	21	11		10	47,6%
2,00	6	3		3	50,0%
3,00	1	1		0	0,0%
Gesamt	28	15		13	46,4%

Tabelle 8: Unterteilung des Patientenkollektivs nach Anzahl ossärer Metastasen. Absolute Patientenzahl und Patientenanteil in Prozent.

Der Mittelwert des PFS der Patienten mit eine ossären Metastase lag bei 21,26 Monaten (95 %-KI: 14,29 - 28,23; Standardfehler: 3,56) und der Median bei 20 (95 %-KI: 15,43 - 24,57; Standardfehler: 2,33). Der Mittelwert für das PFS der Patienten mit 2 ossären Metastasen lag bei 20,06 (95 %-KI: 8,29 - 31,82; Standardfehler: 6,00); der Median lag bei 15 (95 %-

KI: 0 - 36,56; Standardfehler: 11,00). Der Patient mit 3 ossären Metastasen hatte ein PFS von 21 Monaten. Für die Gesamtzahl der Patienten mit ossären Metastasen (n=28) ergab sich ein Mittelwert von 21,02 Monaten (95 %-KI: 15,02 - 27,02; Standardfehler: 3,06). Der Median lag bei 20 Monaten (95 %-KI: 14,53 - 25,47; Standardfehler: 2,79).

N ossärer Metastase	n	Schätzer	Std.-Fehler	Mittelwert		Schätzer	Std.-Fehler	Median	
				95%-Konfidenzintervall Untere Grenze	95%-Konfidenzintervall Obere Grenze			95%-Konfidenzintervall Untere Grenze	95%-Konfidenzintervall Obere Grenze
1,00		21,26	3,56	14,29	28,23	20,00	2,33	15,43	24,57
2,00		20,06	6,00	8,29	31,82	15,00	11,00	,00	36,56
3,00		21,00	,00	21,00	21,00	21,00	.	.	.
Gesamt		21,02	3,06	15,02	27,02	20,00	2,79	14,53	25,47

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 9: Mittlere und mediane Überlebenszeit bezogen auf die Anzahl ossärer Metastasen. Zeit in Monaten.

Im Log-Rank-Test ergab sich ein Wert von 0,96 und somit kein signifikanter Unterschied.

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,09	2	0,96

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von N_ossMet.

Tabelle 10: Log-Rank-Test bezogen auf die Anzahl ossärer Metastasen.

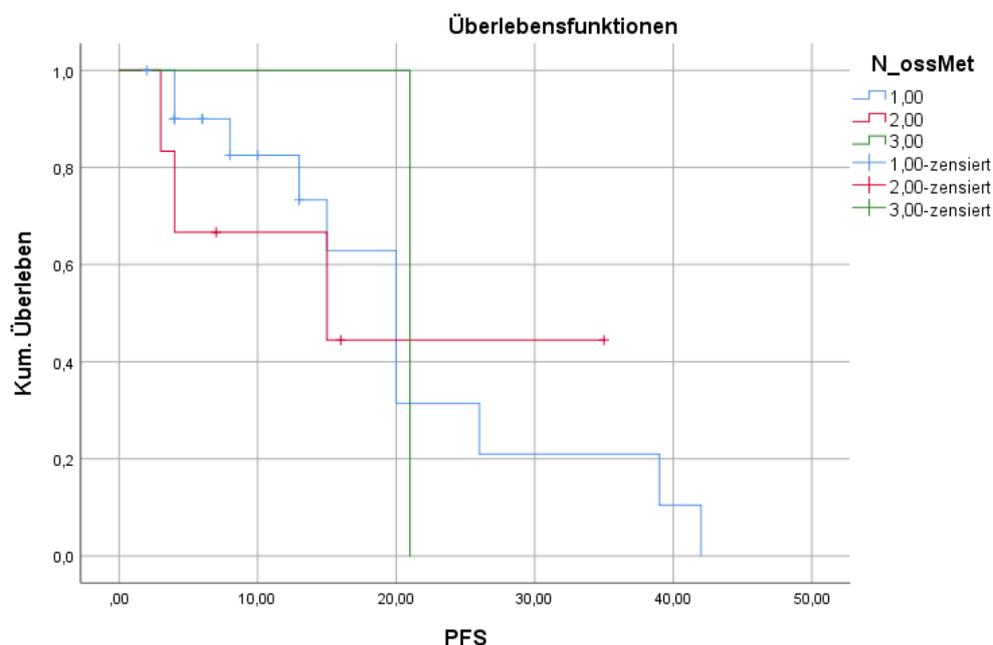


Abb. 7: Überlebensfunktionen bezogen auf die Anzahl ossärer Metastasen.

4.5 Unterteilung nach Anzahl der Lymphknotenmetastasen

Von insgesamt 20 Patienten hatten 14 Patienten eine Lymphknotenmetastase. 8 dieser Patienten verzeichneten einen Progress; 6 (42,9 %) wurden als zensiert gewertet. 5 Patienten hatten 2 Lymphknotenmetastasen; 2 Patienten zeigten einen Progress und 3 (60 %) wurden als zensiert gewertet. Ein Patient hatte 3 Lymphknotenmetastasen und war bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung ohne Progress. In der Gesamtzahl ergaben sich somit 20 Patienten, von denen 10 einen Progress verzeichneten und 10 (50 %) als zensiert gewertet wurden.

Lymphknoten- metastasen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
1,00	14	8	6	42,9 %
2,00	5	2	3	60,0 %
3,00	1	0	1	100,0 %
Gesamt	20	10	10	50,0 %

Tabelle 11: Unterteilung des Patientenkollektivs nach Anzahl der Lymphknotenmetastasen. Absolute Patientenzahl und Patientenanteil in Prozent.

Die Überlebensfunktionen ergaben einen Wert von 0,95 und somit keinen signifikanten Unterschied.

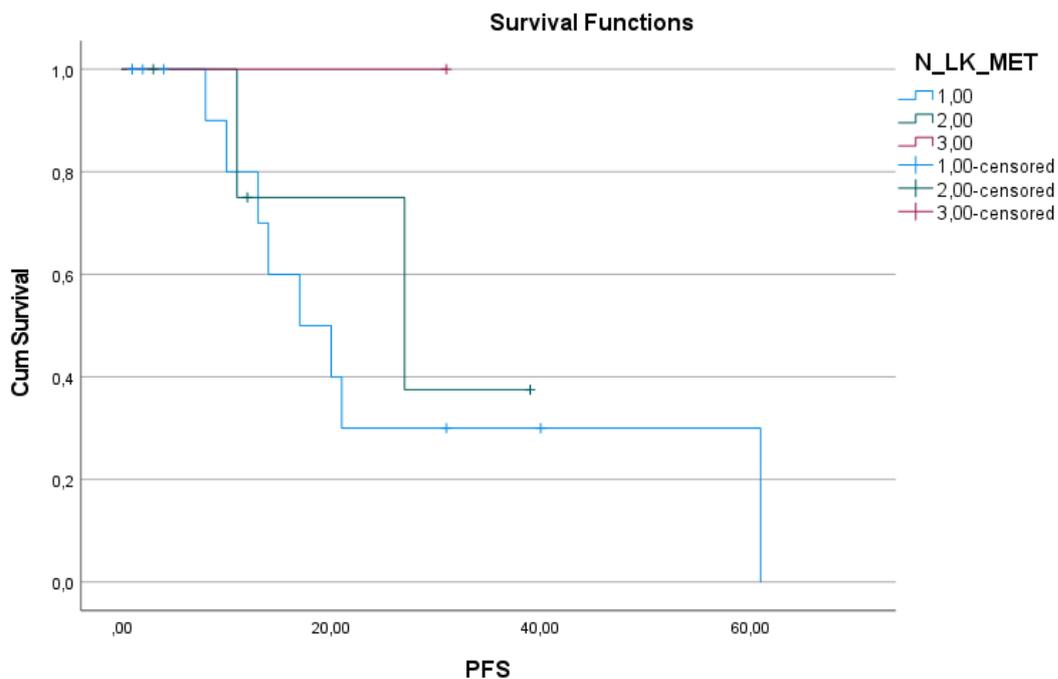


Abb. 8: Überlebensfunktionen bezogen auf die Anzahl der Lymphknotenmetastasen.

5. Diskussion

Ziel der Doktorarbeit war die Evaluation der onkologischen Ergebnisse der ablativen Bestrahlung von Oligometastasen bei 52 Patienten. Primärer Endpunkt war das PFS (PSA-Erhöhung; radiologische Bildgebung; Tod). Um den Effekt der Therapie zu bewerten, wurde zunächst das PFS aller Patienten ermittelt. Mit der Errechnung des medianen PFS konnte gezeigt werden, ob ein adäquater Therapieeffekt bei der Gesamtbetrachtung aller Patienten erkennbar ist. Des Weiteren konnte im Anschluss das mediane PFS unterschiedlicher Patientengruppen errechnet werden, die nach unterschiedlichen Kriterien eingeteilt wurden. Bei dieser Einteilung wurde zuerst der GS berücksichtigt. Patienten wurden in die GS-Gruppen „< 7b“; „≥ 7b“ und „7“ unterteilt. Ziel war es herauszufinden, ob sich Unterschiede bezüglich des medianen PFS der Gruppen zeigen. Von besonderem Interesse war die Bestrahlung von Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu ossären Metastasen. Patienten wurden in die Gruppen „beides“; „LK“ und „ossär“ eingeteilt, um dann das mediane PFS der jeweiligen Gruppe zu bestimmen. Hiermit sollte überprüft werden, ob die Behandlung ossärer Metastasen ähnlich wirksam ist, wie die Behandlung von Lymphknotenmetastasen. Darüber hinaus wurde das Verhalten bei unterschiedlicher Metastasen-Zahl in den Blick genommen, sowohl bei Lymphknotenmetastasen als auch bei ossären Metastasen. Bei den Lymphknotenmetastasen ergaben sich entsprechend der Metastasen-Zahl die Gruppen „1“, „2“ und „3“. Für ossär metastasierte Patienten ergaben sich die Gruppen „1“, „2“ und „3“. Für die jeweiligen Gruppen wurde das mediane PFS errechnet, um zu bestimmen, ob sich bei der Behandlung Besonderheiten je nach Metastasen-Zahl ergeben.

5.1 Arbeitshypothese 1

„Die ablativ Metastasen-Bestrahlung beim oligometastasierten PCA erhöht das PFS der Patienten“

Das mediane PFS aller 52 Patienten ist mit 20 Monaten ein durchschnittlicher Wert, der aus anderen Studien zur ablativen Bestrahlung von Oligometastasen bekannt ist.^{89,91,106,107} 50 % der Patienten wiesen im Verlauf einen Progress auf, ein Wert, der sich schon in anderen Studien zeigte.^{91,106,107} Auch das mittlere PFS von 25,140 Monaten ist vergleichbar mit anderen Studien.^{110,111}

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die ablativ Metastasen-Bestrahlung einen positiven Einfluss auf das PFS hat. Ein Großteil der untersuchten Patienten lebte in etwa 20 Monate ohne Progress. Schon in anderen Studien zur ablativen Bestrahlung von Oligometastasen ergaben sich ähnliche progressfreie Zeiträume.^{89,91,106,107} Im Vergleich zeigten sich zudem in einer randomisierten Phase II Multicenter Studie deutlich darunter liegende Werte in der

Kontrollgruppe ohne Metastasen-Bestrahlung. Hier wurde die MDT mit Active Surveillance verglichen. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug in der Kontrollgruppe lediglich 6 Monate und die Gruppe der Patienten mit MDT wies in dieser Studie eine mediane Zeit von 10 Monaten bis zur PSA-Progression auf.¹¹²

5.2 Arbeitshypothese 2

„Die ablative Bestrahlung kann sowohl bei niedrigen als auch bei höheren GS sinnvoll sein“

Bei der Unterteilung der Patienten anhand ihres GS ergab sich Folgendes: Die Häufigkeit des Auftretens eines Progresses ist in allen Patientengruppen ähnlich hoch: 40 % zensierte Patienten und 60 % Patienten mit Progress in Gruppe „< 7b“; 52,5 % zensierte Patienten und 47,5 % Patienten mit Progress in Gruppe „≥ 7b“ und je 50 % zensierte Patienten und Patienten mit Progress in Gruppe „7“. Das mediane PFS der Patientengruppen „< 7b“ und „≥ 7b“ ist mit je 20 Monaten ähnlich hoch wie in vergleichbaren Studien.^{89,91,106,107} Der Mittelwert von 31,54 Monaten bei der Gruppe „< 7b“ ist etwas höher als die Mittelwerte der Gruppe „≥ 7b“ und „7“ mit 20,90 und 23 Monaten, jedoch ist der Unterschied nicht statistisch relevant. Der nicht signifikante Log-Rank-Test spricht ebenfalls gegen einen Unterschied zwischen den einzelnen Patientengruppen. Zusammenfassend zeigt sich in unserer Kohorte kein nennenswerter Einfluss des GS auf das PFS. In zwei weiteren Studien von Franzese et al. sowie Ost et al. zu prädiktiven Faktoren bei der ablativen MDT zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen PFS und GS.^{113,114} Die genannten Ergebnisse deuten darauf hin, dass die ablative Bestrahlung der Metastasen sowohl bei niedrigem als auch bei höherem GS eine sinnvolle Therapie darstellen könnte. Um diese Annahme zu bestätigen, sind größere Stichproben notwendig.

Inwiefern der GS bei der Therapieindikation für eine ablative Metastasen-Bestrahlung eine Rolle spielt, ist derzeit noch nicht abschließend geklärt. Möglicherweise ist er ein entscheidender Faktor bei der Behandlung. Der GS hat einen prognostischen Wert beim nichtmetastasierten PCA. Unklar ist, ob dies auch auf die oligometastasierte Situation zutrifft. Aus anderen Studien ist jedoch bekannt, dass die Anzahl der Metastasen im speziellen Fall des oligometastasierten PCA für die Prognose und die Wirksamkeit der Therapie viel entscheidender ist als die histologische Einstufung des Tumors.^{113,114} Der GS kann dabei helfen, eine Prognose über den Krankheitsverlauf zu stellen und das Tumorwachstum einzustufen. Dies erfolgt klassischerweise zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei der Beurteilung des Ersttumors, wobei es sich bekanntermaßen meist um lokal begrenzte Tumore handelt. Hierbei dient der GS zur Abschätzung der Aggressivität des Tumors, anhand dessen über das weitere Vorgehen entschieden wird. Später, im weiteren Verlauf der Krankheit rücken andere Diagnosekriterien in den Fokus.^{13,59-61} Beim oligometastasierten PCA handelt es sich bereits

um ein fortgeschrittenes Stadium. Somit leuchtet es ein, dass Kriterien wie PSA-Wert, PSA-Verdopplungszeit, Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs, Zeitpunkt und Wirksamkeit einer Systemtherapie für die Therapieentscheidung bedeutender sind.^{113,114} Allerdings ist zu erwähnen, dass diese Parameter vom GS beeinflusst werden und dieser somit nicht gänzlich als unbedeutend zu werten ist. Es stellt sich die Frage, zu welchem Ergebnis eine große randomisierte Studie käme und ob sich dann möglicherweise doch ein Unterschied zwischen verschiedenen GS-Gruppen zeigte.

5.3 Arbeitshypothese 3

„Die ablative Bestrahlung ist sowohl bei Lymphknotenmetastasen als auch bei Knochenmetastasen sinnvoll“

Der Anteil der Patienten mit Progress liegt auch bei der Aufteilung nach Metastasen-Ursprung in allen Patientengruppen nahe 50 %. In dieser Studie wurden Patienten gemäß ihren diagnostizierten Metastasen in Gruppen unterteilt. Gruppe „beides“ bezeichnete Patienten, welche sowohl Lymphknoten- als auch ossäre Metastasen aufwiesen. Daneben gab es noch Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen (Gruppe „LK“) oder ausschließlich ossären Metastasen (Gruppe „ossär“). In der Gruppe „beides“ wurden 75 % der Patienten zensiert und nur 25 % wiesen einen Progress auf. Mit einem Median von 15 und einem Mittelwert von 16,5 Monaten ist das PFS der Gruppe „beides“ im Vergleich zu den anderen Gruppen etwas kürzer. Patienten der Gruppen „LK“ und „ossär“ haben ein medianes PFS von 20 Monaten, ein Wert, der schon aus anderen Studien bekannt ist.^{89,91,106,107} Somit sieht man anhand der genannten Ergebnisse, dass das PFS sich nicht signifikant nach Metastasen-Ursprung unterscheidet. Dies kann als ein Hinweis verstanden werden, dass die ablative Bestrahlung sowohl bei Lymphknoten- als auch bei ossären Metastasen sinnvoll ist.

Wie bereits erwähnt, metastasiert das PCA hauptsächlich in das regionale Lymphsystem oder ossär.^{10,37} Die Wirksamkeit der ablativen Bestrahlung von ausschließlich ossär metastasierten PCA wurde bisher kaum untersucht. Daten zur optimalen Behandlungsstrategie fehlen und Studien, welche die Behandlung des Metastasen-Ursprungs vergleichen, sind ebenfalls rar.¹⁰ Die vorliegende Arbeit gibt hierzu wichtige Hinweise und ermöglicht es, die Wirkungsweise der ablativen Bestrahlung genauer zu charakterisieren. In gewissem Maße spiegeln die Ergebnisse die Arbeitshypothese wider. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied beim PFS der nach Metastasen-Ursprung unterteilten Patienten. Eine ablative Bestrahlung ossärer Metastasen scheint sich also als ähnlich wirksam zu erweisen, ebenso wie die Bestrahlung von Lymphknotenmetastasen.

5.4 Arbeitshypothese 4

„Der Effekt der ablativen Bestrahlung auf das PFS ist je nach Metastasen-Zahl unterschiedlich“

5.4.1. Anzahl ossärer Metastasen

Bei der Unterteilung nach Anzahl ossärer Metastasen ist zu erkennen, dass ein Progress in den Gruppen „1“ und „2“ ähnlich oft auftritt: 52,4 % Patienten mit Progress (47,6 % zensierte Patienten) und 50 % Patienten mit Progress (50 % zensierte Patienten). Nimmt man die Zahl der Patienten aller drei Gruppen zusammen, zeigt sich ein ähnliches Bild: 46,4 % sind zensiert, 53,6% zeigten einen Progress. Das mittlere PFS der Patienten in Gruppe „1“ und „2“ und der Gesamtzahl liegen alle nahe 20 Monaten und sind damit ähnlich hoch. Auch der Patient aus Gruppe „3“ hat ein PFS mit ähnlicher Dauer (21 Monate). Das mediane PFS von Gruppe „2“ ist mit 15 Monaten etwas niedriger als das mediane PFS von Gruppe „1“ und der Gesamtzahl aller drei Gruppen (jeweils 20 Monate), unterscheidet sich jedoch nicht signifikant. Die genannten Werte und die Überlebensfunktionen der jeweiligen Gruppen deuten an, dass sich gegebenenfalls das PFS der Patienten nicht nach der Anzahl der ossären Metastasen unterscheidet und somit eine Behandlung ossärer Metastasen bei einer geringen Anzahl von 1 bis 3 Metastasen sinnvoll sein könnte.

5.4.2. Anzahl Lymphknotenmetastasen

Unterteilt man die Patienten mit Lymphknotenmetastasen nach der Metastasen-Zahl, erhält man für die Häufigkeit des Auftretens eines Progresses ähnliche Ergebnisse: 57,1 % der Patienten mit einer Lymphknotenmetastase, 40 % der Patienten mit 2 Lymphknotenmetastasen und 50 % aller Patienten mit Lymphknotenmetastasen zeigten einen Progress. Die Überlebensfunktionen der Patientengruppen deuten ebenfalls darauf hin, dass das PFS der einzelnen Gruppen sich nicht signifikant unterscheidet. Somit deutet sich auch hier an, dass die ablative Bestrahlung von Lymphknotenmetastasen bei einer Anzahl von 1, 2 oder 3 durchaus sinnvoll sein könnte. Um dies aussagekräftig zu bestätigen, werden jedoch größere Stichproben benötigt.

5.4.3. Anzahl der Metastasen

Eine naheliegende Annahme in der Behandlung des PCA ist, dass sich die Prognose und damit auch die Therapierbarkeit der Patienten mit steigender Metastasen-Last verschlechtert.^{41,115} Patienten mit geringer Metastasen-Last könnten dagegen von einer ablativen Bestrahlung profitieren.^{6,116} Mit der Arbeitshypothese *„Der Effekt der ablativen Bestrahlung auf das PFS ist je nach Metastasen-Zahl unterschiedlich“* sollte überprüft werden, ob es bei der Therapie von Patienten mit geringer Metastasen-Last einen Unterschied gibt, je

nachdem wie viele Metastasen bestrahlt werden. Damit soll ein genauerer Blick auf den Definitionsbereich LVD geworfen werden. In den Ergebnissen der Analyse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, so dass Patienten mit unterschiedlicher Metastasen-Zahl nach einer ablativen Bestrahlung ein ähnlich langes PFS aufwiesen. Bei Patienten mit OMD scheint es eine untergeordnete Rolle zu spielen, ob eine, 2 oder 3 Metastasen bestrahlt werden. Dies könnte zu der Annahme veranlassen, dass diese Therapieform bei geringer Metastasen-Zahl grundsätzlich sinnvoll ist. Mit Einführung der OMD in Abgrenzung zur polymetastasierten Erkrankung wurde eine erste Differenzierung des metastasierten Stadiums vorgenommen.^{7,41} Darüber hinaus könnte die Frage untersucht werden, bis zu welcher Metastasen-Zahl eine ablative Bestrahlung im Rahmen der Gesamttherapie wirksam und klinisch relevant ist. Diese ist bis heute nicht abschließend beantwortet.¹⁰ In dieser Arbeit wurde für die Definition der OMD eine maximale Anzahl von 5 Metastasen verwendet, wie in „SABR-COMET Phase II Randomized Trial“ von Palma et al.⁴³ Mit Hilfe der vorliegenden Daten kann lediglich eine obere Grenze von 3 Metastasen begründet werden, da zu wenige Patienten mit 4 oder 5 Oligometastasen vorliegen. Definitionen für die OMD sind nach wie vor uneinheitlich, weswegen zu empfehlen ist, mit weiteren Untersuchungen Klarheit zu schaffen und eine einheitliche Vorgehensweise zu ermöglichen.^{6,7,10} Es bleibt abzuwarten, ob sich einheitliche Definitionen finden lassen, auf die sich Therapieempfehlungen im klinischen Alltag stützen können.

Abschließend lässt sich aus den genannten Ergebnissen schlussfolgern, dass die ablative Bestrahlung von Oligometastasen einen positiven Effekt auf das PFS haben kann.

Des Weiteren deuten die Ergebnisse daraufhin, dass sich der GS nicht als prädiktiver Faktor eignet. Andererseits folgt daraus, dass diese Form der MDT sowohl bei niedrigem als auch bei höherem GS Sinn machen kann. Zudem ist die gezielte Bestrahlung detektierter Knochenmetastasen als eine relevante Therapieoption zu betrachten und sollte in der Zukunft mittels prospektiver Studien weiter untersucht werden. Auf dieser Arbeitshypothese aufbauend, sollte man weiterführend untersuchen, welche Therapieregime und Strahlendosis für den jeweiligen Metastasen-Ursprung am wirksamsten ist und welche Unterschiede zwischen den Metastasen-Ursprüngen bestehen. Mit Arbeitshypothese 4 wurden als OMD klassifizierte PCA einer differenzierteren Betrachtung gemäß ihrer Metastasen-Zahl unterzogen. Ob der Einfluss der Metastasen-Zahl auf die Wirksamkeit der ablativen Bestrahlung bei Patienten mit OMD tatsächlich gering ist, sollte in prospektiven Studien geprüft werden. Eine mögliche Schwierigkeit der hier erhobenen Ergebnisse stellt die überschaubare Patientenzahl dar, sodass die Aussagekraft der Stichproben begrenzt ist. Darüber hinaus handelt es sich um retrospektive Daten ohne Vergleichsgruppe, was ebenfalls die Aussagekraft limitiert.

In weiterführenden Arbeiten könnte man neben der Verlängerung des PFS weitere positive Effekte der ablativen Metastasen-Bestrahlung untersuchen. Beispielsweise ist es möglich, dass so das Wachstum weiterer Metastasen verhindert wird. Einige Autoren wie Zhang, Ost oder Patel et al. sehen sogar das Potential gegeben, mit der ablativen Metastasen-Bestrahlung in günstigen Fällen einen Progress gänzlich zu vermeiden und den Patienten sogar zu heilen.^{7,10,112} Des Weiteren könnte mit einem größeren progressfreien Zeitraum eine Systemtherapie länger pausiert werden.¹⁰ Hieraus resultierten potentiell vordergründig zwei positive Effekte: Zum Einen könnte die Entwicklung einer Tumoresistenz gegen die Systemtherapie verzögert oder verhindert werden.²¹ Zum Anderen könnte die Lebensqualität der Patienten entscheidend verbessert werden, indem die bekannten Nebenwirkungen einer Systemtherapie in die Zukunft verschoben werden.¹ Studien deuten bereits darauf hin, dass die ablativ Bestrahlung von Oligometastasen einen positiven Einfluss auf das ADT-freie Überleben der Patienten haben kann. In der STOMP-Studie ergab sich beispielsweise ein Vorteil von median 8 Monaten gegenüber der Beobachtungsgruppe bei gleicher Lebensqualität.¹¹² Die ORIOLE-Studie zeigte ein verbessertes PFS bei geringerer therapieassoziierter Toxizität für ablativ bestrahlte Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit reiner Beobachtung.¹⁰⁴ Dies deutet darauf hin, dass die ablativ Bestrahlung genutzt werden kann, um die ADT zu pausieren und zeitlich nach hinten zu verschieben. Die 5-Jahresdaten der STOMP-Studie unterstützen die Annahme, dass den Patienten daraus kein Nachteil hinsichtlich des Überlebens entsteht.¹¹⁷

5.5 Abschließende Betrachtung

Das Auftreten eines Progresses und das daraus errechnete PFS standen in dieser Arbeit im Vordergrund. Die retrospektiv erhobenen Daten können als Hinweis auf den positiven Effekt der ablativen Metastasen-Bestrahlung dienen. In Bezug auf das PFS ähneln die Ergebnisse anderen Arbeiten, für eine aussagekräftige Beurteilung sind jedoch prospektive Studiendaten mit einer Vergleichsgruppe notwendig. Der GS scheint eine untergeordnete Rolle bei der Abschätzung des Therapieerfolgs der ablativen Metastasen-Bestrahlung zu spielen. Dies kann als Hinweis verstanden werden, dass die Behandlung von PCA mit sowohl höheren als auch niedrigeren GS sinnvoll ist. Vorangegangene Studien befassten sich bereits mit der Wirksamkeit der ablativen Bestrahlung des Primärtumors.⁶ Vereinzelt Untersuchungen nahmen in der Folge die gezielte Bestrahlung von Metastasen in den Blick, jedoch ohne dabei Unterschiede und Gemeinsamkeiten bei der Behandlung verschiedener Metastasen-Ursprünge darzustellen.^{10,42} In dieser Arbeit erwies sich die ablativ Bestrahlung von Knochenmetastasen als ähnlich wirksam wie die Bestrahlung von Lymphknotenmetastasen. Für die differenzierte Betrachtung sind weiterführende Studien notwendig, in welche zusätzliche Kriterien wie das ADT-freie Überleben, Lebensqualität und Toxizität einbezogen

werden. Damit könnte man die Wirksamkeit der ablativen Bestrahlung von Knochenmetastasen genauer untersuchen und belegen.¹⁰ Des Weiteren weist diese Arbeit daraufhin, dass eine gezielte Metastasen-Bestrahlung beim PCA sinnvoll sein kann, solange die Metastasen-Zahl gering ist. Bei Patienten mit OMD scheint es eine untergeordnete Rolle zu spielen, ob eine, 2 oder 3 Metastasen bestrahlt werden. Von besonderem Interesse bleibt weiterhin die maximale Metastasen-Zahl, bis zu der sich eine gezielte Metastasen-Behandlung als sinnvoll erweist.

6. Literaturverzeichnis

1. Niazi T, Elakshar S, Stroian G. Local ablative stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2018; **12**(3): 351-8.
2. Nader R, El Amm J, Aragon-Ching J. Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian Journal of Andrology* 2018; **20**(3): 221-9.
3. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, et al. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2017; **14**(7): 415-39.
4. Sathianathen NJ, Konety BR, Crook J, Saad F, Lawrentschuk N. Landmarks in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2018; **15**(10): 627-42.
5. Costello AJ. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. *Nat Rev Urol* 2020; **17**(3): 177-88.
6. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2018; **392**(10162): 2353-66.
7. Zhang B, Leech M. A Review of Stereotactic Body Radiation Therapy in the Management of Oligometastatic Prostate Cancer. *Anticancer Res* 2020; **40**(5): 2419-28.
8. Ashrafzadeh M, Farhood B, Elejojo Musa A, Taeb S, Rezaeyan A, Najafi M. Abscopal effect in radioimmunotherapy. *Int Immunopharmacol* 2020; **85**: 106663.
9. Esprit A, de Mey W, Bahadur Shahi R, Thielemans K, Franceschini L, Breckpot K. Neo-Antigen mRNA Vaccines. *Vaccines (Basel)* 2020; **8**(4).
10. Patel PH, Chaw CL, Tree AC, Sharabiani M, van As NJ. Stereotactic body radiotherapy for bone oligometastatic disease in prostate cancer. *World J Urol* 2019; **37**(12): 2615-21.
11. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.. 3.22 Prostata. In: Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Ausgabe, Berlin, 2019: S. 98-101.
12. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.. 3.12 Lunge. In: Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Ausgabe, Berlin, 2019: S. 60-63.
13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, AWMF Registernummer: 043/022OL. 2021. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (letzter Zugriff 19.10.2021).
14. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; **49**(6): 1374-403.
15. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008; **15**(1): 3866-71.
16. Bott SR, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J* 2003; **79**(936): 575-80.
17. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *Jama* 2005; **293**(17): 2095-101.
18. Muralidhar V, Mahal BA, Nguyen PL. Conditional cancer-specific mortality in T4, N1, or M1 prostate cancer: implications for long-term prognosis. *Radiation Oncology* 2015; **10**(1): 155.
19. Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *Prostate* 2014; **74**(2): 210-6.
20. Scosyrev E, Messing EM, Mohile S, Golijanin D, Wu G. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality. *Cancer* 2012; **118**(12): 3062-70.
21. Connor MJ, Smith A, Miah S, et al. Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials. *Eur Urol Oncol* 2020; **3**(5): 582-93.
22. Gaylis FD, Choi JE, Hamilton Z, et al. Change in prostate cancer presentation coinciding with USPSTF screening recommendations at a community-based urology practice. *Urol Oncol* 2017; **35**(11): 663.e1-.e7.

23. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003; **97**(8): 1894-903.
24. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003; **91**(9): 789-94.
25. Graham S, Haughey B, Marshall J, et al. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst* 1983; **70**(4): 687-92.
26. Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst* 1998; **90**(21): 1637-47.
27. Morton RA, Jr. Racial differences in adenocarcinoma of the prostate in North American men. *Urology* 1994; **44**(5): 637-45.
28. Etminan M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; **13**(3): 340-5.
29. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys* 2004; **430**(1): 127-34.
30. Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, et al. Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. *Cancer Sci* 2004; **95**(1): 65-71.
31. Nelson WG. Prostate cancer prevention. *Curr Opin Urol* 2007; **17**(3): 157-67.
32. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002; **13**(1): 72-9.
33. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002; **60**(1): 78-83.
34. Patil N, Gaitonde K. Clinical Perspective of Prostate Cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2016; **25**(3): 103-8.
35. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007; **177**(6): 2106-31.
36. Cornford P, Tilki D, van den Bergh RCN, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2024. <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer> (letzter Zugriff 22.12.2024).
37. Mazzone E, Preisser F, Nazzani S, et al. Location of Metastases in Contemporary Prostate Cancer Patients Affects Cancer-Specific Mortality. *Clinical Genitourinary Cancer* 2018; **16**(5): 376-84.e1.
38. Vinjamoori AH, Jagannathan JP, Shinagare AB, et al. Atypical metastases from prostate cancer: 10-year experience at a single institution. *AJR Am J Roentgenol* 2012; **199**(2): 367-72.
39. Riihimäki M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Clinical landscape of cancer metastases. *Cancer Med* 2018; **7**(11): 5534-42.
40. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; **13**(1): 8-10.
41. Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, et al. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naive metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHAARTED and LATITUDE trial. *Urol Oncol* 2018; **36**(4): 158.e13-.e20.
42. De Bruycker A, Tran PT, Achtman AH, Ost P. Clinical perspectives from ongoing trials in oligometastatic or oligorecurrent prostate cancer: an analysis of clinical trials registries. *World J Urol* 2021; **39**(2): 317-26.
43. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2020; **38**(25): 2830-8.
44. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD für Krebsregisterdaten auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten Epi2018_1, verfügbare Diagnosejahre bis 2016 (für die neuen Bundesländer nur bis Diagnosejahr 2015 auf dem Stand von Epi2017_2). <https://doi.org/10.18444/5.03.01.0005.0014.0001>. 2019. https://www.dar.de/dara/study/web_show?res_id=687813&lang=en&mdlang=en&detail=true (letzter Zugriff 10.12.2024).

45. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. Letzte Aktualisierung: 05.09.2024. www.krebsdaten.de/abfrage (letzter Zugriff 10.12.2024).
46. Walz J, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**(24): 3576-81.
47. American Cancer Society. Survival Rates for Prostate Cancer. 2021. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (letzter Zugriff 09.11.2021).
48. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther* 2018; **35**(9): 1285-94.
49. Schatten H. Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies. *Adv Exp Med Biol* 2018; **1095**: 1-14.
50. Brierley JD, Gospodarowicz M, Wittekind C, eds. UICC TNM classification of malignant tumours. 8th ed. New York: Wiley Blackwell, 2016.
51. Litwin MS, Tan HJ. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *Jama* 2017; **317**(24): 2532-42.
52. Hakenberg OW. Prostatakarzinom: Kein harmloser Alterskrebs. 2020. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/214982/Prostatakarzinom-Kein-harmloser-Alterskrebs> (letzter Zugriff 16.12.2021).
53. Lomas DJ, Ahmed HU. All change in the prostate cancer diagnostic pathway. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; **17**(6): 372-81.
54. Hötter A, Donati OF. [PI-RADS 2.1 and structured reporting of magnetic resonance imaging of the prostate]. *Radiologe* 2021; **61**(9): 802-9.
55. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016; **69**(1): 16-40.
56. Goldberg H, Ramiz AH, Glicksman R, et al. Extraprostatic Extension in Core Biopsies Epitomizes High-risk but Locally Treatable Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2019; **2**(1): 88-96.
57. Munjal A, Leslie SW. Gleason Score. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553178/> (letzter Zugriff 10.12.2024).
58. Tagai EK, Miller SM, Kutikov A, et al. Prostate Cancer Patients' Understanding of the Gleason Scoring System: Implications for Shared Decision-Making. *J Cancer Educ* 2019; **34**(3): 441-5.
59. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992; **23**(3): 273-9.
60. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Prostatakrebs I - Lokal begrenztes Prostatakarzinom. Ein evidenzbasierter Patientenratgeber zur S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Dritte Auflage, 2018). 2018. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/prostatakrebs> (letzter Zugriff 10.12.2024).
61. Li QK, Lih TM, Wang Y, et al. Improving the detection of aggressive prostate cancer using immunohistochemical staining of protein marker panels. *Am J Cancer Res* 2022; **12**(3): 1323-36.
62. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004; **17**(3): 292-306.
63. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. 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): 244-52.
64. Graham J, Kirkbride P, Cann K, Hasler E, Prettyjohns M. Prostate cancer: summary of updated NICE guidance. *Bmj* 2014; **348**: f7524.

65. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017; **71**(4): 618-29.
66. Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol* 2009; **6**(2): 76-85.
67. Choi E, Buie J, Camacho J, Sharma P, de Riese WTW. Evolution of Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Its New Emerging Modalities in Prostate Cancer: An Update for Practicing Urologists, Clinicians and Medical Providers. *Res Rep Urol* 2022; **14**: 87-108.
68. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocr Rev* 2021; **42**(3): 354-73.
69. Bruchoovsky N, Goldenberg SL, Akakura K, Rennie PS. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists in prostate cancer. Elimination of flare reaction by pretreatment with cyproterone acetate and low-dose diethylstilbestrol. *Cancer* 1993; **72**(5): 1685-91.
70. Ricci F, Buzzatti G, Rubagotti A, Boccardo F. Safety of antiandrogen therapy for treating prostate cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2014; **13**(11): 1483-99.
71. Orme JJ, Pagliaro LC, Quevedo JF, Park SS, Costello BA. Rational Second-Generation Antiandrogen Use in Prostate Cancer. *Oncologist* 2022; **27**(2): 110-24.
72. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2019; **37**(32): 2974-86.
73. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; **381**(1): 13-24.
74. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; **20**(5): 686-700.
75. Mason M. What implications do the tolerability profiles of antiandrogens and other commonly used prostate cancer treatments have on patient care? *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; **132** Suppl 1: S27-35.
76. Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ. Bicalutamide monotherapy preserves bone mineral density, muscle strength and has significant health-related quality of life benefits for osteoporotic men with prostate cancer. *BJU Int* 2011; **107**(12): 1923-9.
77. Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer* 2009; **115**(11): 2388-99.
78. Taplin ME, Montgomery B, Logothetis CJ, et al. Intense androgen-deprivation therapy with abiraterone acetate plus leuprolide acetate in patients with localized high-risk prostate cancer: results of a randomized phase II neoadjuvant study. *J Clin Oncol* 2014; **32**(33): 3705-15.
79. Tucci M, Leone G, Buttigliero C, et al. Hormonal treatment and quality of life of prostate cancer patients: new evidence. *Minerva Urol Nefrol* 2018; **70**(2): 144-51.
80. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; **382**(22): 2091-102.
81. Rose M, Burgess JT, O'Byrne K, Richard DJ, Bolderson E. PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2020; **8**.
82. Liu S, Hua Y, Wang J, et al. RNA polymerase III is required for the repair of DNA double-strand breaks by homologous recombination. *Cell* 2021; **184**(5): 1314-29.e10.
83. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2021; **7**(1): 9.
84. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; **383**(24): 2345-57.
85. Kramer MW, Krege S, Peters I, Merseburger AS, Kuczyk MA. [Targeted therapy of urological tumours. Experimental field or established therapeutic approach?]. *Urologe A* 2010; **49**(10): 1260-5.

86. Rastogi I, Muralidhar A, McNeel DG. Vaccines as treatments for prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2023; **20**(9): 544-59.
87. Cha HR, Lee JH, Ponnazhagan S. Revisiting Immunotherapy: A Focus on Prostate Cancer. *Cancer Res* 2020; **80**(8): 1615-23.
88. Tabata K, Niibe Y, Satoh T, et al. Radiotherapy for oligometastases and oligo-recurrence of bone in prostate cancer. *Pulm Med* 2012; **2012**: 541656.
89. Schick U, Jorcano S, Nouet P, et al. Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases. *Acta Oncol* 2013; **52**(8): 1622-8.
90. Muacevic A, Kufeld M, Rist C, Wowra B, Stief C, Staehler M. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urol Oncol* 2013; **31**(4): 455-60.
91. Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, et al. Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naive Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *Eur Urol* 2016; **69**(1): 9-12.
92. Podder TK, Fredman ET, Ellis RJ. Advances in Radiotherapy for Prostate Cancer Treatment. *Adv Exp Med Biol* 2018; **1096**: 31-47.
93. Bolla M, Verry C, Long JA. High-risk prostate cancer: combination of high-dose, high-precision radiotherapy and androgen deprivation therapy. *Curr Opin Urol* 2013; **23**(4): 349-54.
94. Rueß D, Kocher M, Treuer H, Ruge MI. [Computer-controlled high-precision radiation]. *Hno* 2017; **65**(1): 19-24.
95. Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K. Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie; 2006. S. 568-569.
96. Malone S. Dose-escalated 3D conformal radiotherapy in prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; **4**(4): 663-8.
97. Symonds RP. Recent advances: Radiotherapy. *Bmj* 2001; **323**(7321): 1107-10.
98. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, 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): 125-9.
99. South CP, Khoo VS, Naismith O, Norman A, Dearnaley DP. A comparison of treatment planning techniques used in two randomised UK external beam radiotherapy trials for localised prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; **20**(1): 15-21.
100. Wolff D, Stieler F, Welzel G, et al. Volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs. serial tomotherapy, step-and-shoot IMRT and 3D-conformal RT for treatment of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2009; **93**(2): 226-33.
101. Gauter-Fleckenstein B, Polednik M, Wenz F. Prostatakarzinom: Strahlentherapie als kurative Option. 2017. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/190585/Prostatakarzinom-Strahlentherapie-als-kurative-Option> (letzter Zugriff 05.09.2022).
102. Levin-Epstein R, Qiao-Guan G, Juarez JE, et al. Clinical Assessment of Prostate Displacement and Planning Target Volume Margins for Stereotactic Body Radiotherapy of Prostate Cancer. *Front Oncol* 2020; **10**: 539.
103. Chiavassa S, Bessieres I, Edouard M, Mathot M, Moignier A. Complexity metrics for IMRT and VMAT plans: a review of current literature and applications. *Br J Radiol* 2019; **92**(1102): 20190270.
104. Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; **6**(5): 650-9.
105. Exner S, Behrens F, Fehlaue F. Gezielte Therapie beim metastasierten Prostatakarzinom mittels robotergestützter Radiochirurgie. 2021. <https://healthcare-in-europe.com/de/news/metastasen-gezielte-therapie-beim-metastasierten-prostatakarzinom-mittels-robotergestuetzter-radiochirurgie.html> (letzter Zugriff 05.09.2022).
106. Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, et al. Robotic Image-Guided Stereotactic Radiotherapy, for Isolated Recurrent Primary, Lymph Node or Metastatic Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2012; **82**(2): 889-97.

107. Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B, et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiation Oncology* 2014; **9**(1): 135.
108. Rich JT, Neely JG, Paniello RC, Voelker CC, Nussenbaum B, Wang EW. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; **143**(3): 331-6.
109. Bland JM, Altman DG. The logrank test. *Bmj* 2004; **328**(7447): 1073.
110. Ingrosso G, Trippa F, Maranzano E, et al. Stereotactic body radiotherapy in oligometastatic prostate cancer patients with isolated lymph nodes involvement: a two-institution experience. *World J Urol* 2017; **35**(1): 45-9.
111. Sage EK, Vogel MME, Dewes S, et al. [Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of bone metastases in oligometastasised prostate cancer]. *Aktuelle Urol* 2020; **51**(3): 265-70.
112. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018; **36**(5): 446-53.
113. Franzese C, Di Brina L, D'Agostino G, et al. Predictive factors for survival outcomes of oligometastatic prostate cancer patients treated with metastases-directed therapy: a recursive partitioning-based analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; **145**(10): 2469-79.
114. Ost P, Decaestecker K, Lambert B, et al. Prognostic factors influencing prostate cancer-specific survival in non-castrate patients with metastatic prostate cancer. *Prostate* 2014; **74**(3): 297-305.
115. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol* 2016; **70**(2): 256-62.
116. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018; **36**(11): 1080-7.
117. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence (STOMP): Five-year results of a randomized phase II trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020; **38**(6_suppl): 10-.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Dosisverteilung bei der VMAT eines lokal begrenzten PCA im CT. Höchstdosis im rot umrandeten Zentrum; deutlich geringere Dosis in der blau gekennzeichneten Peripherie. ¹⁰¹	24
Abb. 2: Dosisverteilung am Cyberknife für Bestrahlung einer Lymphknotenmetastase. Maximale Dosis im Zentrum; hoher Dosisabfall im umliegenden Gewebe. ¹⁰⁵	24
Abb. 3: Bestrahlung einer Lymphknoten-Metastase mittels Cyberknife. Blaue Linien kennzeichnen die Einstrahlwinkel des Cyberknife. ¹⁰⁵	25
Abb. 4: RT mittels Cyberknife. ¹⁰⁵	25
Abb. 5: Überlebensfunktionen bezogen auf den GS der Patienten.....	32
Abb. 6: Überlebensfunktionen bezogen auf den Metastasen-Ursprung.....	34
Abb. 7: Überlebensfunktionen bezogen auf die Anzahl ossärer Metastasen.	36
Abb. 8: Überlebensfunktionen bezogen auf die Anzahl der Lymphknotenmetastasen.....	36

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PI-RADS Version 2. ⁵⁵	18
Tabelle 2: Übersicht der Patientencharakteristika mit absoluter Patientenzahl und Patientenanteil in Prozent.	30
Tabelle 3: Mittlere und mediane Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs. Zeit in Monaten.....	31
Tabelle 4: Unterteilung des Patientenkollektivs nach GS. Absolute Patientenzahl und Patientenanteil in Prozent.	31
Tabelle 5: Mittlere und mediane Überlebenszeit bezogen auf den GS der Patienten. Zeit in Monaten.....	32
Tabelle 6: Unterteilung des Patientenkollektivs nach Metastasen-Ursprung. Absolute Patientenzahl und Patientenanteil in Prozent.....	33
Tabelle 7: Mittlere und mediane Überlebenszeit bezogen auf den Metastasen-Ursprung. Zeit in Monaten.	33
Tabelle 8: Unterteilung des Patientenkollektivs nach Anzahl ossärer Metastasen. Absolute Patientenzahl und Patientenanteil in Prozent.....	34
Tabelle 9: Mittlere und mediane Überlebenszeit bezogen auf die Anzahl ossärer Metastasen. Zeit in Monaten.	35
Tabelle 10: Log-Rank-Test bezogen auf die Anzahl ossärer Metastasen.....	35
Tabelle 11: Unterteilung des Patientenkollektivs nach Anzahl der Lymphknotenmetastasen. Absolute Patientenzahl und Patientenanteil in Prozent.	36