



Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
(Direktorin: Prof. Dr. Stephanie E. Combs)

Postoperative Radiotherapie des Prostatakarzinoms nach radikaler Prostatektomie: Ein Vergleich des onkologischen Ergebnisses und der Toxizitäten

Marco Matthias Erich Vogel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. apl. Prof. Dr. Kathleen Herkommer

Die Dissertation wurde am 05.08.2019 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.02.2020 angenommen.

In Widmung meiner Familie

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Langform
(p)T	(pathologisches) Tumorstadium
3D-CRT	Drei-Dimensional konformale Radiotherapie
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
ADRT	Additive Radiotherapie
ADT	Hormontherapie von engl. <i>Androgen Deprivation Therapy</i>
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ART	Adjuvante Radiotherapie
BCR	Biochemisches Rezidiv von engl. <i>Biochemical Recurrence</i>
BCRFS	Biochemisches rezidivfreies Überleben von engl. <i>Biochemical recurrence-free Survival</i>
CT	Computertomographie
CTV	<i>Clinical Target Volume</i>
ED	Erektile Dysfunktion
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GETUG	Genitourinary Group
GI	gastrointestinal
GS	Gleason Score
Gy	Gray (Joule/Kilogramm)
HDR- Brachytherapie	<i>High Dose Rate-Brachytherapie</i>
HIFU	Hochintensiver fokussierter Ultraschall
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IFN- γ	Interferon gamma
IGRT	<i>Image Guided Radiotherapy</i>
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiotherapy</i>
ISUP	International Society of Urological Pathology
J	Jahre
KOF	Körperoberfläche
L0/L1	Lymphovaskuläre Invasion

LDR-Brachtherapie	<i>Low Dose Rate-Brachytherapie</i>
LHRH	<i>Luteinising-hormone-releasing hormone</i>
MFS	Metastasenfreies Überleben von engl. <i>Metastasis-free survival</i>
MMP	Matrix-Metalloprotease
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ng/ml	Nanogramm/Milliliter
NO	Stickstoffmonoxid
OAR	Risikoorgan von engl. <i>Organ at Risk</i>
OP	Operation
p	Signifikanzwert
PCSS	Prostata-spezifisches Überleben von engl. <i>Prostate Cancer-specific Survival</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressions-freies Überleben von engl. <i>Progression-free Survival</i>
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSADT	<i>Prostate-specific Antigen Doubling Time</i>
PTV	<i>Planning Target Volume</i>
R	Spannweite von engl. <i>Range</i>
R0/R1	Resektionsstatus
RP	Radikale Prostatektomie
ROC	<i>Receiver-Operating-Characteristics</i>
RT	Radiotherapie
SAKK	Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung
SI	<i>Système international d'unités</i>
SPCG	Scandinavian Prostate Cancer Group
SRT	Salvage Radiotherapie
SWOG	Southwest Oncology Group
TGF- β	<i>Transforming growth factor beta</i>
TNF- α	<i>Tumore necrosis factor alpha</i>

TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
UG	urogenital
UI	Urininkontinenz
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VMAT	<i>Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy</i>
(p)N0/1	(pathologischer) Nodalstatus
M0/1	Fernmetastasen
Pn0/1	Perineuralscheideninfiltration

Die physikalischen Größen in der folgenden Arbeit sind soweit möglich in internationalen SI-Einheiten angegeben, ausgenommen es werden traditionell andere Einheiten verwendet. Werden englische Begriffe verwendet, die im medizinischen Sprachgebrauch auch im Deutschen üblich sind, so werden diese im Fließtext kursiv gesetzt.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Das Prostatakarzinom	9
1.2	Therapiemöglichkeiten.....	13
1.2.1	Radikale Prostatektomie.....	13
1.2.2	Radiotherapie	14
1.2.2.1	Definitive Radiotherapie.....	14
1.2.2.2	Postoperative Radiotherapie.....	15
1.2.2.2.1	Adjuvante Radiotherapie.....	15
1.2.2.2.2	Salvage Radiotherapie	16
1.2.2.2.3	Additive Radiotherapie.....	16
1.2.2.2.4	Technik und Nebenwirkungen	17
1.2.2.3	Brachytherapie.....	19
1.3	Weitere Therapiemöglichkeiten	19
1.4	Aktuelle Literatur und Fragestellung.....	21
2	Material und Methoden.....	30
2.1	Patienten.....	30
2.2	Definition des biochemischen Rezidivs, sekundäre Endpunkte	31
2.3	Radiotherapie	32
2.4	Datenerfassung, Datenschutz	33
2.5	Statistik	33
3	Ergebnisse	35
3.1	Onkologisches Ergebnis	35
3.1.1	Biochemische Rezidive und Metastasen in der Gesamtgruppe.....	35
3.1.2	Frühe versus späte Salvage Radiotherapie.....	35
3.1.3	Adjuvante Radiotherapie versus frühe Salvage Radiotherapie.....	37
3.1.3.1	Gesamte Gruppe	37
3.1.3.2	Lokal begrenzte Prostatakarzinome	38
3.1.3.3	Lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome.....	39
3.2	Toxizitäten	40
3.2.1	Gastrointestinale Nebenwirkungen	40
3.2.2	Urogenitale Nebenwirkungen.....	43
3.2.3	Dosisparameter und Technik.....	48
4	Diskussion	50
4.1	Onkologisches Ergebnis	50
4.1.1	Diskussion der eigenen Ergebnisse.....	50
4.1.2	Vergleich mit anderen Studien.....	53
4.2	Toxizitäten	57
4.2.1	Diskussion der eigenen Ergebnisse.....	57

4.2.2	Vergleich mit anderen Studien.....	61
4.3	Limitationen	64
5	Zusammenfassung	67
6	Tabellenverzeichnis.....	68
7	Abbildungsverzeichnis.....	69
8	Literaturverzeichnis.....	71
9	Publikationen	82

1 Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom

Die Prostata liegt ventral des Rektums und kaudal der Blase (Anatomie der Prostata siehe Abbildung 1). Sie produziert ca. 30 % des Ejakulats (Schiebler & Korf, 2007). Pathologische Befunde der Prostata sind nicht selten. So ist Prostatakrebs eine der häufigsten Krebsdiagnosen weltweit. 2012 gab es schätzungsweise 1,1 Millionen neu diagnostizierte Fälle, davon 37,5 % in Europa (International

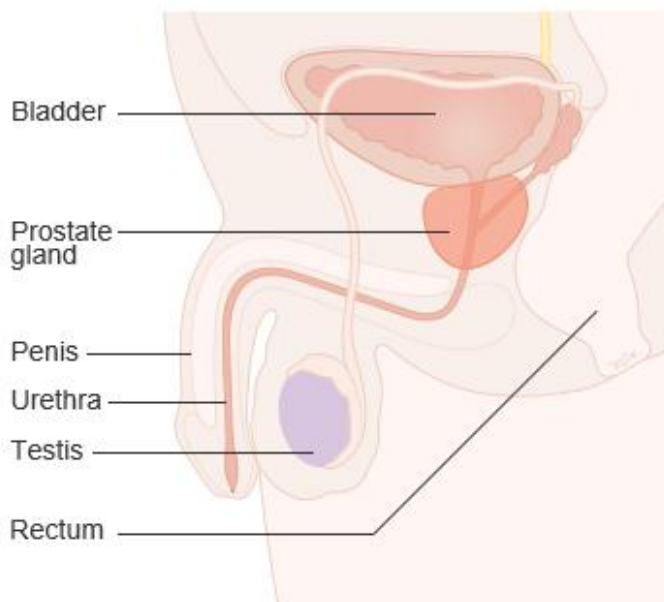


Abbildung 1: Anatomie der Prostata (Cancer Research UK, 2014b)

Agency for Research on Cancer, 2014). In Deutschland registriert das Robert Koch-Institut das Malignom der Prostata als häufigste Krebsdiagnose (2012: 63.710 Fälle) und als die dritthäufigste Krebstodesursache (2012: 12.957 Fälle) des Mannes (Kaatsch et al., 2015).

Die Ursache des Prostatakarzinoms ist noch nicht abschließend geklärt, man geht allerdings von einer genetischen Komponente bei der Tumorentstehung aus (Steinberg, Carter, Beaty, Childs, & Walsh, 1990). Das Karzinom entwickelt sich dabei zu 68 % in der peripheren Zone der Prostata (McNeal, Redwine, Freiha, & Stamey, 1988), deswegen zeigt es sich in frühen Stadien eher symptomarm. Erst in fortgeschrittener Phase (siehe Abbildung 2) kommt es zu den klassischen Miktionsbeschwerden (Nykturie, Pollakisurie, Dysurie, Algurie) oder Einschränkungen durch eine bereits erfolgte Metastasierung. Zur Einschätzung und Prognose des Prostatakrebses sind drei Faktoren unerlässlich: Tumor-Nodus-Metastasen-Klassifikation (TNM, *Staging*), Gleason Score (*Grading*) und PSA-Wert (prostataspezifisches Antigen). Die TNM-Klassifikation zeigt die lokale Ausbreitung des Primärtumors innerhalb oder außerhalb der Prostata (siehe Tabelle 1). Sie wird

klinisch (z. B. durch digital-rektale Untersuchung), bildgebend (z. B. mit Hilfe von CT, MRT, PET oder transrektaler Sonografie) oder histopathologisch eruiert. Der Gleason Score, welcher die pathologische Differenzierung des bösartigen Drüsengewebes angibt, wird durch Auswertung von histologischem Material bestimmt. Bei einer Stanzbiopsie zeigt die erste Ziffer den häufigsten und die zweite Ziffer den schlechtesten Differenzierungsgrad an (z. B. 3+3=6).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms

T: Primärtumor		N: Regionäre Lymphknoten	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist	N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes	M: Fernmetastasen	
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in mehr als 5 % des resezierten Gewebes	M0	Keine Fernmetastasen
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z. B. wegen erhöhtem PSA)	M1	Fernmetastasen
T2	Tumor begrenzt auf Prostata ¹	M1a	Nichtregionäre(r) Lymphknoten
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger	M1b	Knochen
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens	M1c	Andere Lokalisation(en)
T2c	Tumor in beiden Lappen ²		
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel		
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig) eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalses		
T3b	Tumor infiltriert der Samenblase(n)		
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. Sphincter externus, Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert		

Note. T = Tumorstadium, N = Nodalstatus, M = Fernmetastasen (Wittekind, 2017, pp. 245-247)

¹ Ein Tumor, der durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen gefunden wird, aber weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist, wird als T1c klassifiziert.

² Invasion in den Apex der Prostata oder in die Prostatakapsel (aber nicht darüber hinaus) wird als T2 (nicht T3) klassifiziert.

Nach radikaler Prostatektomie geben beide Ziffern die häufigsten Differenzierungsgrade an (Epstein, 2013). Aktuell geht man dazu über, den Gleason Score in Prognosegruppen 1 bis 5 einzuteilen. Dabei entspricht Gleason Score 6 Prognosegruppe 1 (Epstein et al., 2016). Gleason Score 6 ist der niedrigste Wert, der noch als Karzinom bezeichnet wird. Im Gegensatz zur alten Einteilung, wird in der neuen Graduierung die Prognose des Karzinoms mehr miteinbezogen.

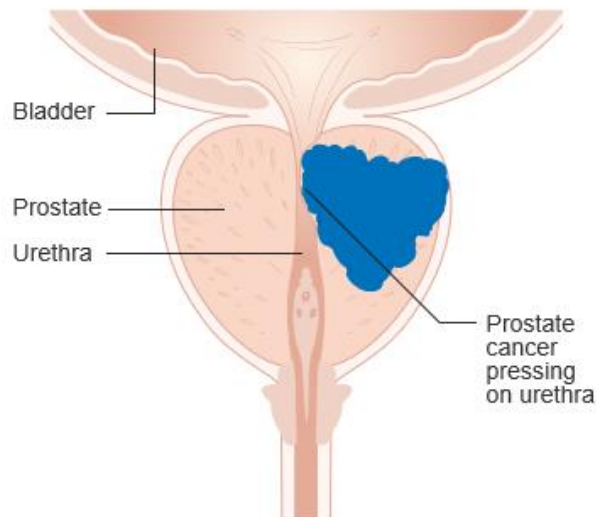


Abbildung 2: Prostatakarzinom verlegt Urethra (Cancer Research UK, 2014a)

Ein weiteres wichtiges Merkmal zur Diagnose und Beurteilung eines Prostatakarzinoms ist der PSA-Wert, wobei die flächendeckende PSA-Bestimmung zu einem hohen Prozentsatz an Überdiagnosen führt (Schroder et al., 2009). Der PSA-Wert muss daher immer im Zusammenhang mit der klinischen Untersuchung (vor allem digital-rektale Untersuchung) bewertet werden. Eine herausragende Rolle nimmt dieser Laborwert innerhalb der Nachsorge ein (siehe 1.2). Zusätzlich werden T-Klassifikation, Gleason Score und PSA-Wert in der National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Klassifikation zur Einschätzung des Risikos herangezogen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Risikoeinteilung basierend auf National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Richtlinien Version 1

	niedriges Risiko	mittleres Risiko	hohes Risiko
T-Stadium	≤ T2a	T2b-T2c	≥ T3a
Gleason Score	≤ 6	7	≥ 8
PSA-Wert	< 10 ng/ml	10-20 ng/ml	> 20 ng/ml

Note. T-Stadium = Tumorstadium, PSA = Prostataspezifisches Antigen (Mohler et al., 2016)

Zur Entscheidungsfindung für eine Therapie spielt das Wachstumsmuster des Karzinoms eine wichtige Rolle. Man unterscheidet das lokal begrenzte (T1-2 N0 M0), das lokal fortgeschrittene (T3-4 N0 M0) und das fortgeschritten/metastasierte Prostatakarzinom (M1).

1.2 Therapiemöglichkeiten

Die beiden Säulen der Prostatakarzinomtherapie sind die radikale Prostatektomie (RP) und die Radiotherapie (RT). Weiterhin kann eine aktive Überwachung/abwartende Beobachtung, eine Hormontherapie (ADT von engl. *Androgen Deprivation Therapy*) oder eine Chemotherapie erfolgen. Die im Weiteren beschriebene Therapie basiert auf der aktuellen S3-Leitlinie Prostatakarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Weitere Therapieprinzipien wie Hyperthermie oder die hochintensive fokussierte Ultraschall-(HIFU)-Therapie sollen in dieser Arbeit nicht betrachtet werden.

1.2.1 Radikale Prostatektomie

Die RP (siehe Abbildung 3) ist eine wichtige und in Deutschland traditionell die häufigste Primärtherapie des Prostatakarzinoms (Schostak & Blana, 2015).

Der Zugangsweg erfolgt retropubisch, perineal, laparoskopisch oder roboterassistiert laparoskopisch (z. B. mit Hilfe des daVinci®-Operationssystems) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). In Deutschland wird die Operation meist retropubisch durchgeführt (Hautmann & Gschwend, 2014, p. 226). In den

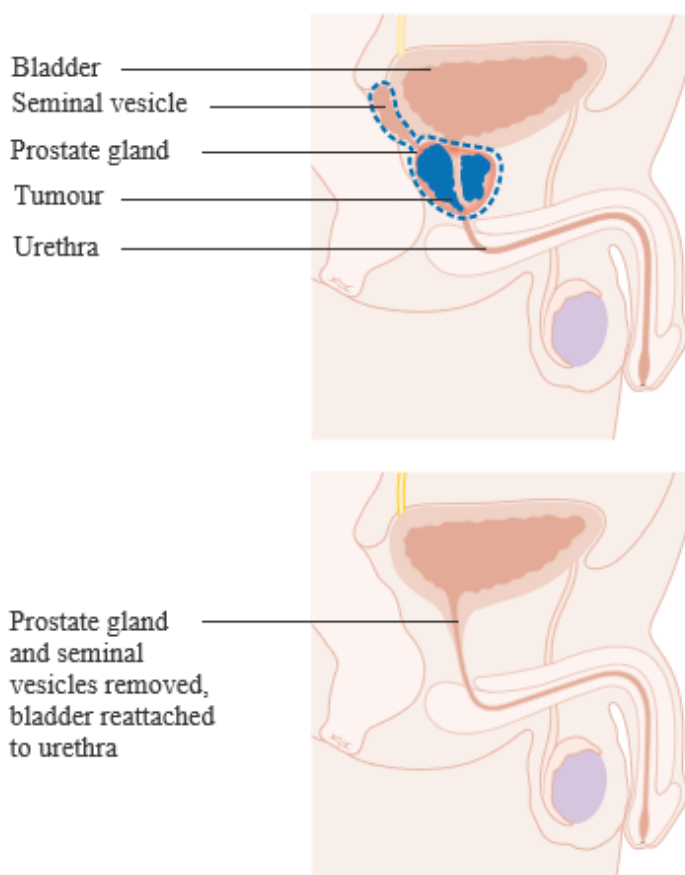


Abbildung 3: Anatomie vor (oben) und nach (unten) radikaler Prostatektomie (Cancer Research UK, 2016)

USA hat die roboterassistierte laparoskopische Technik die klassische retropubische Technik abgelöst und auch in Europa setzt sich diese Methode zunehmend durch (Skarecky, 2013). Ziel all dieser Techniken ist die Entfernung der Prostata und Samenblasen unter Schonung der Nervenbündel (v. a. des Nervus cavernosus penis, welcher für die Erektion verantwortlich ist) und Schaffung einer dichten Anastomose zwischen Blasenhalshals und Harnröhre sowie möglichst die komplette Resektion des Tumorgewebes (Fu, Moul, & Sun, 2011). Bei bestimmten Risikofaktoren kann, sollte oder soll postoperativ eine RT erfolgen (siehe 1.2.3).

1.2.2 Radiotherapie

1.2.2.1 Definitive Radiotherapie

Die definitive RT stellt, neben dem operativen Vorgehen, eine weitere kurative Therapiemöglichkeit dar. Die Frage der Gleichwertigkeit, beziehungsweise der Überlegenheit einer der Therapien ist noch nicht endgültig geklärt. Die kürzlich publizierte ProtecT-Studie (Donovan et al., 2016; Hamdy et al., 2016) verglich das Ergebnis und die Toxizitäten von RT, RP und Überwachung bei 1643 Patienten mit lokal begrenzten Karzinomen. Die prostatakarzinomspezifische Mortalität sowie die klinischen Progressions- und Metastasenraten von RT und RP unterscheiden sich nicht signifikant. Blasen- und Sexualfunktionsstörungen zeigten sich eher in der Operationsgruppe, Darmtoxizitäten eher in der Bestrahlungsgruppe. Die SPCG-15-Studie (Clinicaltrials.gov Identifier: NCT02102477) vergleicht derzeit RP und RT bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen, etwaige Ergebnisse stehen aber noch aus. Wird eine definitive Bestrahlung durchgeführt, so soll (Empfehlungsgrad A) diese mit 74 bis ca. 80 Gy (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018) erfolgen. Abbildung 4 zeigt die Bestrahlungsvolumina eines Bestrahlungsplans einer definitiven Radiotherapie.



Abbildung 4: Bestrahlungsvolumina eines Bestrahlungsplans einer definitiven Radiotherapie der Prostata. *Planning Target Volume* in Rot, Rektum in Grün (Transversale Darstellung)

1.2.2.2 Postoperative Radiotherapie

Bei bestimmten Risikofaktoren erfolgt postoperativ eine perkutane RT. Diese kann als adjuvante Radiotherapie (ART), Salvage Radiotherapie (SRT) oder additive Radiotherapie (ADRT) erfolgen.

1.2.2.2.1 Adjuvante Radiotherapie

Die ART erfolgt postoperativ bei histopathologischen Risikofaktoren. Die deutsche S3-Leitlinie definiert die ART als RT nach RP nach Erreichen des PSA-Nullbereichs (Evidenzgrad 4) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Bei pT3 R1-Tumoren soll (Empfehlungsgrad A), bei pT3 R0-Tumoren sollte (Empfehlungsgrad B) und bei pT2 R1-Tumoren kann (Empfehlungsgrad 0) postoperativ eine ART erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Die deutsche Leitlinie empfiehlt einen Beginn der ART innerhalb von 4 Monaten postoperativ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Alle Patienten sollen (Empfehlungsgrad A) im Rahmen der Aufklärung für eine ART über die Alternative eines SRT-Konzepts informiert werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Bei Patienten mit Lymphknotenbefall (pN1) kann (Empfehlungsgrad

0) eine adjuvante RT der pelvinen Lymphabflusswege in Kombination mit einer Hormontherapie erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

1.2.2.2.2 Salvage Radiotherapie

Entscheidet man sich postoperativ für eine PSA-getriggerte Nachsorge, so kann im Verlauf eine SRT notwendig werden. Ein postoperativer PSA-Wert im Nullbereich zeigt in den meisten Fällen eine Krankheitskontrolle an. Bei Wiederanstieg des PSA-Wertes wird ein Tumorrezidiv vermutet und meist radiotherapeutisch behandelt. Laut Leitlinie sollte (Empfehlungsgrad B) die SRT (von engl. *Salvage*: Rettung) postoperativ bei PSA-Wert-Wiederanstieg angeboten werden. Dabei soll (Empfehlungsgrad A) sie möglichst früh (PSA-Wert < 0,5 ng/ml) erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Bartkowiak et al. empfehlen eine SRT sogar schon bei < 0,2 ng/ml (Bartkowiak et al., 2017). Die SRT sollte (Empfehlungsgrad B) mit mindestens 66 Gy durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Bei der Entscheidung zur SRT sind neben dem Patientenwunsch, auch das Vorliegen von günstigen Faktoren für eine *Wait-and-See*-Strategie sowie die Lebenserwartung/Komorbiditäten des Patienten zu berücksichtigen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Pound et al. untersuchten den Verlauf nach RP mit folgenden BCR ohne Therapie und zeigten für Patienten mit den günstigen Faktoren PSADT (PSA *Doubling Time*) nach RP > 10 Monate, PSA-Rezidiv nach RP > 2 Jahre und Gleason Score < 8 signifikant weniger Fernmetastasen bei einem unbehandelten PSA-Rezidiv (Pound et al., 1999).

1.2.2.2.3 Additive Radiotherapie

Als ADRT bezeichnet man eine Radiotherapie bei postoperativer PSA-Persistenz. Unter einem persistierenden PSA-Wert versteht man dabei einen über dem Nullwert liegenden postoperativen Wert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Da PSA auch von gutartigen Prostatazellen produziert wird, kann diese Persistenz durch das Belassen von benignen Zellen entstehen. Aber auch verbleibende Tumorzellen können für diese Persistenz verantwortlich sein (Ravery, 1999). Laut Leitlinie soll (Empfehlungsgrad B) bei PSA-Persistenz analog zu SRT-Konzepten (mindesten 66 Gy) verfahren werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Im eigentlichen Sinne

handelt es sich bei der ADRT auch um ein SRT-Konzept, weswegen sie oft zusammengefasst werden.

1.2.2.2.4 Technik und Nebenwirkungen

Die dreidimensionale konformale Radiotherapie (3D-CRT) wird heute zunehmend durch die IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie von engl. *Intensity Modulated Radiotherapy*) abgelöst, da so auch unregelmäßige Volumina mit hoher Dosis im Ziel und geringer Dosis in den Risikoorganen (OARs von engl. *Organs at Risk*) bestrahlt werden können (Lippuner, 2017). Auch helikale IMRT (z. B. Tomotherapie®) und VMAT (volumenmodulierte Rotationsbestrahlung von engl. *Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy*) kommen zum Einsatz. Vor der Therapie soll die CT-Simulation mit 0,3 cm Schichten sowie gefüllter Blase und entleertem Darm durchgeführt werden (Gunderson & Tepper, 2012). Im Rahmen der postoperativen RT wird das CTV (*Clinical Target Volume*) als die Prostataloge definiert. Das PTV (*Planning Target Volume*) ergänzt das CTV mit Säumen, die die Organbeweglichkeit berücksichtigen: X-Achse 0,9-1,2 cm, Y-Achse 1,0-1,6 cm und Z-Achse 0,9-1,1 cm (Gunderson & Tepper, 2012). Bei täglicher bildgesteuerter RT (von engl. *Image Guided Radiotherapy*, IGRT) können die Säume geringer gewählt werden. Abbildung 5 zeigt exemplarisch ein PTV einer postoperativen Radiotherapie im Rahmen der Strahlentherapieplanung.

Die OARs sind Rektum, Blase, Hüftköpfe und der Bulbus penis (Gunderson & Tepper, 2012). Um schwerwiegende Nebenwirkungen zu vermeiden, muss auf die Dosisbeschränkungen der OARs geachtet werden. Die QUANTEC-Analyse schlägt für das Rektum (V50: < 50 %, V60 < 35 %, V65 < 25 %, V70 < 20 %, V75 < 15 %) und die Blase (V65: ≤ 50 %, V70 ≤ 35 %, V75 ≤ 25 %, V80 ≤ 15 %) Dosisbeschränkungen für den klinischen Alltag vor, um schwerwiegende Toxizitäten zu vermeiden (Bentzen et al., 2010; Marks et al., 2010). Um gleichbleibende Bestrahlungsgegebenheiten zu schaffen, muss der Patient stets eine möglichst gleich gefüllte Blase sowie ein entleertes Rektum aufweisen. Um die Rektumwand aus dem Bestrahlungsfeld zu halten wird derzeit die Applikation eines Gels diskutiert (Pinkawa, Schubert, Escobar-Corral, Holy, & Eble, 2015).

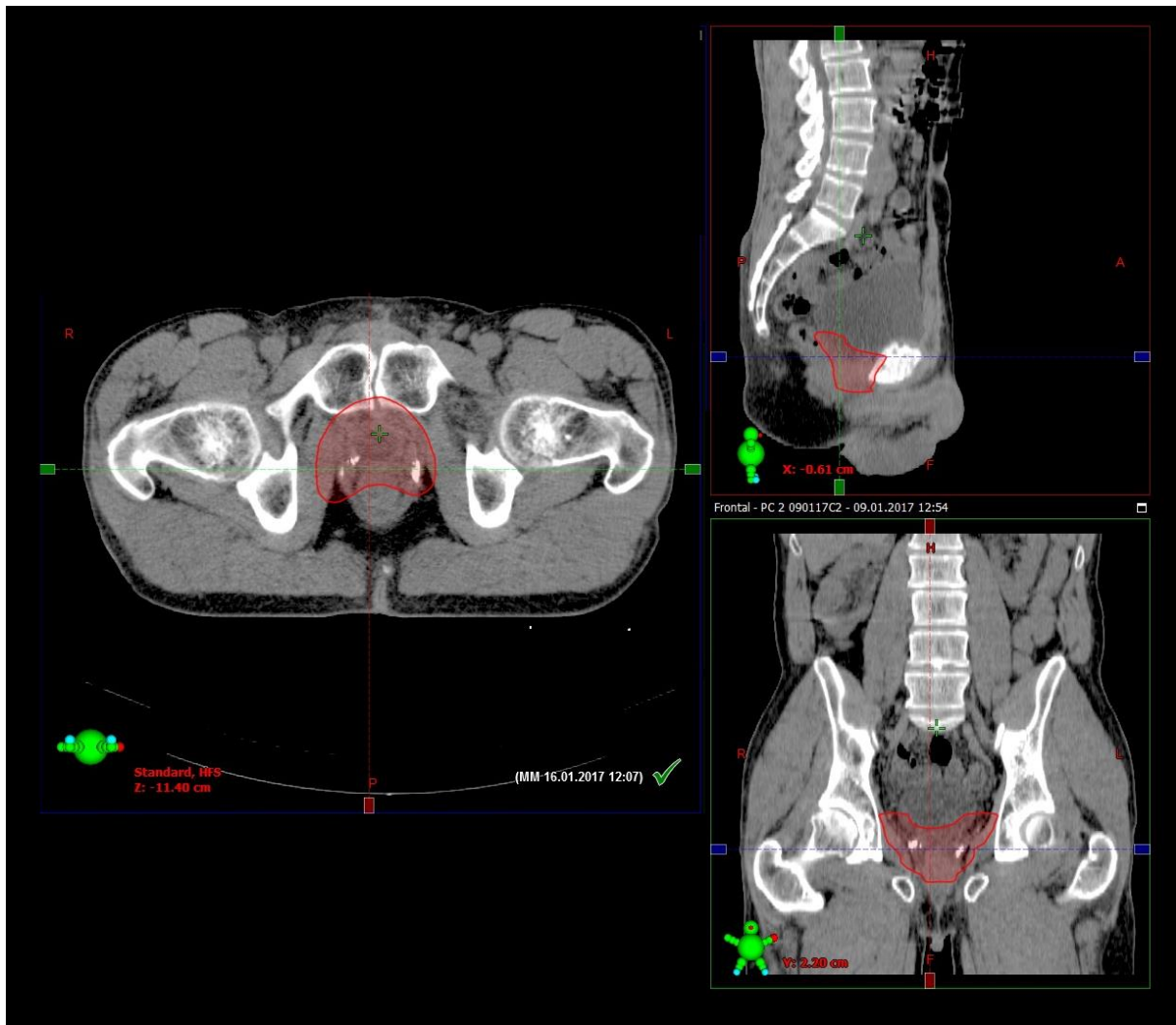


Abbildung 5: Bestrahlungsvolumina eines Bestrahlungsplans einer postoperativen Radiotherapie der Prostata. *Planning Target Volume* in Rot dargestellt (links: transversale Darstellung, rechts oben: sagittale Darstellung, rechts unten: frontale Darstellung)

Sowohl bei einer definitiven als auch bei einer postoperativen RT spielen mögliche Toxizitäten eine wichtige Rolle. Man unterscheidet hierbei akute (< 6 Monaten nach RT) und chronische (> 6 Monate nach RT) Nebenwirkungen. Mögliche akute Nebenwirkungen sind dabei vor allem Zystitis, Hämaturie, Harnverhalt, Proktitis, Schleimhautabgang und Fatigue. Als mögliche chronische Nebenwirkungen treten Strikturen, Obstruktionen, Stenosen, chronische Zystitiden und Proktitiden, Inkontinenz und erektile Dysfunktion auf (Wannemacher, Wenz, & Debus, 2013, pp. 737-738). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der beschriebenen Toxizitäten hängt auch von der applizierten Dosis der OARs ab.

1.2.2.3 Brachytherapie

Neben der perkutanen RT kann auch eine interstitielle Brachytherapie durchgeführt werden. Die Kombination aus externer Radiotherapie und HDR-(*High Dose Rate*)-Brachytherapie als primäre Therapie (Evidenzgrad 1+, 3) bei lokal begrenzten Karzinomen ist möglich (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Bei der HDR-Brachytherapie wird temporär eine Strahlenquelle eingebracht, die eine lokal begrenzte Dosis appliziert. Die LDR-(*Low Dose Rate*)-Brachytherapie als primäre Therapie kann bei lokal begrenzten Karzinomen (Evidenzgrad 2+) des niedrigen Risikos eingesetzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Bei der LDR-Brachytherapie werden *Seeds* in die Prostata eingebracht. Diese verbleiben lebenslang und geben über einen gewissen Zeitraum eine lokal begrenzte Dosis ab.

1.3 Weitere Therapiemöglichkeiten

Als weiteres Behandlungskonzept gilt die aktive Überwachung (engl. *Active Surveillance*), welche definiert ist als die regelmäßige Befundkontrolle ohne therapeutisches Eingreifen bis das Fortschreiten der Tumorerkrankung ein Handeln notwendig macht. Die aktive Überwachung soll (Empfehlungsgrad A) nur bei wenig aggressiven Tumoren (PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason Score ≤ 6 , cT1 und cT2a, Tumor in ≤ 2 Stenzen, ≤ 50 % Tumor pro Stanze) zum Einsatz kommen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Scharf abgrenzen hierzu muss man das Prinzip des abwartenden Beobachtens (engl. *Watchful Waiting*). Hierunter versteht man eine sekundäre, symptomorientierte Therapie bei Patienten, die eine kurze Lebenserwartung haben und aufgrund von Alter und Komorbidität von einer kurativen Therapie nicht profitieren würden. Erst bei Tumorsymptomatik wird ein palliatives Therapiekonzept angestrebt. Abwartendes Beobachten soll (Empfehlungsgrad A) bei Patienten mit Lebenserwartung unter 10 Jahren erörtert werden. Das Tumorstadium und der PSA-Wert spielen dafür keine Rolle, der Gleason Score sollte ≤ 7 sein. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Weiterhin besteht die Therapiemöglichkeit mit einer ADT des Prostatakarzinoms, welche mit Androgenrezeptorblockern (z. B. Bicalutamid), *Luteinising-hormone-releasing Hormone*-(LHRH)-Analoga (z. B. Goserelin), LHRH-Antagonisten (z. B. Abarelix), Östrogenen (z. B. Diethylstilboesterol), Testosteronbiosynthesehemmern (z.

B. Abirateron) und Inhibitoren des Androgenrezeptorsignalweges (z. B. Enzalutamid) erfolgen kann. Aber auch die Möglichkeit einer chirurgischen Kastration (Orchidektomie) besteht (Desmond, Arnold, & Hastie, 1988). Am gebräuchlichsten ist heute die Therapie mit LHRH-Analoga und Androgenrezeptorblockern, da so die psychischen und physischen Nachteile einer Orchidektomie und die Kardiotoxizität von Diethylstilboesterol vermieden werden können (Heidenreich et al., 2008). Patienten mit lokal begrenzten Karzinomen des hohen Risikos sollen (Empfehlungsgrad A), Patienten mit Karzinomen des mittleren Risikos sollten (Empfehlungsgrad B) zusätzlich zur perkutanen RT eine neoadjuvante/adjuvant-begleitende ADT erhalten, da dadurch das Überleben verbessert wird (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Nabid et al. evaluierten hierzu kürzlich ob 18 Monate begleitende Hormontherapie gleichwertig mit 36 Monate Therapie für Patienten mit Karzinomen hohen Risikos sind (Nabid et al., 2018). Sie konnten hier die Gleichwertigkeit einer kurzen Hormontherapie bei gleichzeitig besserer Lebensqualität zeigen. Patienten mit lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom sollen (Empfehlungsgrad A) laut europäischer Leitlinie ebenfalls eine neoadjuvante/adjuvant-begleitende Hormontherapie erhalten (Mottet et al., 2017). Patienten mit metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom sollen (Empfehlungsgrad A) eine ADT erhalten, gegebenenfalls sollte (Empfehlungsgrad B) auch in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten eine Kombinationstherapie mit Chemotherapie erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Oft benötigen Patienten mit ADT (v. a. Androgenrezeptorblocker) eine prophylaktische Bestrahlung der Brustdrüsen (meist 3-5 Fraktionen in 3-4 Gy Einzeldosis), da sich als Nebenwirkung häufig eine hormoninduzierte Gynäkomastie und Brustschmerzen zeigen kann (Widmark et al., 2003).

Der Stellenwert der Chemotherapie des Prostatakarzinoms liegt vor allem in der palliativen Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Neuere Studien zeigen einen Überlebensvorteil der Kombinationstherapie mit einer ADT gegenüber einer alleinigen ADT (James et al., 2016; Sweeney et al., 2015). Die kombinierte Hormon-Chemotherapie soll (Empfehlungsgrad A) mit dem Taxan Docetaxel für sechs Zyklen mit einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) erfolgen. Auch beim hormonrefraktären, metastasierten Prostatakarzinom soll (Empfehlungsgrad A) eine Chemotherapie mit Docetaxel (Tannock et al., 2004) sowie eine ADT mit Abirateron (Ryan et al., 2013) oder Enzalutamid (Beer et al., 2014) angeboten werden (Leitlinienprogramm

Onkologie, 2018). Die in der S3-Leitlinie 2014 gelistete Immuntherapie mit Sipuleucel-T ist seit 2015 in Deutschland nicht mehr auf dem Markt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Gründe hierfür sind aktuell nicht bekannt.

1.4 Aktuelle Literatur und Fragestellung

Die postoperative Radiotherapie kann das progressionsfreie Überleben der Patienten verlängern. Man unterscheidet die adjuvante Radiotherapie (ART) von der Salvage Radiotherapie (SRT) sowie im Falle einer PSA-Persistenz die additive Radiotherapie (ADRT). Bisher ist nicht ausreichend geklärt, ob die Salvage-Behandlung oder die sofortige, adjuvante Bestrahlung gleichwertig sind. Es stellt sich also weiter die Frage des Bestrahlungszeitpunkts bei Patienten mit Prostatakarzinom nach RP.

In der Vergangenheit haben drei randomisiert kontrollierte Studien mit insgesamt über 1.700 Patienten einen Vorteil der ART in Bezug auf das biochemische rezidivfreie Überleben (engl. *biochemical recurrence-free survival*, BCRFS) gegenüber einer RP mit folgendem *Wait-and-See*-Konzept gezeigt: Die EORTC 22911-Studie (Bolla et al., 2005; Bolla et al., 2012), die SWOG 8794-Studie (Thompson et al., 2009; Thompson et al., 2006) und die ARO-Studie (Wiegel et al., 2014; Wiegel et al., 2015; Wiegel et al., 2009). Wiegel et al. konnten sogar einen Vorteil für das Gesamtüberleben von Patienten mit postoperativem PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze (unabhängig ob ART- oder *Wait-and-See*-Arm) im Vergleich zu Patienten mit PSA-Wert über der Nachweisgrenze und folgender ADRT zeigen (Wiegel et al., 2015). In Tabelle 3 werden die Ergebnisse bezüglich BCRFS dargestellt.

Tabelle 3: Vergleichende Darstellung der ausgewählten Studien zum onkologischen Ergebnis der adjuvanten Radiotherapie

Studie	Patientenanzahl (n)	BCRFS	Stadium	BCR-Kriterien
EORTC 22911 (Bolla et al. 2005 und 2012)	ART: 502	5 J: 74,0 % (95 %-KI: 68,7-79,3 %) 10J: 60,6 % (95 %-KI: 55,7-65,2 %)	pT2-3 N0 mit 1 Risikofaktor (Kapseldurchbruch, R1, Samenblaseninfiltration)	2-malige PSA-Messung im Abstand von mindestens 2 Wochen > 0,2 ng/ml aus post-OP Nadir
	<i>Wait-and-See</i> : 503	5 J: 52,6 % (95 %-KI: 46,6-58,5 %) 10 J: 41,1 % (95 %-KI: 36,4-45,8 %)		
ARO (Wiegel et al., 2009, 2014 und 2015)	ART: 148	5 J: 77 % (95 %-KI: 69-86 %) 10 J-PFS: 56 %	pT3-T4 N0	2-malige erhöhte PSA-Messung bei vorherigem PSA im Nullbereich
	<i>Wait-and-See</i> : 159	5 J: 54 % (95 %-KI: 45-63 %) 10 J-PFS: 35 %		
SWOG 8794 (Thompson et al., 2006 und 2009)	ART: 214	Median: 10,3 Jahre	pT3 N0 M0 (Kapseldurchbruch, R1, Samenblaseninfiltration)	1-malige PSA-Messung > 0,4 ng/ml für Patienten mit post-OP PSA < 0,4 ng/ml
	<i>Wait-and-See</i> : 211	Median: 3,1 Jahre		

Note. ART = adjuvante Radiotherapie, BCRFS = biochemisches rezidivfreies Überleben, J = Jahre, BCR = biochemisches Rezidiv, PFS= progressionsfreies Überleben, 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall, pT = pathologisches Tumorstadium, N = Nodalstatus, M = Fernmetastasen, R= Resektionsstatus, PSA = prostataspezifisches Antigen, OP = Operation, ng/ml = Nanogramm/Milliliter

Eine Darstellung ausgewählter Literatur zur SRT ist in Tabelle 4 zu finden. Song et al. (Song et al., 2016) und Stephenson et al. (Stephenson et al., 2007) untersuchten das onkologische Outcome der SRT und bestimmten Prognosefaktoren für das biochemische Rezidiv (engl. *Biochemical Recurrence*, BCR) nach RP. Song et al. zeigten ein 5-Jahres-BCRFS von 53,6 % (Song et al., 2016), Stephenson et al. zeigten ein 6-Jahres-BCRFS von 32 % (Stephenson et al., 2007). Die Autoren konnten in dieser Evaluation ebenfalls darstellen, dass eine frühe SRT bei Patienten mit PSA-Werten $\leq 0,50$ ng/ml mit einem besseren 6-Jahres-BCRFS von 48 % verbunden war. Patienten mit PSA-Werten 0,50-1,00 ng/ml (40 %), 1,01-1,50 ng/ml (28 %) und > 1,50 ng/ml (18 %) zeigten ein schlechteres BCRFS. Trock et al. (Trock et al., 2008) verglichen die SRT mit/ohne ADT mit einer *Wait-and-See*-Strategie bezüglich des

prostatakrebspezifischen Überlebens (definiert als Zeit von postoperativen BCR bis Tod durch das Prostatakarzinom). Es zeigte sich ein Vorteil für die SRT, wohingegen die ADT keinen Einfluss auf das BCRFS hatte (Trock et al., 2008).

Tabelle 4: Vergleichende Darstellung der ausgewählten Studien zum onkologischen Ergebnis der Salvage Radiotherapie

Studie	Patientenzahl (n)	BCRFS	Stadium	BCR-Kriterien
Song et al., 2016	149	5 J: 53,6 % (95 %-KI: 43,3-63,8 %)	Keine Angabe zu T-Stadium, N0 R0/R1	(I) PSA \geq 0,2 ng/ml + ein höherer Wert aus post-OP Nadir (II) gefallener PSA post-OP aber $>$ 0,2 ng/ml und anschließender Anstieg (II) kontinuierlich steigender PSA
Stephenson et al., 2007	1540	6 J: 32 % (95 %-KI: 28-35 %)	Keine Angabe zu T-Stadium, N0/N1 R0/R1	PSA 0,2 ng/ml oder mehr über post-RT Nadir + ein weiterer erhöhter Wert
Studie	Patientenzahl (n)	PCSS	T-Stadium	PCSS-Kriterien
Trock et al., 2008	SRT: 160	5 J: 96 % 10 J: 86 %	pT1-pT3 N0/N1 R0/R1	Zeit von post-OP BCR bis Tod durch Prostatakarzinom
	SRT+ADT: 78	5 J: 96 % 10 J: 82 %		
	<i>Wait-and-See</i> : 397	5 J: 88 % 10 J: 62 %		

Note. SRT = Salvage Radiotherapie, BCRFS = biochemisches rezidivfreies Überleben, PCSS = prostataspezifisches Überleben, J = Jahre, BCR = biochemisches Rezidiv, ADT = Hormontherapie, 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall, pT = pathologisches Tumorstadium, N = Nodalstatus, M = Fernmetastasen, R= Resektionsstatus, PSA = prostataspezifisches Antigen, OP = Operation, ng/ml = Nanogramm/Milliliter

Vergleichende Studien zwischen ART und SRT wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt nur als retrospektive Auswertungen oder als Metaanalyse publiziert und zeigen

widersprüchliche Ergebnisse. Tabelle 5 stellt ausgewählte Studien dar. Budiharto et al. evaluierten die Daten von Patienten mit Prostatakarzinomen hohen Risikos und zeigten in der untersuchten Kohorte einen Vorteil für die Patienten, die mit einem ART-Konzept bestrahlt wurden (Budiharto et al., 2010). In der Subgruppe mit N0R0-Tumoren zeigte sich ein 5-Jahres-BCRFS von 87 % für ART versus 34 % für SRT. In den Subgruppen der N0R1- und N1R1-Tumoren war der Faktor SRT ebenfalls ein Prädiktor für ein erniedrigtes BCRFS. Jereczek-Fossa et al. (Jereczek-Fossa et al., 2009) evaluierten ART versus SRT bei Patienten mit pT2-T4N0-Tumoren und zeigten ebenfalls einen Vorteil für die ART-Gruppe in Bezug auf das BCRFS (ART: 81,7 % versus SRT: 60,5 %). Ost et al. konnten unter 278 Patienten ein BCRFS von 90 % in der ART- und von 65 % in der SRT-Gruppe eruieren. Dabei untersuchten die Autoren eine Kohorte mit pT2-4N0-Tumoren. Mishra et al. evaluierten pT2R1- oder pT3-T4N0-Tumoren und zeigten sowohl nach 5, als auch nach 10 Jahren einen Vorteil für die ART-Gruppe (ART: 5 Jahre 84 % und 10 Jahre 73 %; SRT: 5 Jahre 55 % und 10 Jahre 41 %). Detti et al. untersuchten pT2-4 N0-Tumoren und zeigte zum Zeitpunkt der Auswertung einen Vorteil für die ART-Gruppe mit BCR in 20,7 % versus 31,7 % der Fälle in der SRT-Gruppe. Briganti et al. publizierten in ihren Daten keinen Unterschied zwischen ART und SRT bei Patienten mit pT3N0R0/R1-Tumoren. Hier wurde eine ART-Gruppe mit 390 Patienten und eine Beobachtungsgruppe mit 500 Patienten unterschieden. 255 Patienten der Beobachtungsgruppe erhielten eine SRT aufgrund eines BCR. 5-Jahres-BCRFS für die ART-Gruppe war 78,4 % versus 81,8 % für die SRT-Gruppe (Briganti et al., 2012). Auch Fossati et al. konnten keinen Unterschied zwischen ART und SRT eruieren. Bei den 510 Patienten zeigte sich nach 8 Jahren ein metastasenfreies Überleben (engl. *metastasis free survival*, MFS) von 92 % in der ART-Gruppe und 91 % in der SRT-Gruppe. Die Autoren wählten als primären Endpunkt das MFS, weil sie diesen Parameter als „härteren“ Endpunkt als das BCRFS ansahen (Fossati et al., 2017).

Tabelle 5: Ausgewählte retrospektive Studien, die das onkologische Ergebnis von adjuvanter und Salvage Radiotherapie vergleichen

Studie	Gruppen	BCRFS	p-Wert	Stadium	BCR-Kriterien
Budiharto et al. 2010	ART: 130	5 J: 87 % (95 %-KI: 77-98 %)	< 0,001*	N0, R0	Nicht definiert
	SRT: 89	5 J: 34 % (95 %-KI: 11-56 %)			
Jereczek-Fossa et al., 2009	ART: 258	4 J: 81,7 %	< 0,0001*	pT2-T4, N0, M0	(I) Post-RT PSA-Wert Nadir plus 0,1 ng/ml, oder jeder PSA-Wert größer als der prä-RT PSA-Wert (II) Salvage-ADT
	SRT: 173	4 J: 60,5 %			
Briganti et al., 2012	ART: 390	2 J: 91,4 % 5 J: 78,4 %	0,9	pT3, N0, R0/1	Post-RT PSA-Wert > 0,2 ng/ml und steigend
	SRT: 225	2 J: 92,8 % 5 J: 81,8 %			
Ost et al., 2011	ART: 144	3 J: 90 %	0,002*	pT2-T4, N0, R0/1	Zunahme des PSA-Werts um mehr als 0,2 ng/ml über dem niedrigsten postoperativen PSA-Wert
	SRT: 134	3 J: 65 %			
Mishra et al., 2015	ART: 74	5 J: 84 % 10 J: 73 %	0,0001*	pT2 R1 oder pT3-T4, N0	Für Patienten mit nicht nachweisbarem PSA-Wert: PSA \geq 0,4 ng/ml mit einem bestätigten Wert Für alle anderen Patienten: drei steigende PSA-Werte in Folge, im Abstand von mindestens 6 Wochen oder Start einer ADT
	SRT: 122	5 J: 55 % 10 J: 41 %			
Detti et al., 2013	ART: 203	BCR zur Zeit der Analyse: 20,7 %	0,03*	pT2-T4, N0, M0	Zwei konsekutive Messungen > 0,2 ng/ml, im Abstand von mindestens 30 Tage
	SRT: 104	BCR zur Zeit der Analyse: 31,7 %			

	Gruppen	MFS	p-Wert	Stadium	Metastasen-Kriterien
Fossati et al., 2017	ART: 243	8 J: 92 % (95 %-KI: 87-93 %)	0,9	pT3, N0	Fernmetastasen in Knochen, parenchymalen Organen oder Weichteile
	SRT: 267	8 J: 91 % (95 %-KI: 84-95 %)			

Note. BCRFS = biochemisches rezidivfreies Überleben, BCR = biochemisches Rezidiv, MFS = metastasenfreies Überleben, ADT = Hormontherapie, PSA = prostataspezifisches Antigen, RT = Radiotherapie, 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall, pT = pathologisches Tumorstadium, N = Nodalstatus, M = Fernmetastasen, R = Resektionsstatus, J = Jahre, ng/ml = Nanogramm/Milliliter, * = signifikantes Ergebnis

Ein Vergleich der Nebenwirkungen von ART und SRT wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt ebenfalls nur retrospektiv durchgeführt. Hierzu zeigt Tabelle 6 einen Vergleich ausgewählter Arbeiten.

Cozzarini et al. untersuchten 742 Patienten und zeigten, dass es beim Vergleich der beiden Gruppen nach 8 Jahren keinen Unterschied in Bezug auf chronische urogenitale Nebenwirkungen gab (Cozzarini et al., 2012). Hegarty et al. evaluierten Gesundheitsdaten von über 6000 Patienten, die entweder nur eine RP oder ART beziehungsweise SRT erhielten. Dabei untersuchten die Autoren epidemiologische Daten der amerikanischen Gesundheitsdatenbank SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results). Es zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf urogenitale Nebenwirkungen und erektile Dysfunktion. Patienten in der ART-Gruppe hatten allerdings ein niedrigeres Risiko für Diagnosen oder Prozeduren im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen (Hegarty, Hyslop, Dicker, & Showalter, 2015). Sowerby et al. fokussierten sich in ihrer Auswertung auf urogenitale Nebenwirkungen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Urininkontinenz nach 3 Jahren. Ebenfalls waren Harnröhrenstrikturen und Blasenhaliskontrakturen nicht vermehrt in einer Gruppe zu finden (Sowerby, Gani, Yim, Radomski, & Catton, 2014). Zaffuto et al. zeigten in ihren Ergebnissen, dass die Erholungsrate von Urininkontinenz und erektiler Dysfunktion nach 3 Jahren in der Gruppe der Patienten mit SRT im Gegensatz zu ART signifikant besser war (Zaffuto et al., 2017).

Tabelle 6: Vergleichende Darstellung der retrospektiven Studien zu Nebenwirkungen der ART und SRT

Studie	Patienten (n)	Klassifikation	Gastrointestinale Nebenwirkungen	Urogenitale Nebenwirkungen	Erektile Dysfunktion
Cozzarini et al., 2012	ART: 556 SRT: 186	CTCAE	Nicht durchgeführt	Kein Unterschied in chronischen Toxizitäten Grad ≥ 2 nach 8 Jahren: ART: 23,9 % vs. SRT: 23,7 % ($p = 0,98$) Kein Unterschied in chronischen Toxizitäten Grad 3 nach 8 Jahren: ART: 12,2 % vs. SRT: 10,0 % ($p = 0,59$)	Nicht durchgeführt
Hegarty et al., 2015	RP: 4509 ART: 894 SRT: 734	Klassifikation der Prozeduren und Diagnosen mit HCPCS/CPT-4	Niedrigeres Risiko für Diagnose der GI Toxizität in ART-Gruppe im Vergleich zu SRT-Gruppe HR 0,70 (95 %-KI: 0,59-0,83); $p < 0,001$	Kein Unterschied im Risiko für Diagnose einer inkontinenz-bezogenen Nebenwirkung (ART vs. SRT): HR 0,97 (95 %-KI: 0,75-1,26); $p = 0,818$ Kein Unterschied im Risiko für Diagnose einer nicht inkontinenz-bezogenen Nebenwirkung (ART vs. SRT): HR 1,01 (95 %-KI: 0,78-1,31); $p = 0,926$	Kein Unterschied im Risiko für Diagnose einer ED (ART vs. SRT): HR 1,14 (95 %-KI: 0,81-1,61); $p = 0,46$
Sowerby et al., 2014	Frühe RT: 162 (< 6 Monate) Späte RT: 490 (≥ 6 Monate)	Individuelle Klassifikation	Nicht durchgeführt	Kein Unterschied für UI nach 3 Jahren: ART: 24,5 % vs. SRT 23,3 % ($p = 0,79$) Kein Unterschied der Raten von Blasen-halskontrakturen und Harnröhrenstrikturen.	Nicht durchgeführt

Zaffuto et al., 2014	RP: 1863 ART: 199 SRT: 128	- IIEF-EF Score für ED - Individuelle Klassifikation für UI	Nicht durchgeführt	Besser Erholung von Urininkontinenz nach 3 Jahren in SRT- Gruppe: ART: 42,2 % vs. SRT: 59,0 % (p < 0,001)	Bessere Erholung von ED nach 3 Jahren in SRT- Gruppe: ART: 11,6 % vs. SRT: 29,0 % (p < 0,001)
-----------------------------	----------------------------------	---	--------------------	--	---

Note. ART = adjuvante Radiotherapie, SRT = Salvage Radiotherapie, RP = radikale Prostatektomie, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, HCPCS/CPT-4 = Healthcare Common Procedure Coding System/ Current Procedural Terminology-4, IIEF-EF = International Index of Erectile Function, UI = Urininkontinenz, GI = gastrointestinal, UG = urogenital, ED = erektile Dysfunktion, HR = Hazard Ratio, 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall (Vogel et al., 2018, Table 6)

Die RAVES-Studie (Pearse et al., 2014) untersucht aktuell in einer randomisiert kontrollierten Studie ob beide Therapiekonzepte gleich effektiv sind. Die britische RADICALS-Studie und die französische GETUG-17-Studie vergleichen die Bestrahlungszeitpunkte mit/ohne ADT. Resultate der prospektiven Studien müssen allerdings noch abgewartet werden.

Ein PSA-basiertes *Follow-Up* mit einer eventuellen SRT im Verlauf kann zu einer Verhinderung nicht notwendiger Behandlungen und damit Nebenwirkungen führen. Immerhin besteht bei sofortiger postoperativer Behandlung die Gefahr einer Übertherapie. Viele Patienten mit pT3-Tumoren entwickeln im Verlauf trotz Risikofaktoren kein Rezidiv. Die Kontrollgruppe in der ARO-Studie (Wiegel et al., 2009) zeigte in 54 % der Fälle nach im Mittel 4,7 Jahren und in der EORTC-Studie (Bolla et al., 2005) in 47,4 % der Fälle (unter Einschluss der pT2-Tumoren) nach 5 Jahren kein BCR. Die SWOG-Studie (Thompson et al., 2006) zeigte eine Metastasenfreiheit von 54 % nach 12,6 Jahren. Auf Basis dieser Daten entwickelt also die Hälfte der Patienten nach RP kein Rezidiv. Diese Patienten erhalten aber dennoch häufig eine ART und werden so dem Risiko von radiotherapeutischen Nebenwirkungen ausgesetzt, um ein besseres onkologisches Ergebnis zu erreichen. Der Nachteil einer SRT liegt allerdings in einer vielleicht zu späten Behandlung. Denn die Rationale von ART-Konzepten besteht vor allem in der konsequenten Eradikation möglicherweise noch vorhandener Resttumorzellen. Es empfiehlt sich, eine ART innerhalb von 2 bis 4 Monaten durchzuführen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Eine frühe postoperative

Bestrahlung könnte deswegen aber auch zu einer möglichen Aggravation von bereits vorhandenen postoperativen Nebenwirkungen führen.

Die Frage, ob ART oder SRT gleichwertig sind, wird also immer noch kontrovers diskutiert. Anhand der aktuellen Studienlage lässt sich keine eindeutige Empfehlung für die postoperative RT geben. Deswegen ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, die ART und SRT in Bezug auf das onkologische Ergebnis und der Toxizitätsraten retrospektiv in Patientengut des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München (TUM) – einem großen DKG-(Deutsche Krebsgesellschaft)-zertifizierten Prostatakrebszentrum – zu vergleichen.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

In dieser Arbeit wurden 253 Patienten retrospektiv ausgewertet. 35 Patienten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen, da sie zwar formal eine SRT erhielten, der PSA-Wert postoperativ aber nicht unter 0,1 ng/ml fiel (siehe auch Abbildung 6). Alle Patienten wurden in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar, der Technischen Universität München (TUM) behandelt. Die weiteren Patientencharakteristika sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Patientencharakteristika

	Alle (n = 218)	ART (n = 42)	ADRT (n = 39)	PORT (ART+ADRT) (n = 81)	SRT (n = 137)	
Alter [Jahre]	66 (R: 42-85)	67 (R: 42-75)	64 (R: 46-77)	65 (R: 42-77)	66 (R: 49-85)	
Initialer PSA [ng/ml]						
niedriges Risiko (< 10)	119 (54,6 %)	22 (52,4 %)	8 (20,5 %)	30 (37,0 %)	89 (65,0 %)	
mittleres Risiko (10-20)	48 (22,0 %)	10 (23,8 %)	13 (33,3 %)	23 (28,4 %)	25 (18,2 %)	
hohes Risiko (> 20)	48 (22,0 %)	10 (23,8 %)	18 (46,2 %)	28 (34,6 %)	20 (14,7 %)	
fehlend	3 (1,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (2,2 %)	
Prognosegruppe (Gleason Score)						
Gruppe 1 (≤ 6)	28 (12,8 %)	2 (4,8 %)	2 (5,1 %)	4 (5,0 %)	24 (17,5 %)	
Gruppe 2 (3 + 4 = 7)	62 (28,4 %)	8 (19,0 %)	9 (23,1 %)	17 (21,0 %)	45 (32,8 %)	
Gruppe 3 (4 + 3 = 7)	57 (26,1 %)	14 (33,3 %)	12 (30,8 %)	26 (32,1 %)	31 (22,6 %)	
Gruppe 4 (8)	31 (14,2 %)	6 (14,3 %)	4 (10,3 %)	10 (12,3 %)	21 (15,3 %)	
Gruppe 5 (≤ 9)	36 (16,5 %)	12 (28,6 %)	12 (30,8 %)	24 (29,6 %)	12 (8,8 %)	
fehlend	4 (1,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (2,9 %)	
Postoperative Tumorklassifikation						
niedriges Risiko	T2a	16 (7,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	16 (11,7 %)
	T2b	10 (4,6 %)	1 (2,4 %)	1 (2,6 %)	2 (2,5 %)	8 (5,8 %)
mittleres Risiko	T2c	60 (27,5 %)	4 (9,5 %)	4 (10,3 %)	8 (9,9 %)	52 (38,0 %)
	T3a	53 (24,3 %)	17 (40,5 %)	7 (17,9 %)	24 (29,6 %)	29 (21,2 %)
hohes Risiko	T3b	70 (31,1 %)	20 (47,6 %)	24 (61,5 %)	44 (54,3 %)	26 (19,0 %)
	T4	9 (4,1 %)	0 (0,0 %)	3 (7,7 %)	3 (3,7 %)	6 (4,4 %)

Lymphknotenstatus					
negativ	180 (82,6 %)	29 (69,0 %)	23 (59,0 %)	52 (64,2 %)	128 (93,4 %)
positiv	38 (17,4 %)	13 (31,0 %)	16 (41,0 %)	29 (35,8 %)	9 (6,6 %)
Resektionsstatus					
R0	98 (45,0 %)	10 (23,8 %)	5 (12,8 %)	15 (18,5 %)	83 (60,6 %)
R1	120 (55,0 %)	32 (76,2 %)	34 (87,2 %)	66 (81,5 %)	54 (39,4 %)
RT-Technik					
3D-CRT	43 (19,7 %)	8 (19,0 %)	6 (15,4 %)	14 (17,3 %)	29 (21,1 %)
Dynamische IMRT	13 (6,0 %)	1 (2,4 %)	3 (7,8 %)	4 (4,9 %)	9 (6,6 %)
VMAT	136 (62,4 %)	30 (71,4 %)	23 (58,9 %)	53 (65,4 %)	83 (60,6 %)
Helikale IMRT	26 (11,9 %)	3 (7,2 %)	7 (17,9 %)	10 (12,4 %)	16 (11,7 %)
Mediane totale Dosis [Gy]	64,0 (R: 52,0-70,2)	60,0 (R: 52,0-64,8)	60,0 (R: 60,0-70,0)	60,0 (R: 52,0-70,0)	64,0 (R: 59,4 -70,2)
Follow-Up [Monate]	32,5 (R: 1,4-128,0)	36,5 (R: 1,4-102,5)	29,1 (R: 2,8 -103,3)	33,3 (R: 1,4-103,3)	31,9 (R: 1,5 -124,0)

Note. Risikoeinteilung nach National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Richtlinien, Version 1 nach Mohler et al., 2016, Gleason Score Einteilung in Prognosegruppen nach Epstein et al., 2016, n = Anzahl, ART = adjuvante Radiotherapie, ADRT = additive Radiotherapie, PORT = sofortige postoperative Radiotherapie, SRT = Salvage Radiotherapie, RT = Radiotherapie, PSA = prostataspezifisches Antigen, T = Tumorstadium, R = Resektionsstatus, 3D-CRT = 3D-konformale Radiotherapie, IMRT = intensitätsmodulierte Radiotherapie, VMAT = volumenmodulierte Radiotherapie, R = Range/Spannweite

2.2 Definition des biochemischen Rezidivs, sekundäre Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie ist das BCR. Dieses wurde in der vorliegenden Arbeit in Anlehnung an Briganti et al. als post-RT PSA-Wert > 0,2 ng/ml definiert (Briganti et al., 2012). Im Falle der ADRT wurde das BCR definiert als (I) ein post-RT PSA > 0,2 ng/ml oder als (II) ein von prä-RT nach post-RT ansteigender PSA-Wert oder als (III) ein post-RT fallender (> 0,2 ng/ml) und wieder ansteigenden PSA-Wert.

Sekundäre Endpunkte sind die akuten Toxizitäten (< 6 Monate nach RT) und die chronischen Toxizitäten (> 6 Monate nach RT). Die Toxizitäten wurden nach der *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*-Klassifikation, Version 4.03 (National Cancer Institute, 2010) graduiert.

2.3 Radiotherapie

Die ART ist definiert als postoperative RT, die innerhalb von 6 Monaten stattfindet, wobei einige Patienten aufgrund von postoperativen Nebenwirkungen (z. B. Harninkontinenz) eine verzögerte RT erhielten. Die SRT ist definiert als postoperative RT aufgrund eines BCR, wobei der PSA-Wert postoperativ auf unter 0,1 ng/ml abgefallen sein muss. Die ADRT ist definiert als eine RT aufgrund einer PSA-Persistenz $\geq 0,1$ ng/ml, die postoperativ innerhalb von 6 Monaten (oder nach klinischem Ermessen erweitert) stattfindet.

Von 253 Patienten erhielten 42 eine ART (mediane Dauer nach RP: 4,4 Monate, R: 2,2-9,9 Monate) und 137 Patienten eine SRT (mediane Dauer nach RP: 35,7 Monate, R: 5,7-200,1 Monate). Bei 35 Patienten, welche formal eine SRT erhielten, fiel der PSA-Wert postoperativ nicht unter 0,1 ng/ml. Diese Patientengruppe konnte deswegen nicht in die SRT-Gruppe inkludiert werden (siehe auch Abbildung 6). Aufgrund einer PSA-Persistenz wurden 39 Patienten mit einer ADRT (mediane Dauer nach RP: 4,1 Monate, R: 0,1-11,7 Monate) behandelt.

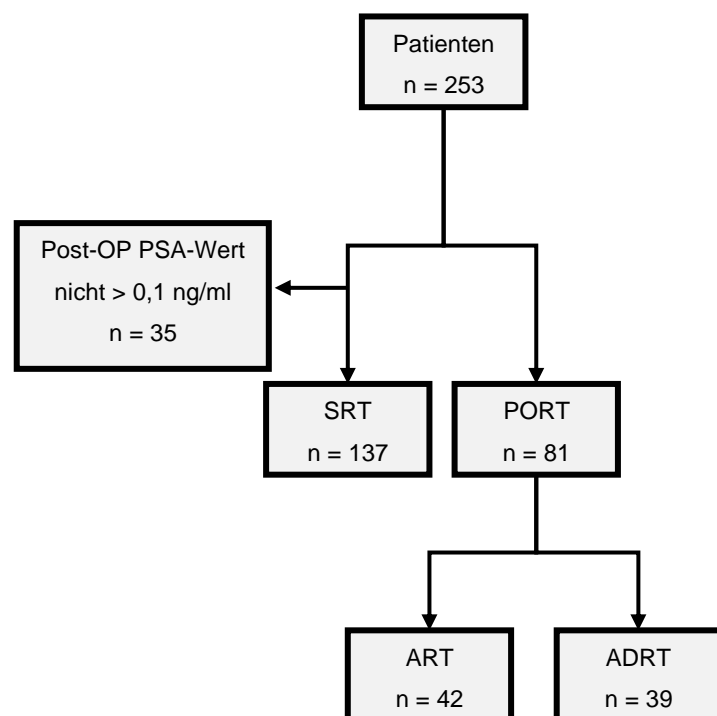


Abbildung 6: Flow-Diagramm Patienteneinschluss (n = Anzahl, ART = adjuvante Radiotherapie, SRT = Salvage Radiotherapie, ADRT = additive Radiotherapie, PORT = sofortige postoperative Radiotherapie, OP = Operation, PSA = prostataspezifisches Antigen)

Der mediane PSA-Wert vor RT war 0,04 ng/ml (R: 0,00-0,08 ng/ml) in der ART-Gruppe und 0,29 ng/ml (R: 0,02-10,0 ng/ml) in der SRT-Gruppe. In der ADRT-Gruppe belief sich der mediane PSA auf 0,34 ng/ml (R: 0,01-11,4 ng/ml).

Die RT erfolgte in 13 Fällen mit einer dynamischen IMRT, in 136 Fällen mit VMAT und in 26 Fällen als helikale IMRT (Tomotherapy®). Bei 43 Plänen wurde eine 3D-CRT durchgeführt. Die mediane Dosis betrug 64,0 Gy (R: 52,0-70,2 Gy) und wurde in Einzelfractionen von 1,8 bis 2,14 Gy auf die Prostataloge verschrieben. Ein Patient in der ART-Gruppe beendet die RT nicht regelhaft (Totale Dosis 52,0 Gy), aufgrund einer schmerzhaften Analfissur, welche er sich vor der RT zuzog.

2.4 Datenerfassung, Datenschutz

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München (TUM) mit der Votumnummer 320/14 genehmigt.

Relevante Patientendaten wurden aus den Akten und Dokumentationssystemen der Klinik und Abteilung entnommen. Fehlende Angaben wurden per Telefon oder Post eingeholt.

Die Datenerfassung erfolgte mit Microsoft Excel® 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Die Daten wurden dabei passwortgeschützt auf Servern der Klinik gespeichert. Die Auswertung der Daten erfolgte anonymisiert. Die gesammelten Daten werden für 10 Jahre aufbewahrt und anschließend im Einklang mit den geltenden Datenschutzrichtlinien vernichtet.

2.5 Statistik

Für einen Vergleich der frühen versus späten SRT wurden nur Patienten ohne zusätzliche ADT ausgewertet ($n = 111$). Es erfolgte eine *Receiver-Operating-Characteristics*-(ROC)-Analyse zur Errechnung des *Cut-off*-Werts des PSA-Werts für die frühe versus späte SRT. Anschließend wurde eine adjustierte Cox Regression zur Berechnung des BCRFS für frühe versus späte SRT durchgeführt. Es erfolgt die Adjustierung für dichotomisierten Faktoren, T-Stadium ($\leq T2c$ vs. $\geq T3a$), Nodalstatus (N0 vs. N1), Gleason Score ($\leq 7a$ vs. $\geq 7b$) und Resektionsstatus (R0 vs. R1). Anschließend erfolgte der Vergleich der frühen SRT mit der ART. Hierzu wurde ein *Propensity-Score-Matching* auf Basis der Faktoren T-Stadium, Nodalstatus, Gleason Score und Resektionsstatus durchgeführt. Sodann wurde das BCRFS mit Hilfe einer

Cox Regression errechnet. Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse des onkologischen Ergebnisses in Subgruppen bestehend aus lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen durchgeführt.

Der Vergleich von akuten und chronischen Toxizitäten wurde mit Hilfe des zweiseitigen exakten Fisher-Test (Grad 0 versus Grad 1, 2, 3) durchgeführt. Die SRT-Gruppe wurde hierzu mit Patienten mit früher postoperativer RT (PORT) verglichen. Diese Gruppe setzt sich aus der ART- und ADRT-Gruppe zusammen. Für die Auswertung der akuten Toxizitäten wurden Daten aller Patienten (n = 218) verwendet, während für die Analyse der chronischen Toxizitäten nur Patienten (n = 193) eingeschlossen wurden, für die Toxizitätsdaten > 6 Monate vorhanden waren. 30 Patienten in der PORT-Gruppe und 19 Patienten in der SRT-Gruppe erhielten eine zusätzliche RT des Beckens. Die Evaluation wurde deswegen in Subgruppen – getrennt nach zusätzlicher RT der Lymphabflusswege – durchgeführt. Um die Rückbildungsraten von Urininkontinenz und erektiler Dysfunktion darzustellen, wurde eine adjustierte Cox Regression verwendet. Ein Ereignis wurde hierbei definiert als jede erste Besserung der Symptome (auf Basis der CTCAE-Klassifikation), unabhängig von der Stärke der Besserung. Als Basiswert wurde die präradiotherapeutische Ausgangssituation gewählt. Die Differenz der Toxizitäten wurde zu zwei Zeitpunkten vergleichend dargestellt: Postoperative versus akute postradiotherapeutische Toxizitäten und akute postradiotherapeutische versus chronische postradiotherapeutische Toxizitäten. Um den Zusammenhang zwischen schwerwiegenden Toxizitäten (\leq Grad 1 und \geq Grad 2) und Dosisparametern des Rektums und der Blase (Dmax, Dmean, Dmedian, V10-V65) zu eruieren, wurde ein t-Test durchgeführt. Erektile Dysfunktion wurde als Nebenwirkung in den kumulierten Toxizitätsdaten nicht berücksichtigt, da kein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Erektion und Blase besteht. Der Zusammenhang zwischen RT-Technik (3D-CRT versus IMRT) und kumulativen Nebenwirkungen (\leq Grad 1 und \geq Grad 2) wurde mit Hilfe eines Chi²-Tests ermittelt.

An den entsprechenden Stellen wurden 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) und Spannweiten (R) berechnet. Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS® 24 (IBM, Armonk, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Onkologisches Ergebnis

3.1.1 Biochemische Rezidive und Metastasen in der Gesamtgruppe

In Tabelle 8 wurden die Raten biochemischer Rezidive und das Auftreten an Metastasen in der gesamten Gruppe und für lokal begrenzte sowie fortgeschrittene Prostatakarzinome dargestellt.

Tabelle 8: Raten an biochemischen Rezidiven und Metastasen

	Biochemisches Rezidiv		Auftreten von Metastasen	
	ART (n=5)	SRT (n=76)	ART (n=5)	SRT (n=76)
Lokal begrenzte Prostatakarzinome (pT2)	0 (0,0 %)	18 (23,7 %)	0 (0,0 %)	9 (11,8 %)
	ART (n=37)	SRT (n=61)	ART (n=37)	SRT (n=61)
Lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome (pT3/4)	4 (10,8 %)	26 (42,6 %)	1 (2,7 %)	12 (19,7 %)
	ART (n=42)	SRT (n=137)	ART (n=42)	SRT (n=137)
Gesamtgruppe	4 (9,5 %)	44 (31,1 %)	1 (2,4 %)	21 (15,3 %)

Note. Auftreten von biochemischen Rezidiven und Metastasen in der ART- und gesamten SRT-Gruppe (frühe und späte SRT) (ART=Adjuvante Radiotherapie, SRT=Salvage Radiotherapie)

3.1.2 Frühe versus späte Salvage Radiotherapie

In den folgenden Outcome-Analysen wurden Patienten mit ADT exkludiert, um einer Verzerrung der Ergebnisse vorzubeugen. Die Untersuchung wurde somit an 111 Patienten der SRT-Gruppe durchgeführt. Die ROC-Analyse zeigte einen PSA-Wert von 0,3 ng/ml als Schwellenwert für ein besseres BCRFS. Es wurden also Gruppen mit 64 Patienten in der frühen und 47 Patienten in der späten SRT-Gruppe gebildet. Anschließend erfolgte der Vergleich des BCRFS der frühen SRT (PSA < 0,3 ng/ml) und späten SRT (PSA ≥ 0,3 ng/ml), adjustiert für T-Stadium (≤ T2c vs. ≥ T3a),

Nodalstatus (N0 vs. N1), Gleason Score ($\leq 7a$ vs. $\geq 7b$) und Resektionsstatus (R0 vs. R1). Das BCRFS (Abbildung 7) war signifikant besser für die Patienten, die eine frühe SRT erhielten (HR: 0,32, 95 %-KI: 0,14-0,75, $p = 0,009$). Die univariate Cox Regression zeigte eine Signifikanz für die Faktoren prä-RT PSA-Wert, T-Stadium und Gleason Score. Diese drei Faktoren blieben ebenfalls signifikant in der multiplen Cox Regression (Tabelle 9)

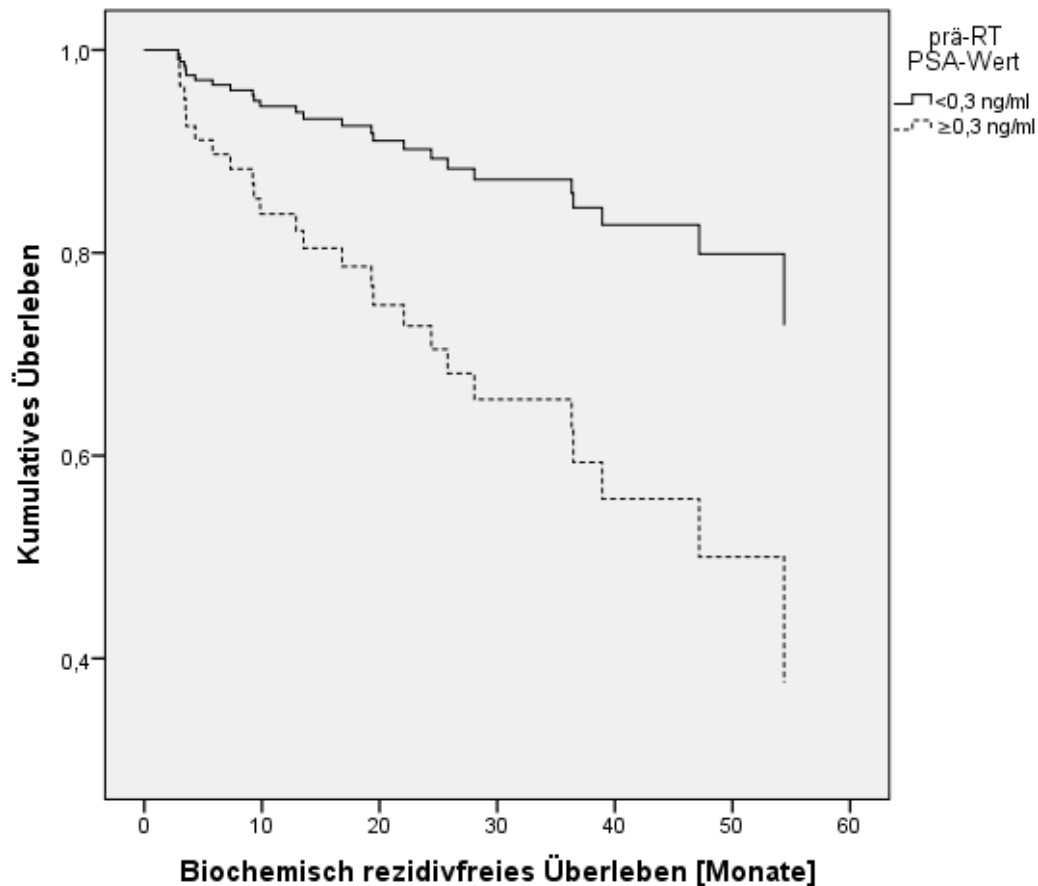


Abbildung 7: Überlebenskurve nach Cox Regression des BCRFS für frühe (PSA < 0,3 ng/ml) versus späte SRT (PSA $\geq 0,3$ ng/ml) bei Patienten ohne Hormontherapie, adjustiert für T-Stadium, Nodalstatus, Gleason Score, Resektionsstatus (PSA=Prostata-spezifisches Antigen, RT=Radiotherapie).

Tabelle 9: Univariate und multiple Cox Regression für frühe versus späte SRT

Faktoren	Univariate Cox Regression			Multiple Cox Regression		
	HR	95 %-KI	p	HR	95 %-KI	p
Prä-RT PSA-Wert (< 0,3 ng/ml versus ≥ 0,3 ng/ml)	0,34	0,15-0,76	0,009*	0,30	0,13-0,69	0,004*
T-Stadium (≤ T2c vs. ≥ T3a)	0,37	0,17-0,80	0,01*	0,43	0,19-0,97	0,04*
Nodalstatus (N0 vs. N1)	0,40	0,09-1,72	0,22			
Gleason Score (≤ 7a vs. ≥ 7b)	0,34	0,15-0,78	0,01*	0,35	0,15-0,84	0,02*
Resektionsstatus (R0 vs. R1)	1,37	0,61-3,05	0,44			

Note. Univariate and multiple Cox Regression für prädiktive Faktoren für das biochemisch rezidivfreie Überleben für frühe (PSA < 0,3 ng/ml) versus späte SRT (PSA ≥ 0,3 ng/ml) (ART=Adjuvante Radiotherapie, SRT=Salvage Radiotherapie, HR=Hazard Ratio, 95 %-KI=95 %-Konfidenzintervall, *=signifikantes Ergebnis)

3.1.3 Adjuvante Radiotherapie versus frühe Salvage Radiotherapie

3.1.3.1 Gesamte Gruppe

Es wurden 21 Paare aus der ART- und frühen SRT-Gruppe mit Hilfe des *Propensity Scores* gebildet. Das BCRFS (siehe Abbildung 8) war nicht signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen (HR: 0,22, 95 %-KI: 0,3-2,00, p = 0,18).

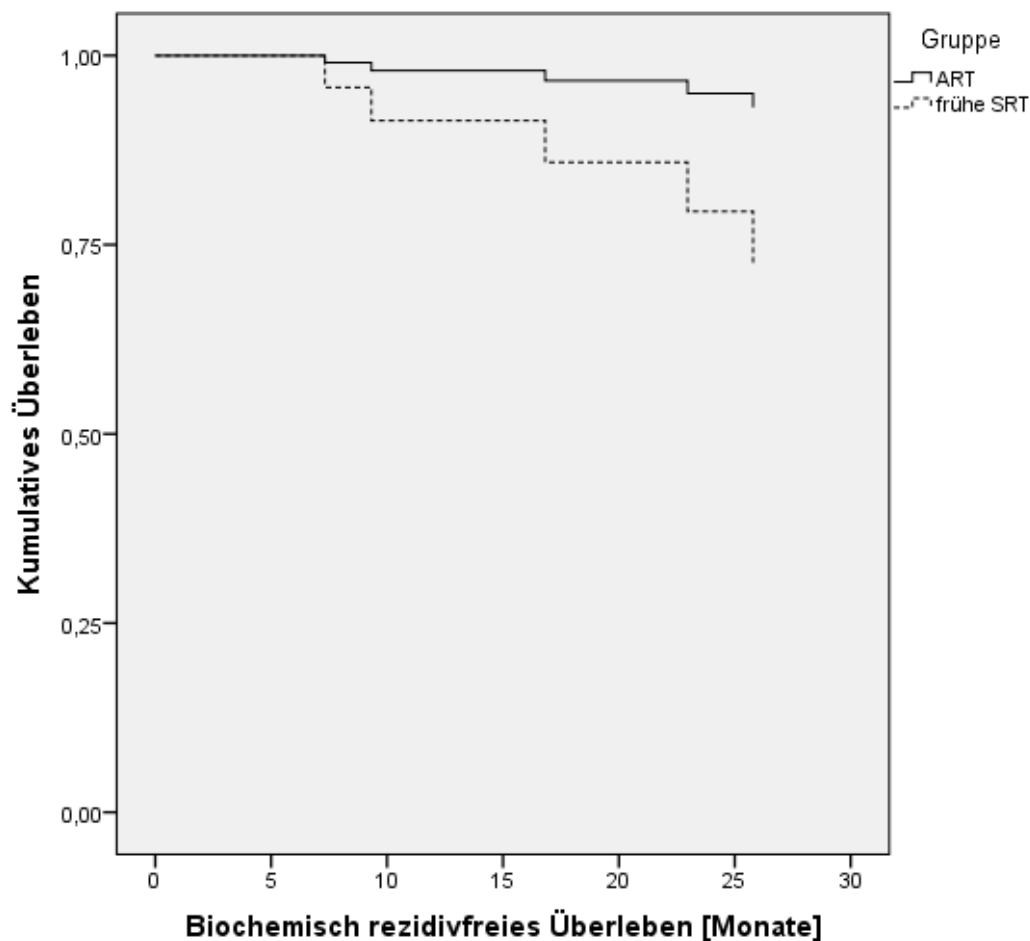


Abbildung 8: Überlebenskurve nach Cox Regression des BCRFS für ART versus frühe SRT in der Gesamtgruppe (ART=Adjuvante Radiotherapie, SRT=Salvage Radiotherapie)

3.1.3.2 Lokal begrenzte Prostatakarzinome

In der Subgruppenanalyse für Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinom wurden aus Patienten der ART- und frühen SRT-Gruppe 4 Paare mittels *Propensity Score Matching* gebildet. Allerdings trat kein BCR in der *Propensity Score*-Kohorte auf. Deshalb wurde kein BCRFS errechnet. In der Kohorte, unter Einbeziehung der gesamten SRT-Gruppe, zeigten sich 18 BCR in der SRT-Gruppe und kein Fall in der ART-Gruppe (siehe Tabelle 8).

3.1.3.3 Lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome

17 Paare aus der ART- und frühen SRT-Gruppe mit Patienten mit lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom wurden gematcht. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im BCRFS (HR: 0,36, 95 %-KI: 0,04-3,45, $p = 0,38$) (siehe Abbildung 9).

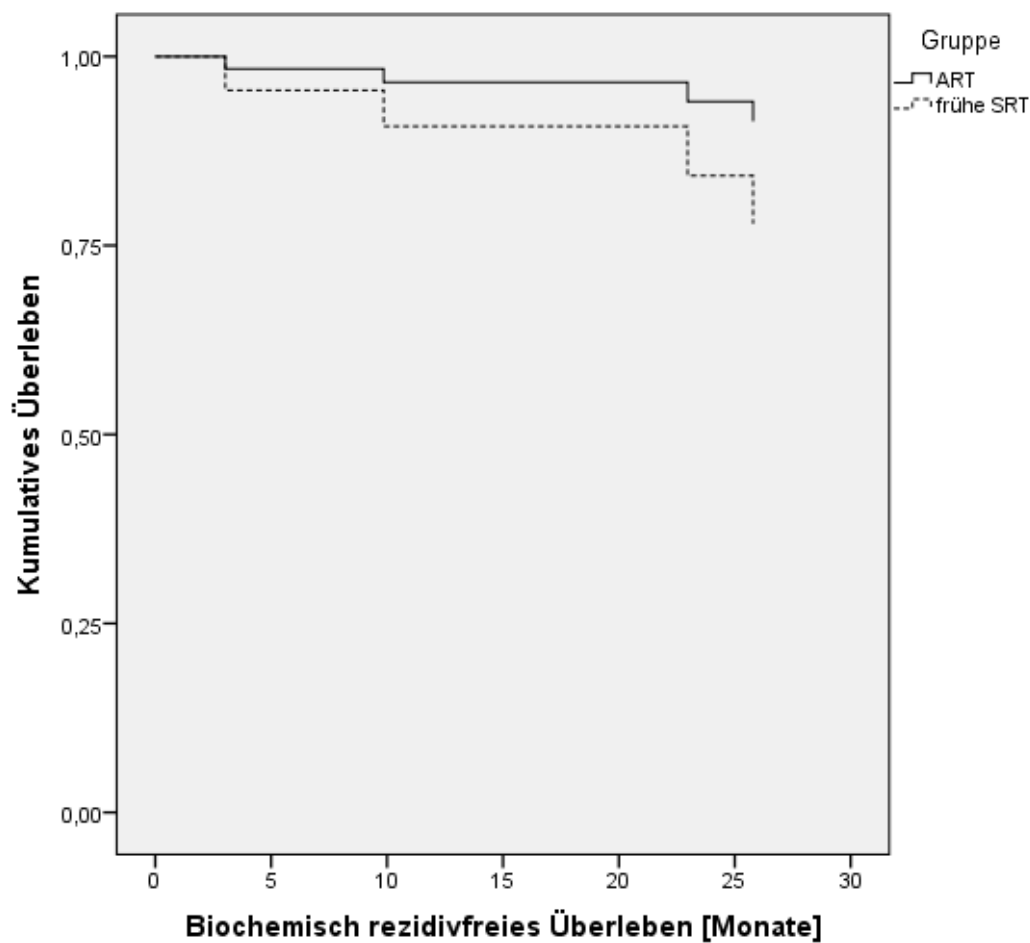


Abbildung 9: Überlebenskurve nach Cox Regression des BCRFS für ART versus SRT für lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome (ART=Adjuvante Radiotherapie, SRT=Salvage Radiotherapie)

3.2 Toxizitäten

Für den Vergleich der Toxizitäten wurde nun die gesamte Gruppe der Patienten mit postoperativer RT, also Patienten mit adjuvanter RT und additiver RT (PORT=ART+ADRT) gegen Patienten der gesamten SRT-Gruppe verglichen. Es erfolgte eine Stratifizierung nach zusätzlicher Becken-RT.

3.2.1 Gastrointestinale Nebenwirkungen

Tabelle 10 zeigt die gastrointestinalen Nebenwirkungen vor Radiotherapie.

Tabelle 10: Gastrointestinale Toxizitäten vor Radiotherapie

		Gastrointestinale Toxizitäten vor Radiotherapie	
		PORT n=81, n (%)	SRT n=137, n (%)
Proktitis	Grad 0	81 (100,0 %)	137 (100,0 %)
Diarrhoe	Grad 0	80 (98,7 %)	136 (99,3 %)
	Grad 1	1 (1,3 %)	1 (0,7 %)
Stuhlinkontinenz	Grad 0	81 (100,0 %)	136 (99,3 %)
	Grad 1	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Rektale Blutung	Grad 0	79 (97,5 %)	131 (95,6 %)
	Grad 1	2 (2,5 %)	6 (4,4 %)

Note. Einteilung der Toxizitäten nach CTCAE-Klassifikation (National Cancer Institute, 2010). (PORT=Sofortige postoperative Radiotherapie, SRT=Salvage Radiotherapie) (Vogel et al., 2018)

Es erfolgte eine Auswertung der akuten gastrointestinalen Toxizitäten Proktitis, Diarrhoe, Stuhlinkontinenz und rektale Blutung (Tabelle 11). Eine signifikant höhere Rate an akuten Grad 1/2 Proktitiden wurde in der PORT-Gruppe ohne zusätzliche RT des Beckens dokumentiert ($p = 0,02$). Diarrhoe, Stuhlinkontinenz und rektale Blutungen zeigten sich nicht signifikant unterschiedlich in allen Gruppen. Grad 3 oder höhere gastrointestinale Toxizitäten wurden nicht dokumentiert.

Es wurde weiterhin der Unterschied akuter gastrointestinaler Nebenwirkungen (Proktitis, Diarrhoe, Stuhlinkontinenz, rektale Blutungen) zwischen früher (< 3 Monate)

und später PORT (3-6 Monate) untersucht. Kein signifikanten Unterschiede, sowohl für Patienten mit als auch ohne zusätzliche RT des Beckens konnte eruiert werden ($p > 0,05$).

Tabelle 11: Akute gastrointestinale Toxizitäten

		Akute gastrointestinale Toxizitäten					
		PORT n=81, n (%)		SRT n=137, n (%)		p ohne Becken- RT	p zusätzliche Becken-RT
		ohne Becken-RT n=49	zusätzliche Becken-RT n=32	ohne Becken-RT n=115	zusätzliche Becken-RT n=22		
Proktitis	Grad 0	32 (65,3 %)	21 (65,5 %)	95 (82,7 %)	14 (63,7 %)	0,02*	1,00
	Grad 1	13 (26,5 %)	8 (25,0 %)	15 (13,0 %)	3 (13,6 %)		
	Grad 2	4 (8,2 %)	3 (9,4 %)	5 (4,3 %)	5 (22,7 %)		
Diarrhoe	Grad 0	34 (69,4 %)	8 (25,0 %)	87 (75,7 %)	10 (45,5 %)	0,44	0,15
	Grad 1	15 (30,6 %)	21 (65,6 %)	27 (23,4 %)	9 (40,9 %)		
	Grad 2	0 (0,0 %)	3 (9,4 %)	1 (0,9 %)	3 (13,6 %)		
Stuhlinkontinenz	Grad 0	46 (93,9 %)	31 (96,9 %)	113 (98,3 %)	22 (100,0 %)	0,20	1,00
	Grad 1	3 (6,1 %)	1 (3,1 %)	2 (1,7 %)	0 (0,0 %)		
Rektale Blutung	Grad 0	40 (81,6 %)	27 (84,4 %)	103 (89,6 %)	14 (63,6 %)	0,20	0,11
	Grad 1	9 (18,4 %)	5 (15,6 %)	12 (10,4 %)	8 (36,4 %)		

Note. Einteilung der akuten Toxizitäten (< 6 Monate) nach CTCAE-Klassifikation (National Cancer Institute, 2010). (*=Signifikante Ergebnisse, PORT=Sofortige postoperative Radiotherapie, SRT=Salvage Radiotherapie, RT=Radiotherapie) (Vogel et al., 2018)

Späte gastrointestinale Nebenwirkungen waren nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 12). Jeweils eine rektale Blutung Grad 2 und Grad 3 wurden in der SRT-Gruppe dokumentiert.

Tabelle 12: Chronische gastrointestinale Toxizitäten

		Chronische gastrointestinale Toxizitäten					
		PORT n=71, n (%)		SRT n=122, n (%)		p ohne Becken -RT	p zusätzliche Becken-RT
		ohne Becken-RT n=41	zusätzliche Becken-RT n=30	ohne Becken-RT n=103	zusätzliche Becken-RT n=19		
Proktitis	Grade 0	40 (97,6 %)	28 (93,3 %)	94 (91,2 %)	19 (100,0 %)	0,28	0,52
	Grade 1	1 (2,4 %)	2 (6,7 %)	4 (3,9 %)	0 (0,0 %)		
	Grade 2	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	5 (4,9 %)	0 (0,0 %)		
Diarrhoe	Grade 0	36 (87,8 %)	25 (83,3 %)	94 (91,3 %)	18 (94,7 %)	0,54	0,38
	Grade 1	3 (7,3 %)	5 (16,7 %)	9 (8,7 %)	1 (5,3 %)		
	Grade 2	2 (4,9 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)		
Stuhlinkontinenz	Grade 0	40 (97,6 %)	30 (100,0 %)	99 (96,1 %)	18 (94,7 %)	1,00	0,39
	Grade 1	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (3,9 %)	1 (5,3 %)		
	Grade 2	1 (2,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)		
Rektale Blutung	Grade 0	37 (90,2 %)	28 (93,3 %)	80 (77,7 %)	15 (78,9 %)	0,10	0,19
	Grade 1	4 (9,8 %)	2 (6,7 %)	22 (21,3 %)	3 (15,8 %)		
	Grade 2	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (5,3 %)		
	Grade 3	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)		

Note. Einteilung der chronischen Toxizitäten (≥ 6 Monate) nach CTCAE-Klassifikation (National Cancer Institute, 2010). (*=Signifikante Ergebnisse, PORT=Sofortige postoperative Radiotherapie, SRT=Salvage Radiotherapie, RT=Radiotherapie) (Vogel et al., 2018)

Während der RT traten Proktitiden bei einer medianen Dosis von 42 Gy (R: 12-65 Gy). Diarrhoe bei 30 Gy (R: 2-64 Gy) und rektale Blutungen bei 39 Gy (R: 12-60 Gy) auf. Stuhlinkontinenz zeigte sich bei jeweils 12 und 26 Gy.

3.2.2 Urogenitale Nebenwirkungen

Tabelle 13 zeigt die gastrointestinalen Nebenwirkungen vor Radiotherapie.

Tabelle 13: Urogenitale Toxizitäten vor Radiotherapie

		Urogenitale Toxizitäten vor Radiotherapie	
		PORT n=81, n (%)	SRT n=137, n (%)
Zystitis	Grad 0	81 (100,0 %)	137 (100,0 %)
Urininkontinenz	Grad 0	34 (42,0 %)	76 (55,5 %)
	Grad 1	37 (45,7 %)	49 (35,8 %)
	Grad 2	10 (12,3 %)	12 (8,7 %)
Obstruktive Uropathie	Grad 0	80 (98,8 %)	135 (98,5 %)
	Grad 1	1 (1,2 %)	2 (1,5 %)
Erektile Dysfunktion	Grad 0	9 (11,1 %)	19 (13,9 %)
	Grad 1	2 (2,5 %)	28 (20,4 %)
	Grad 2	30 (37,1 %)	29 (21,2 %)
	Grad 3	44 (54,3 %)	61 (44,5 %)
Hämaturie	Grad 0	81 (100,0 %)	137 (100,0 %)

Note. Einteilung der Toxizitäten nach CTCAE-Klassifikation (National Cancer Institute, 2010). (PORT=Sofortige postoperative Radiotherapie, SRT=Salvage Radiotherapie) (Vogel et al., 2018)

Patienten in der PORT-Gruppe ohne zusätzliche RT des Beckens zeigten signifikant mehr frühe Obstruktionen im Urogenitaltrakt ($p = 0,003$). Grad 2 Nebenwirkungen wurden in 3 Fällen in der PORT-Gruppe dokumentiert, während keine Obstruktionen in der SRT-Gruppe gesehen wurden. Die Grad 2 Obstruktionen wurden jeweils mit einem Katheter behandelt. Jeweils eine Grad 3 Zystitis wurde in beiden Gruppen beobachtet. Zystitis und Hämaturie zeigten sich nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 14).

Weiterhin wurde der Unterschied akuter urogenitaler Nebenwirkungen (Zystitis, Diarrhoe, obstruktive Uropathie, Hämaturie) zwischen früher (< 3 Monate) und später PORT (3-6 Monate) untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, sowohl für Patienten mit als auch ohne zusätzliche RT des Beckens ($p > 0,05$).

Tabelle 14: Akute urogenitale Toxizitäten

		Akute urogenitale Toxizitäten					
		PORT n=81, n (%)		SRT n=137, n (%)		p ohne Becken- RT	p zusätzliche Becken-RT
		ohne Becken-RT n=49	zusätzliche Becken-RT n=32	ohne Becken-RT n=115	zusätzliche Becken-RT n=22		
Zystitis	Grad 0	44 (89,8 %)	31 (96,9 %)	106 (92,1 %)	19 (86,4 %)	0,76	0,29
	Grad 1	4 (8,2 %)	1 (3,1 %)	8 (7,0 %)	3 (13,6 %)		
	Grad 2	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)		
	Grad 3	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	0 (0,0 %)		
Obstruktive Uropathie	Grad 0	43 (87,8 %)	30 (93,8 %)	114 (99,1 %)	21 (95,5 %)	0,003*	1,00
	Grad 1	5 (10,2 %)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (4,5 %)		
	Grad 2	1 (2,0 %)	2 (6,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)		
Hämaturie	Grad 0	45 (91,8 %)	30 (93,8 %)	111 (96,5 %)	21 (95,5 %)	0,24	0,41
	Grad 1	4 (8,2 %)	2 (6,2 %)	4 (3,5 %)	1 (4,5 %)		

Note. Einteilung der akuten Toxizitäten (< 6 Monate) nach CTCAE-Klassifikation (National Cancer Institute, 2010). (*=Signifikante Ergebnisse, PORT=Sofortige postoperative Radiotherapie, SRT=Salvage Radiotherapie, RT=Radiotherapie) (Vogel et al., 2018)

In beiden Gruppen ohne zusätzliche Becken-RT zeigte sich jeweils eine chronische obstruktive Uropathie Grad 3. Diese wurde mit einer Harnröhrenschlitzung behandelt. Es wurden bei keiner der chronischen urogenitalen Toxizitäten signifikante Unterschiede festgestellt (Tabelle 15). Keine Grad 4 Nebenwirkungen wurden dokumentiert.

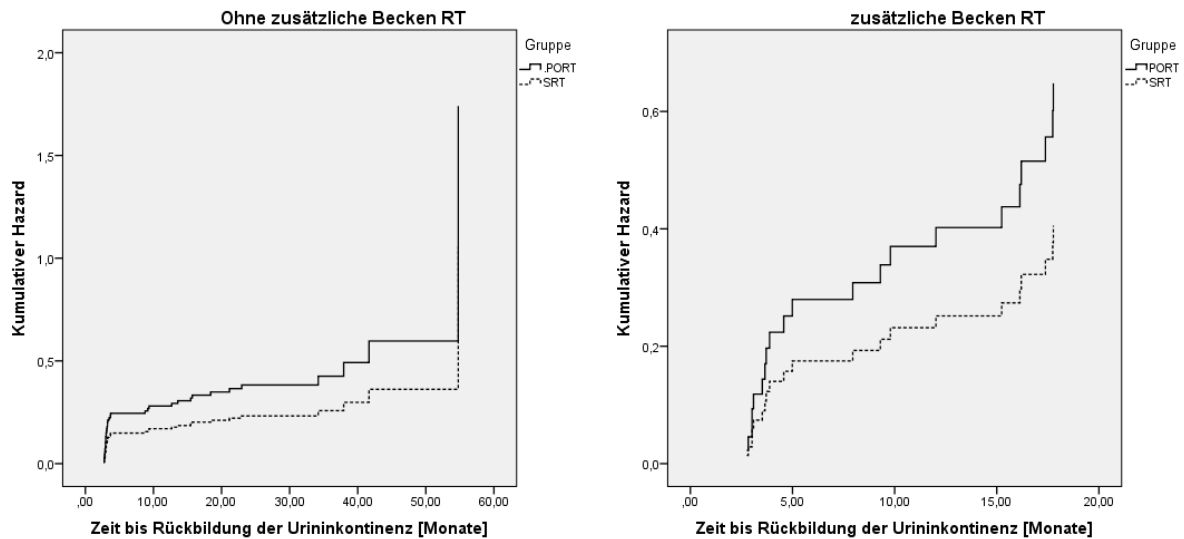
Tabelle 15: Chronische urogenitale Toxizitäten

		Chronische urogenitale Toxizitäten					
		PORT n=71, n (%)		SRT n=122, n (%)		p ohne Becken- RT	p zusätzliche Becken-RT
		ohne Becken-RT n=41	zusätzliche Becken-RT n=30	ohne Becken- RT n=103	zusätzliche Becken-RT n=19		
Zystitis	Grad 0	40 (97,6 %)	30 (100,0 %)	99 (96,1 %)	19 (100,0 %)	1,00	n./a.
	Grad 1	1 (2,4 %)	0 (0,0 %)	4 (3,9 %)	0 (0,0 %)		
Obstruktive Uropathie	Grad 0	39 (95,2 %)	29 (96,7 %)	99 (96,1 %)	19 (100,0 %)	1,00	1,00
	Grad 1	1 (2,4 %)	1 (3,3 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)		
	Grad 2	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (1,9 %)	0 (0,0 %)		
	Grad 3	1 (2,4 %)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)		
Hämaturie	Grad 0	38 (92,7 %)	29 (96,7 %)	100 (97,1 %)	19 (100,0 %)	0,35	1,00
	Grad 1	3 (7,3 %)	1 (3,3 %)	3 (2,9 %)	0 (0,0 %)		

Note. Einteilung der chronischen Toxizitäten (≥ 6 Monate) nach CTCAE-Klassifikation (National Cancer Institute, 2010). (*=Signifikante Ergebnisse, PORT=Sofortige postoperative Radiotherapie, SRT=Salvage Radiotherapie, RT=Radiotherapie, n./a.= not available) (Vogel et al., 2018)

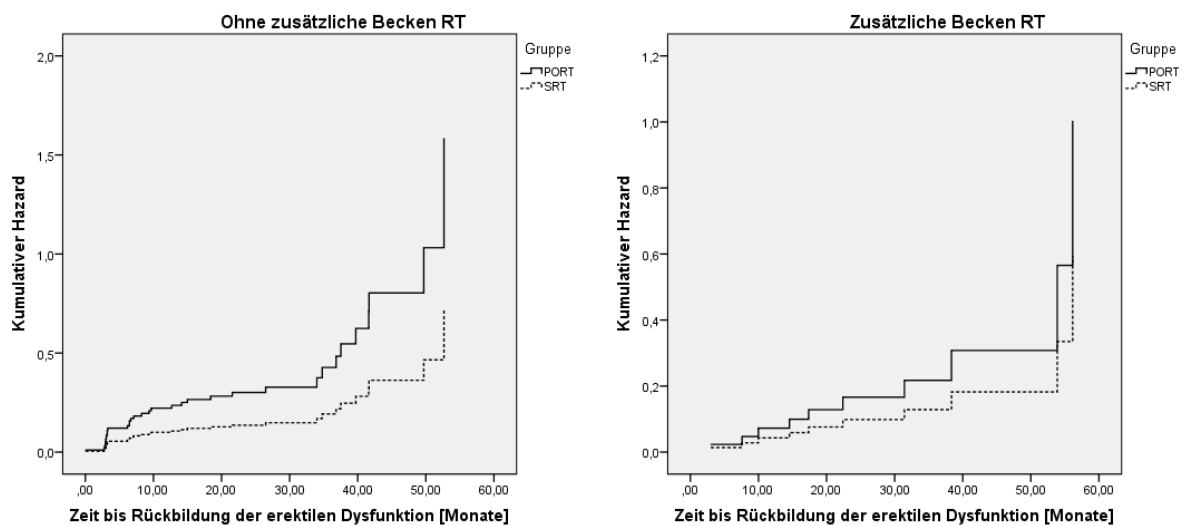
Während der RT erfolgte die Dokumentation einer akuten Zystitis bei einer medianen Dosis von 35 Gy (R: 14-68 Gy), von Urininkontinenz bei 44 Gy (R: 18-64 Gy), von obstruktive Uropathie bei 42 Gy (R: 10-48 Gy) und von Hämaturie bei 32 Gy (R: 22-68 Gy). Erektile Dysfunktionen wurden im Zeitraum der RT nicht neu diagnostiziert.

Außerdem wurden die Rückbildungsraten der Toxizitäten erektile Dysfunktion und Urininkontinenz untersucht (Abbildung 10). Patienten in der PORT-Gruppe ohne zusätzliche Becken-RT zeigten eine signifikant höhere Rate an Rückbildungen einer erektilen Dysfunktion als in der SRT-Gruppe (HR=2,22, 95 %-KI: 1,12-4,37; $p = 0,02$). Bei Patienten mit zusätzlicher Becken-RT konnte kein Unterschied errechnet werden (HR=1,69, 95 %-KI: 0,44-6,55; $p = 0,45$). Die Rückbildungsraten der Urininkontinenz zeigten sowohl bei Patienten mit (HR=1,60, 95 %-KI: 0,64-3,97; $p = 0,31$) als auch ohne (HR=1,60, 95 %-KI: 0,64-3,97; $p = 0,31$) zusätzlicher Becken-RT keinen Unterschied.



A

B



C

D

Abbildung 10: Rückbildungsrate der Urininkontinenz (A+B) und erektilen Dysfunktion (C+D) für Patientin in PORT und SRT-Gruppe (PORT= sofortige postoperative Radiotherapie, SRT= Salvage Radiotherapie, RT= Radiotherapie) (Vogel et al., 2018)

Um zu analysieren, ob Patienten mit vorhandenen prä-RT-Toxizitäten nach Operation wie erektiler Dysfunktion und Urininkontinenz eine Verschlechterung der Symptomatik post-RT erlitten, erfolgte ein grafischer Vergleich der akuten Nebenwirkungen (siehe Abbildung 11 und 12). Patienten in der PORT-Gruppe zeigten eine Verschlechterung

der Urininkontinenz von Grad 0 zu 1 in 3 Fällen (8,8 %) und von Grad 1 zu Grad 2 in 5 Fällen (13,5 %). Patienten in der SRT-Gruppe erlitten eine Verschlechterung von Grad 0 zu 1 in 2 Fällen (2,5 %) und zu Grad 2 in 5 Fällen (6,3 %). Patienten mit Grad 1 Urininkontinenz entwickelten eine Grad 2 Toxizität in 3 Fällen (6,0 %).

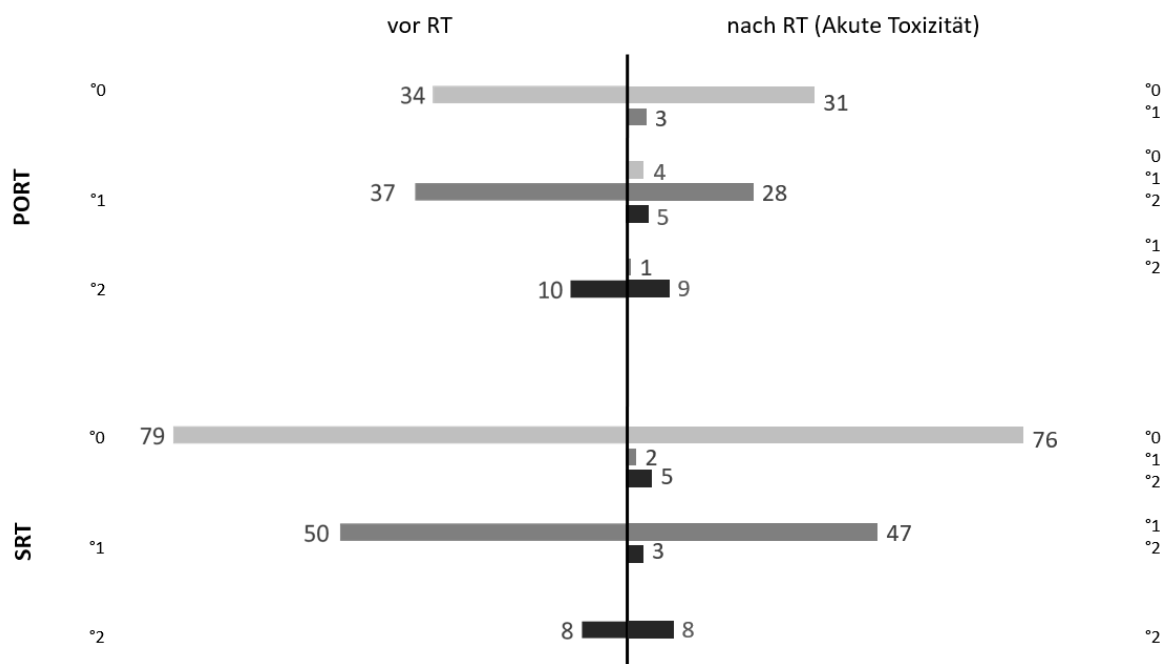


Abbildung 11: Grafischer Vergleich der absoluten Anzahl der Urininkontinenz vor und nach RT (PORT= sofortige postoperative Radiotherapie, SRT= Salvage Radiotherapie, RT= Radiotherapie) (Vogel et al., 2018)

Patienten in PORT-Gruppe zeigten eine Verschlechterung der erektilen Dysfunktion von Grad 0 zu Grad 3 in 3 Fällen (14,3 %), von Grad 1 zu Grad 2 in 1 Fall (50 %) und von Grad 2 zu 3 in 5 Fällen (17,2 %). Patienten, die eine SRT erhielten, erlitten eine Verschlechterung von Grad 0 zu Grad 1 in 3 Fällen (15,8 %) und zu Grad 2 in 2 Fällen (10,5 %). Grad 1 Toxizitäten verschlechterten sich zu Grad 2 bei 6 Patienten (21,4 %) und zu Grad 3 in 2 Fällen (7,1 %). Patienten mit erektiler Dysfunktion Grad 2 zeigten eine Verschlechterung zu Grad 3 in 7 Fällen (24,1 %).

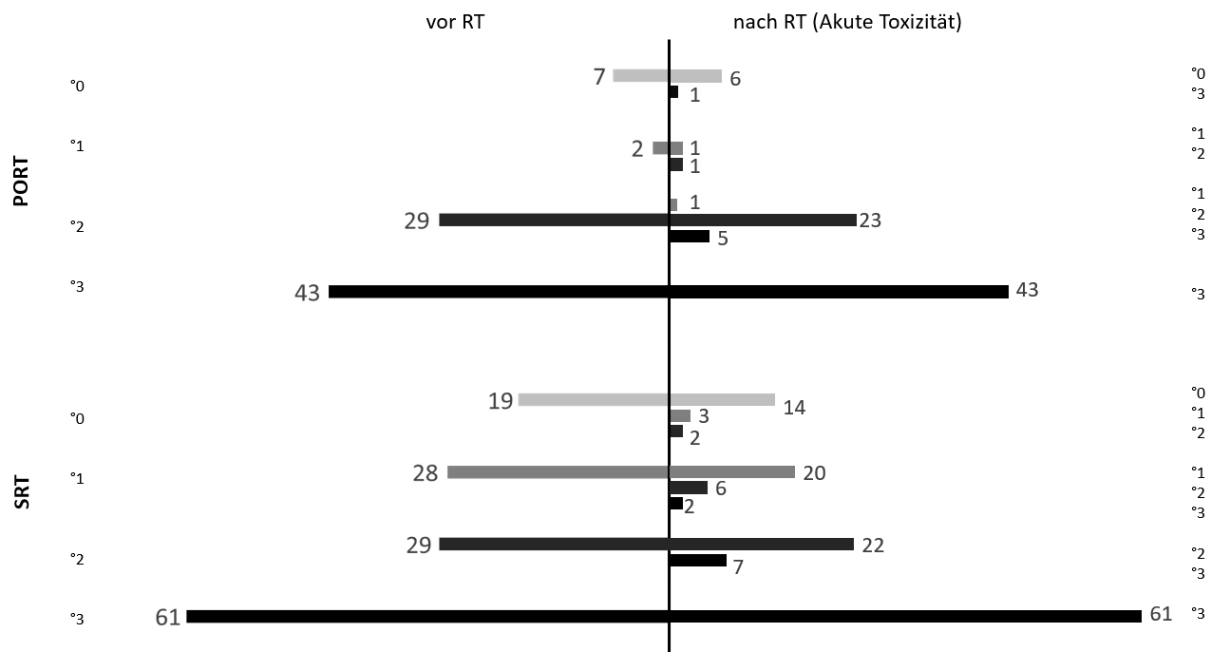


Abbildung 12: Grafischer Vergleich der absoluten Anzahl der erektilen Dysfunktion vor und nach RT (PORT= sofortige postoperative Radiotherapie, SRT= Salvage Radiotherapie, RT= Radiotherapie) (Vogel et al., 2018)

3.2.3 Dosisparameter und Technik

Die kumulativen gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen (\leq Grad 1 versus \geq Grad 2) und die Dosisparameter von Blase und Rektum Dmax, Dmean, Dmedian, V10-V65 wurden analysiert. In der PORT-Gruppe zeigte sich eine Korrelation zwischen kumulativen akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen und der Rektumdosisparameter V50 ($p = 0,03$) und V60 ($p = 0,01$) für Patienten ohne zusätzliche RT des Beckens. Keine Korrelationen zeigten sich hingegen für Patienten mit zusätzlicher Becken-RT.

Für Patienten in der SRT-Gruppe mit zusätzlicher Becken-RT wurden Korrelationen zwischen frühen gastrointestinalen Toxizitäten und Dosisparameter des Rektums Dmean ($p = 0,003$), Dmedian ($p = 0,006$), V20 ($p = 0,01$), V30 ($p = 0,00005$), V40 ($p = 0,000003$), V50 ($p = 0,0003$) und V60 ($p = 0,02$) eruiert. Keine Signifikanz konnte für Patienten ohne zusätzliche Becken-RT gezeigt werden.

Chronische gastrointestinale Nebenwirkungen zeigten in der SRT-Gruppe ohne zusätzliche Becken-RT eine Signifikanz für V10 ($p = 0,03$). Eine Korrelation zwischen

Blasendosisparametern und urogenitale Toxizitäten konnte hingegen nicht gezeigt werden.

Weiterhin wurden Korrelationen zwischen kumulativen akuten gastrointestinalen und urogenitalen Toxizitäten (\leq Grad 1 versus \geq Grad 2) und RT Technik (3D-CRT versus IMRT) untersucht. In der Gesamtgruppe zeigten Patienten in der PORT-Gruppe eine signifikant höhere Rate an akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen \geq Grad 2, wenn eine 3D-CRT durchgeführt wurde ($p = 0,02$). In der SRT-Gruppe konnte kein Unterschied gezeigt werden. Ebenfalls konnte keine Signifikanz für frühe gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet werden ($p > 0,05$). Es wurde weiterhin eine Stratifizierung für Patienten mit und ohne zusätzlicher RT des Beckens durchgeführt. Patienten in der PORT-Gruppe zeigten anschließend keinen signifikanten Unterschied mehr.

4 Diskussion

4.1 Onkologisches Ergebnis

4.1.1 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Patienten ein signifikant besseres BCRFS aufweisen, wenn die SRT bei PSA-Werten $< 0,3$ ng/ml durchgeführt wird. Der prä-RT PSA-Wert, das T-Stadium und der Gleason Score konnten in der multiplen Cox Regression als signifikante Prädiktoren für ein BCR eruiert werden. Im Vergleich von ART und früher SRT zeigte sich kein Unterschied bezüglich des BCRFS in der Gesamtgruppe. In der Subgruppenanalyse der lokal fortgeschrittenen Tumoren zeigte sich ebenfalls kein Unterschied. Die Stichprobe war zu klein, um eine Subgruppenanalyse der lokal begrenzten Tumoren durchzuführen.

Patienten, die eine frühe SRT bei PSA-Werten $< 0,3$ ng/ml erhielten, zeigten mit 68 % ein deutlich reduziertes Risiko für ein BCR (HR: 0,32, 95 %-KI: 0,14-0,75, $p = 0,009$). Seit Stephenson et al. (Stephenson et al., 2007) ein besseres onkologisches Ergebnis für Patienten mit SRT bei PSA-Werten $\leq 0,5$ ng/ml demonstrierten, änderte sich die Vorgehensweise während der PSA-getriggerten Nachsorge zunehmend. Eine frühe SRT – so früh wie möglich – wurde so zum allgemeinen Kredo (Pfister et al., 2014; Tendulkar et al., 2016). Bartkowiak et al. schlagen sogar eine sehr frühe SRT bei PSA-Werten von 0,2 ng/ml oder kleiner vor. Dieser Wert steht aber konträr zur allgemein anerkannten Definition eines BCR nach RP mit zwei konsekutiven Messungen von 0,2 ng/ml oder höher (Mottet et al., 2017). Der nun in der vorliegenden Arbeit detektierte Wert von 0,3 ng/ml könnte einen klinischen Vorteil haben: Patienten werden frühestmöglich behandelt, der klassische Schwellenwert des Rezidivs bleibt aber unberührt. Eine engmaschige Kontrolle des PSA-Werts nach RP ist für die PSA-getriggerte Nachsorge unerlässlich. Die Leitlinie empfiehlt hierzu Kontrollen alle 3 Monate in den ersten 2 Jahren (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Bei den vorliegenden Daten muss immer berücksichtigt werden, dass sie aus einer Zeit vor der ausgedehnten Nutzung der PSMA-PET-Bildgebung (prostataspezifische Membranantigen-Positronen-Emissions-Tomographie) stammen. In den letzten Jahren ist die PSMA-PET-Bildgebung zu einem verlässlichen Instrument für das *Staging* und die Therapie des BCR nach RP geworden (Habl et al., 2017; Schiller et al., 2017). In der Vergangenheit musste der Radioonkologe das Prostatabett mit einer

kalkulierten Radiotherapie, oft ohne bildmorphologisches Korrelat, behandeln. Die PSMA-PET-Bildgebung zeigt heute in den meisten Fällen den Ort des Rezidivs an und bietet die Möglichkeit einer gezielteren Therapie. Dies spielt vor allem bei individuell kurativen Konzepten bei oligometastasierten Prostatakarzinomen eine Rolle. Nichtsdestotrotz sollte laut deutscher Leitlinie ein negatives PSMA-PET-CT/MRT eine SRT in keinem Fall verzögern (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018), denn wie bereits oben erwähnt, ist eine frühe SRT essentiell für ein bestmögliches onkologisches Ergebnis.

Im Vergleich frühe versus späte SRT zeigten sich neben dem prä-RT PSA-Wert, das T-Stadium und der Gleason Score als prädiktive Faktoren für ein BCR. Patienten mit Tumorstadium \geq T3a (extrakapsuläres Wachstum) zeigen ein reduziertes BCRFS im Vergleich. Bereits Stephenson et al. konnten demonstrieren, dass ein hohes Tumorstadium mit einem reduzierten BCRFS einhergeht (Stephenson et al., 2007). Allerdings bezogen sich die Autoren dabei auf eine Samenblaseninfiltration, welche bereits einem Tumorstadium T3b entspricht. Insgesamt scheint aber ein ausgedehntes postoperatives Tumorstadium mit einer ungünstigen Prognose nach einer SRT vergesellschaftet. Der Gleason Score als prognostischer Faktor ist nicht verwunderlich. Er gibt den Differenzierungsgrad des bösartigen Prostatagewebes an (Bailar, Mellinger, & Gleason, 1966). Je entdifferenzierter das Gewebe, desto schlechter ist meist auch die Prognose. Epstein et al. zeigten durch die neue ISUP (International Society of Urological Pathology)-Klassifikation mit Gruppe 1 (Gleason Score 6) bis 5 (Gleason Score 9-10) bereits, dass Patienten mit radikaler Prostatektomie ein 5-Jahres-BCRFS von 88 % (95 %-KI: 85 %–89 %) in Gruppe 1 versus 63 % (95 %-KI: 61 %–65 %) in Gruppe 5 hatten (Epstein et al., 2016).

Im Vergleich der Gesamtgruppe zeigt sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das BCRFS zwischen den Gruppen der frühen SRT und ART. Auch im Fall von lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen (pT3/4-Tumoren) zeigt sich in der Auswertung kein signifikant besseres BCRFS bei Patienten, die eine ART erhielten. Aus den Daten lässt sich so also schließen, dass für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen eine PSA-getriggerte Nachsorge mit eventueller SRT im Verlauf diskutiert werden kann. Das Ergebnis muss allerdings kritisch betrachtet werden. Da die Patienten in den Gruppen nicht gleich verteilt waren, wurde eine *Propensity Score*-Analyse durchgeführt. In der Gesamtgruppe und Subgruppe der lokal fortgeschrittenen

Karzinome konnten so allerdings nur 21 und 17 Paare gebildet werden. Damit ergibt sich eine kleine Stichprobe. Insgesamt sollte die Entscheidung für oder gegen eine postoperative RT bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen also immer mit Blick auf mögliche Risikofaktoren für ein rasches BCR (z. B. Resektionsstatus, Gleason Score, iPSA) getroffen werden.

Zur Auswertung der lokal begrenzten Tumoren war die Stichprobe zu gering. Es konnten nur 4 *Propensity Score*-Paare gebildet werden. In dieser Gruppe konnten weder BCRs noch Metastasen detektiert werden. In der gesamten SRT-Gruppe hingegen wurden bei 18 Patienten (23,7 %) ein BCR und in 9 Fällen (11,8 %) Metastasen dokumentiert. Insgesamt wurden sehr wenige Patienten mit lokal begrenzten Tumor im Sinne eines ART-Konzeptes behandelt. Dies folgt aber ganz den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie. Darin ist beschrieben, dass eine ART bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen mit positivem Schnittrand angeboten werden kann (Empfehlungsgrad 0) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Diese Empfehlung beruht auf der EORTC-22911-Studie (Bolla et al., 2005). Hier zeigte sich ein positiver Effekt auf das BCRFS für eine RT bei Patienten mit positivem Schnittrand unabhängig vom T-Stadium (76,2 % mit RT versus 37,6 % mit *Wait-and-See*-Strategie) (Van der Kwast et al., 2007). In einer Post-hoc-Analyse konnten Colette et al. schließlich auch einen Vorteil für die Subgruppe der pT2-Tumore zeigen (Collette et al., 2005). Für Patienten mit pT2-Tumoren mit negativem Schnittrand spricht die Leitlinie keine Empfehlung zur ART aus. Hier ist eine PSA-getriggerte Nachsorge mit einer eventuellen SRT im Verlauf indiziert. Die mögliche Übertherapie bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen durch eine ART stellt allerdings eine Gefahr dar. Hull et al. konnten zeigen, dass Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinomen nach einer RP eine Kontrollrate von 75 % aufwiesen (Hull et al., 2002). Auch wenn dies in der vorliegenden Arbeit aufgrund der geringen Patientenzahl nicht gezeigt werden konnte, so kann Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom durchaus eine PSA-getriggerte Nachsorge mit einer eventuellen SRT im Verlauf angeboten werden. Allerdings sollte diese Entscheidung immer zusammen mit dem Patienten und in Abhängigkeit von eventuellen anderen Risikofaktoren (z. B. Resektionsstatus, Gleason Score, iPSA) getroffen werden.

4.1.2 Vergleich mit anderen Studien

Drei Studien (EORTC 22911 (Bolla et al., 2005; Bolla et al., 2012), ARO 96-02 (Wiegel et al., 2014; Wiegel et al., 2015; Wiegel et al., 2009) und SWOG 8794 (Thompson et al., 2009; Thompson et al., 2006)) untersuchten die Wirksamkeit einer ART im Vergleich zu einer Nichtinterventionsgruppe. Bolla et al. zeigten hierbei ein BCRFS von 60,6 % für die ART und 41,1 % für den Beobachtungsarm nach 10 Jahren. Wiegel et al. präsentierten ein BCRFS von 77 % für die ART-Gruppe und 54 % für die *Wait-and-See*-Gruppe. Thompson et al. zeigten schließlich ein medianes BCRFS von 10,3 Jahren für die ART und 3,1 Jahre für die Beobachtungsgruppe. Primärer Endpunkt war in dieser Studie allerdings das MFS, welches bei medianen 14,7 Jahren für die ART-Gruppe und 13,2 Jahre für die Beobachtungsgruppe lag. Insgesamt konnte also in allen drei Gruppen ein Vorteil für die ART demonstriert werden. Der Vorteil der Interventionsgruppe lässt sich durch das grundsätzliche Prinzip der lokalen Kontrolle nach RT erklären (Wannemacher, Wenz, & Debus, 2013, p. 75). Eine Eradikation möglicherweise noch vorhandener Tumorzellen führt zur Verbesserung des BCRFS und in Konsequenz des MFS. Während in der EORTC-Studie auch pT2R1-Tumoren erlaubt waren, wurden in die ARO- und die SWOG-Studie nur Patienten mit lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen eingeschlossen. Für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen und alleiniger Operation zeigten Carver et al. eine 10-Jahres-Rezidivfreiheit von 44 %. In Kombination mit einer RT können Raten wie in den genannten Studien erreicht werden.

Die SRT wurde bis jetzt nur in retrospektiven Auswertungen evaluiert. Song et al. zeigten ein BCRFS von 32,0 % für Patienten mit SRT (Song et al., 2016). Signifikante Faktoren für ein BCR waren prä-RT PSA $\geq 1,0$ ng/ml, T-Stadium $\geq T3a$, Gleason Score ≥ 7 , PSA-Verdopplungszeit < 12 Monate und keine sichtbaren Läsionen im MRT. Ein Tumorstadium $\geq T3a$ und ein hoher Gleason Score war auch in der vorliegenden Auswertung ein prädiktiver Faktor. Trock et al. verglichen die SRT mit und ohne ADT mit einer Beobachtungsgruppe (Trock et al., 2008). Es ergab sich ein Vorteil für die SRT, die ADT hatte keinerlei Einfluss. Wie bereits oben diskutiert, kann mit einer RT die lokale Kontrolle verbessert werden. Dass ein ADT keinen Einfluss auf das BCRFS zeigt, bleibt allerdings verwunderlich. LHRH-Agonisten/Antagonisten und Antiandrogene reduzieren die Ausschüttung und Funktion von Testosteron und verhindern somit das Wachstum der Tumorzellen (Siddiqui & Krauss, 2018). Bei

Patienten mit ART sollte eine ADT vor allem bei Lymphknotenbefall diskutiert werden (Briganti et al., 2011; Gupta, Patel, Schwen, Tran, & Partin, 2018). Kürzlich konnte Shipley et al. zeigen, dass auch SRT-Patienten ohne Lymphknotenbefall von einer 24-monatigen ADT profitieren. Dabei war vor allem bei Patienten mit PSA-Werten $> 0,7$ ng/ml ein verbessertes Ergebnis beobachtet worden (Shipley et al., 2017). Carrie et al. evaluierten bereits zuvor die gleichzeitige Behandlung mit 6 Monaten ADT und zeigte damit ebenfalls eine Verbesserung (Carrie et al., 2016).

ART und SRT wurden vergleichend bis zum jetzigen Zeitpunkt nur retrospektiv evaluiert. Tabelle 5 zeigt die entsprechenden Studien. Fünf der Studien (Budiharto et al., 2010; Detti et al., 2013; Jereczek-Fossa et al., 2009; Mishra et al., 2015; Ost, De Troyer, Fonteyne, Oosterlinck, & De Meerleer, 2011) zeigten einen signifikanten Vorteil für die ART-Gruppe bezüglich dem BCRFS. Nachdem Mishra et al. die Daten mit Hilfe einer *Propensity Score*-Analyse aufgearbeitet hatten, zeigte sich nur noch ein Trend für die Überlegenheit der ART-Gruppe. Jereczek-Fossa et al. konnten keinen signifikanten Unterschied bezüglich des MFS in ihrer Kohorte feststellen (Jereczek-Fossa et al., 2009). Briganti et al. und Fossati et al. zeigten ebenfalls ein gleichwertiges onkologisches Ergebnis für beide Gruppen (Briganti et al., 2012; Fossati et al., 2017). Allerdings muss beachtet werden, dass Briganti et al. nur pT3N0-Tumoren mit positivem und negativem Schnittrand in die Evaluation miteinbezogen. In der vorliegenden Kohorte konnte kein Vorteil für die ART-Gruppe bezüglich des BCRFS gezeigt werden. Zunächst macht natürlich der Einschluss von pT4-Tumoren in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Kohorte einen Vergleich schwierig. Weiterhin wurde in der Evaluation von Fossati et al. das MFS und das Gesamtüberleben als primäre Endpunkte gewählt. Die Autoren beschreiben dies als „härtere“ Werte im Gegensatz zum BCRFS. Fossati et al. und Briganti et al. untersuchten nur Patienten mit früher SRT bei PSA-Werten $\leq 0,5$ ng/ml. Die anderen genannten Studien schlossen Patienten unabhängig vom prä-RT PSA-Wert in ihre Analysen mit ein. In der vorliegenden Arbeit erfolgte ebenfalls der Vergleich der ART-Gruppe mit Patienten, die eine frühe SRT mit Werten unter 0,3 ng/ml erhielten. Im Zeitalter der sensitiven PSA-Tests und der regelmäßigen urologischen Nachsorgen ist die SRT in frühen Phasen zur Standardtherapie geworden. Deswegen reflektieren die Ergebnisse von Budiharto et al., Detti et al., Jereczek-Fossa et al., Mishra et al. und Ost et al. nicht mehr die zeitgemäße Therapie des Prostatakarzinoms. Eine PSA-getriggerte Nachsorge und frühe SRT kann als gleichwertige Therapieoption angesehen werden. Allerdings muss

die Entscheidung immer unter Beachtung möglicher Risikofaktoren getroffen werden. Für Patienten mit hohem Risiko sollte immer eine ART erwogen werden.

Budiharto et al. konnten einen hohen präoperativen PSA-Wert und einen Gleason Score > 7 als signifikante Prädiktoren für ein schlechteres BCRFS bei Patienten mit R0-Status und ohne lymphovaskulärer Invasion (L0) zeigen. SRT war ein negativer Prädiktor für ein BCR in der R0L0-, R1L0- und R1L1-Gruppe (Budiharto et al., 2010). Jereczek-Fossa et al. zeigten, dass ein prä-RT PSA-Wert $\geq 0,2$ ng/ml, ein Gleason Score > 6 und eine präoperative ADT mit einem schlechteren rezidivfreien Überleben einhergingen (Jereczek-Fossa et al., 2009). Dies ist nicht überraschend: Eine präoperative ADT wird kontrovers diskutiert und ist im Normalfall eine Option bei Patienten mit Tumoren hohem Risikos. Ost et al. zeigten, dass eine SRT, ein Gleason Score $\geq 7b$, eine perineurale Infiltration (Pn1), ein iPSA ≥ 10 ng/ml und die ADT-Gabe unabhängige prognostische Faktoren für ein BCR sind (Ost, De Troyer, et al., 2011). Mishra et al. detektierten in ihrer Analyse nur eine Samenblaseninfiltration (pT3b) als Faktor für ein kürzeres BCRFS (Mishra et al., 2015). Detti et al. hingegen konnten einen R1-Status, postoperative PSA-Werte 0,2-1,0 ng/ml, eine präoperative ADT und prä-RT-Werte $> 1,0$ ng/ml als prognostische Faktoren in der ART-Gruppe zeigen. Gleason Score > 7 und prä-RT PSA-Wert $> 1,0$ ng/ml waren Faktoren in der SRT-Gruppe (Detti et al., 2013). Detti et al. konnten also ebenfalls zeigen, dass ein hoher prä-RT-PSA-Wert mit einem schlechteren onkologischen Ergebnis verbunden ist. Allerdings scheint der Grenzwert von 1,0 ng/ml im Lichte der vorliegenden Ergebnisse als zu hoch für den getriggerten Beginn einer SRT. Auch zeigen die genannten Studien, dass ein hoher Gleason Score einen negativen Einfluss auf das BCRFS hat. Dies konnte für die Patienten in der SRT-Gruppe in der vorliegenden Arbeit ebenfalls gezeigt werden.

Die europäische Leitlinie empfiehlt eine ART bei Patienten mit pT3N0M0-Tumoren mit risikobehafteten Eigenschaften wie R1-Resektion (Mottet et al., 2017). Die deutsche Leitlinie präzisiert dies weiter und empfiehlt, dass eine ART bei Patienten mit pT3N0M0-Tumoren und positivem Schnittrand erfolgen soll (Empfehlungsgrad A), bei Patienten mit pT3N0M0-Tumoren und negativem Schnittrand erfolgen sollte (Empfehlungsgrad B) und bei Patienten mit pT2N0M0-Tumoren und positivem Schnittrand erfolgen kann (Empfehlungsgrad 0) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen sowohl für die Gesamtgruppe als auch für

die lokal fortgeschritten Tumoren keinen Unterschied bezüglich des BCRFS. Nichtsdestotrotz sollte aufgrund der deutschen Leitlinie auf Basis von Risikofaktoren und dem individuellen Sicherheitsbedürfnis die Möglichkeit eine ART mit dem Patienten besprochen werden. Auf Grundlage der bereits publizierten und oben dargelegten Ergebnisse sollte die Diskussion mit dem Patienten vor allem bei hohem T-Stadium, R1-Resektion, hohem Gleason Score, lymphovaskulärer Invasion und perineuraler Infiltration erfolgen.

Im Gegensatz zu den Vorstudien wurden in der vorliegenden Analyse auch Patienten mit positivem Nodalstatus evaluiert. Eine ART bei Patienten mit intermediärem Risiko und positivem Nodalstatus wurde bereits als vorteilhaft beschrieben (Abdollah et al., 2014). Die Entscheidung, ob eine ART bei Patienten mit positivem postoperativem Nodalstatus durchgeführt werden sollte, bleibt weiterhin individuell. Die Datenlage sollte hierzu allerdings verbessert werden.

4.2 Toxizitäten

4.2.1 Diskussion der eigenen Ergebnisse

In der vorliegenden Auswertung zeigte sich für die akute gastrointestinale Toxizität Proktitis ($p = 0,02$) eine signifikant höhere Anzahl an Nebenwirkungen in der PORT-Gruppe ohne zusätzliche RT des Beckens. Der Vergleich von akuter Diarrhoe, Stuhlinkontinenz und rektalen Blutungen blieb ohne signifikanten Unterschied für Patienten ohne zusätzliche RT des Beckens. Obstruktive Uropathien traten als akute Nebenwirkung signifikant ($p = 0,003$) vermehrt in der PORT-Gruppe ohne zusätzliche Becken-RT auf. Zystitis und Hämaturie hingegen waren nicht signifikant häufiger zu beobachten. Für alle Patienten mit zusätzlicher RT des Beckens konnte kein Unterschied für gastrointestinale oder urogenitale Nebenwirkungen gezeigt werden. Auch chronische Nebenwirkungen waren in allen Subgruppenanalysen nicht signifikant unterschiedlich. Die Rückbildung der erektilen Dysfunktion zeigte sich in der PORT-Gruppe ohne zusätzliche RT des Beckens signifikant besser. Für Patienten mit zusätzlicher RT wurde kein Unterschied in der Rückbildung der erektilen Dysfunktion eruiert. Die Rückbildungsraten für Urininkontinenz waren in allen Subgruppen – also für Patienten mit und ohne zusätzliche RT des Beckens – nicht unterschiedlich. Allerdings konnte ein Unterschied in Bezug auf die RT-Technik eruiert werden. Unabhängig von einer zusätzlichen RT des Beckens zeigten Patienten in der PORT-Gruppe mehr akute kumulative gastrointestinale Nebenwirkungen, wenn sie mit einer 3D-CRT im Gegensatz zu einer IMRT bestrahlt wurden ($p = 0,02$). Erfolgte allerdings eine Subgruppenanalyse mit und ohne zusätzlicher RT des Beckens, war der Unterschied nicht mehr signifikant. Vergleicht man eine zügige PORT (< 3 Monate) mit einer verzögerten PORT (3-6 Monate), so zeigt sich kein Unterschied bezüglich gastrointestinaler oder urogenitaler Nebenwirkungen. In der PORT-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen kumulativer akuter gastrointestinaler Toxizität und Rektumparameter V50 und V60 bei Patienten ohne zusätzliche Becken-RT. Bei Patienten mit zusätzlicher RT des Lymphabflussweges war kein Zusammenhang ersichtlich. In der SRT-Gruppe mit zusätzlicher RT des Beckens konnte ein Zusammenhang zwischen kumulativen gastrointestinalen Nebenwirkungen und Rektumdosisparameter Dmean, Dmedian, V20-60 gesehen werden. Bei Patienten der SRT-Gruppe ohne zusätzliche Becken-RT zeigte sich keine Korrelation. Eine Signifikanz konnte bei kumulativen späten gastrointestinalen Toxizitäten nur für den

Rektumparameter V10 in der SRT-Gruppe ohne zusätzliche RT des Beckens eruiert werden. Keine Korrelation zwischen frühen oder späten urogenitalen Nebenwirkungen und Dosisparameter war ersichtlich.

Die Inzidenz von Strahlenproktitiden variiert abhängig von Dosis und Technik im Bereich 2-39 % (Mallick, Madan, Julka, & Rath, 2015). Die Vorderwand des Rektums erhält bei der Bestrahlung der Prostata hohe Dosen, da sie Teil des PTV ist (siehe auch Abbildung 5). Deswegen ist das Rektum weiterhin als eine kritische Risikostruktur zu sehen (Wannemacher, Wenz, & Debus, 2013, p. 738). Um zwischen dem Hochdosisfeld und Rektumvorderwand mehr Platz zu erhalten, wird im Moment für die definitive RT ein *Spacer*-Gel erprobt, welches zwischen Prostata und Rektum eingebracht wird (Pinkawa et al., 2017). Die Möglichkeit einer Applikation im postoperativen Setting muss sich erst noch beweisen (Pinkawa et al., 2015).

Das vermehrte Auftreten von obstruktiven Uropathien in der PORT-Gruppe kann möglicherweise durch den frühen Bestrahlungszeitpunkt erklärt werden (siehe unten). Elliott et al. untersuchten 6597 Patienten und zeigten für die RP alleine eine Rate an Obstruktionen von 8,4 % (Elliott et al., 2007). In der Literatur werden sogar Raten bis zu 25,7 % nach RP alleine angegeben (Hu, Gold, Pashos, Mehta, & Litwin, 2003; Kao et al., 2000; Kundu et al., 2004; Park, Martin, Goldberg, & Lepor, 2001). Nach RP+RT traten in 2,7 % der Fälle Strikturen auf (Elliott et al., 2007). Diese Nebenwirkung muss also auch als mögliche Komplikation einer RP betrachtet werden.

Die Erholungsrate von Urininkontinenz zeigt sich in beiden Gruppen gleich. Allerdings ist zu beachten, dass diese Nebenwirkung bereits häufig postoperativ vorhanden ist (siehe auch Abbildung 11). In der vorliegenden Arbeit waren vor einer RT in der ART-Gruppe 45,7 % eine Grad 1 und 12,3 % eine Grad 2 Urininkontinenz vorhanden. In der SRT-Gruppe wurde in 35,8 % und 8,7 % der Fälle eine Grad 1 und 2 Inkontinenz beobachtet. Haglind et al. verglichen die offene versus roboterassistierte RP und zeigten für die offene RP nach 12 Monaten eine Harninkontinenz mit mindestens einmaligem Kontinenzeinlagenwechsel pro 24 Stunden in 20,3 % der Fälle (Haglind et al., 2015). Eine RP ist also häufig der Grund für eine Urininkontinenz vor RT. Häufig erfolgt eine Verzögerung der indizierten ART aufgrund einer noch hochgradig vorhandenen postoperativen Urininkontinenz. Die Rationale liegt hierbei in der möglichen Aggravation der postoperativen Nebenwirkungen durch eine zügige RT nach RP.

Genau wie bei der Urininkontinenz ist die erektile Dysfunktion als Nebenwirkung bereits häufig postoperativ vorhanden oder durch das zunehmende Alter der Patienten zu erklären (siehe Abbildung 12). In der Literatur werden Raten von 14-90 % an postoperativer erektiler Dysfunktion angegeben (Moskovic, Miles, Lipshultz, & Khera, 2011; Saleh, Abboudi, Ghazal-Aswad, Mayer, & Vale, 2015; Salonia et al., 2012). Mulhall et al. (Mulhall, Luo, Zou, Stecher, & Galaznik, 2016) evaluierten Gesundheitsdaten von über 19 Millionen Männern und konnten zeigen, dass das Alter ein unabhängiger prädiktiver Faktor für eine Erektionsstörung ist. Die Prävalenz steigt mit höherem Alter, bei sehr alten Männern (> 70 Jahre) kommt es aber wieder zu einem Rückgang der Diagnosen. Alter und Operation scheinen also durchaus eine Rolle bei der Entstehung dieser Nebenwirkung zu spielen. Auch wenn die kürzlich publizierte ProtecT-Studie (Donovan et al., 2016) definitive – und nicht postoperative RT – und RP verglich, so zeigt sie doch, dass die RP den größten negativen Einfluss auf die sexuelle Funktion hat. Dies ist auch abhängig von der OP-Technik und der vorhandenen Möglichkeit zur Schonung des Nervenbündels bei radikaler Prostatektomie. Eine postoperative oder altersabhängige erektile Dysfunktion kann möglicherweise durch eine postoperative Radiotherapie aggraviert werden.

Das häufigere Auftreten von akuten Nebenwirkungen in der PORT-Gruppe kann sich vor allem durch die zeitnahe postoperative Bestrahlung erklären. Bereits vorhandene Nebenwirkungen der RP werden so durch die Bestrahlung verstärkt. Betrachtet man den Prozess aus strahlenbiologischer Sicht, so kann vermutet werden, dass die Bestrahlung weitere Schäden und Entzündungsreaktionen im bereits vorgeschädigten OP-Gebiet hervorruft. Haubner et al. (Haubner, Ohmann, Pohl, Strutz, & Gassner, 2012) fassten die Ergebnisse zur Wundheilung unter Strahlentherapie zusammen: Die Entzündungs- und Proliferationsphase kann durch die Effekte der Strahlentherapie behindert werden. Die Faktoren *transforming growth factor beta* (TGF- β), *vascular endothelial growth factor* (VEGF) und *tumore necrosis factor alpha* (TGF- α) werden dadurch beeinflusst (Dormand, Banwell, & Goodacre, 2005). Proinflammatorische Zytokine (Interleukin-1 und interleukin-8) werden nach RT vermehrt exprimiert und führen zu unkontrollierter Matrixakkumulation und Fibrose (Herskind, Bamberg, & Rodemann, 1998). Die Proliferationsphase ist durch die Entstehung von Granulationsgewebe, Reepithelialisierung und Neovaskularisation gekennzeichnet. Hierbei regulieren TNF- α , Interferon gamma (IFN- γ) und Stickstoffmonoxid (NO) die Heilung. In Tierversuchen zeigten sich reduzierte Level dieser Promotoren (Schaffer

et al., 2002). In der *Remodeling*-Phase spielt vor allem die Matrix-Metalloproteasen (MMP) eine wichtige Rolle. MMP-1 ist nach Strahlentherapie reduziert (Gu et al., 2002). Zaffuto et al. (Zaffuto et al., 2017) hypothetisierten, dass eine verspätete RT eine bessere Heilung des neurovaskulären Bündels sowie der Blasenmuskulatur und -innervation bedeutet. Die gleiche Hypothese lässt sich auch für das gastrointestinale Gewebe aufstellen. Allerdings sind weitere präklinische Untersuchungen anzustellen um diese Aussage zu stützen.

Neben dem Zeitpunkt der Bestrahlung, spielt für die akuten Nebenwirkungen allerdings auch die applizierte Dosis auf die OAR und das Normalgewebe eine entscheidende Rolle. Im vorliegenden Patientenkollektiv sind die postradiotherapeutischen Nebenwirkungen vor allem im Gastrointestinaltrakt abhängig von der erhaltenen Dosis aufgetreten. Die Schwere und Ausprägung der radiotherapeutischen Nebenwirkungen ist dabei von der totalen Dosis, der Dosis pro Fraktion und Behandlungszeitplan (eine Fraktion/Tag versus mehrere Fraktionen/Tag) abhängig (Stone, Coleman, Anscher, & McBride, 2003). Auch das Ausmaß an Normalgewebsvolumen, welches hohe Dosen erhält, ist wichtig: Erhalten große Organvolumina hohe Dosen, so ist das Risiko für Toxizitäten erhöht (Dörr & Van Der Kogel, 2009; Hopewell & Trott, 2000). Die QUANTEC-Analyse schlägt für das OAR, Rektum (V50: < 50 %, V60 < 35 %, V65 < 25 %, V70 < 20 %, V75 < 15 %) und Blase (V65: ≤ 50 %, V70 ≤ 35 %, V75 ≤ 25 %, V80 ≤ 15 %), Dosisbeschränkungen für den klinischen Alltag vor, um schwerwiegende Toxizitäten zu vermeiden (Bentzen et al., 2010; Marks et al., 2010). Des Weiteren ist das Ausmaß der Zellschädigung am Normalgewebe abhängig von der Radiosensitivität, welche für verschiedene Organe unterschiedlich stark ausgeprägt ist (Barnett et al., 2009). Zur Reduktion der Normalgewebstoxizität sind auch moderne RT-Techniken wichtig. Auch wenn in der vorliegenden Arbeit nach Stratifizierung für eine zusätzliche Becken-RT kein signifikanter Unterschied mehr bestand, so ist die IMRT die Therapietechnik der Wahl um radiotherapeutisch bedingte Toxizitäten zu minimieren. Michalski et al. konnten zeigen, dass Patienten, die mit IMRT behandelt wurden, eine geringere Rate an gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen aufwiesen (Michalski et al., 2011). Von allen in dieser Arbeit evaluierten Patienten erhielten 62,4 % eine Bestrahlung mit VMAT-Technik. Cambria et al. verglichen eine dynamische IMRT mit der VMAT-Technik und konnten so eine bessere Dosisreduktion an OARs zeigen (Cambria et al., 2014). Auch die IGRT führt zu einer Reduktion der Dosis an den Normalgeweben. Durch regelmäßige Lagekontrollen, zum Beispiel

mittels CT, können kleinere Sicherheitssäume gewählt werden und damit Toxizitäten an Blase und Rektum vermieden werden (Ost, De Meerleer, De Gerssem, Impens, & De Neve, 2011).

4.2.2 Vergleich mit anderen Studien

Die Toxizitäten der PORT wurde in den drei großen prospektiven ART-Studien der EORTC (Bolla et al., 2005; Bolla et al., 2012), ARO (Wiegel et al., 2014; Wiegel et al., 2015; Wiegel et al., 2009) und SWOG (Thompson et al., 2009; Thompson et al., 2006) untersucht. Diese verglichen die ART mit einer *Wait-and-See*-Strategie. In allen drei Studien konnte eine höhere Rate an Nebenwirkungen in der Gruppe mit RT gezeigt werden.

Vergleichende Studien zwischen ART- und SRT-Gruppe wurden zum aktuellen Zeitpunkt nur in retrospektiven Auswertungen durchgeführt. In der Tabelle 6 werden die wichtigsten Ergebnisse in Bezug auf Nebenwirkungen der ART versus SRT dargestellt. Cozzarini et al. (Cozzarini et al., 2012) zeigten keinen Unterschied für späte urogenitale Nebenwirkungen \geq Grad 2 und Grad 3 nach 8 Jahren. Dies konnte auch in den vorliegenden Ergebnissen bestätigt werden. Die Autoren dokumentierten akute kumulative urogenitale Toxizitäten Grad \geq 2 in der ART 19 % und in der SRT-Gruppe 17 %. Grad 3 Nebenwirkungen waren in 8 % und 6 % der Fälle dokumentiert. Prädiktive Faktoren für späte urogenitale Nebenwirkungen Grad 3 waren arterielle Hypertonie ($p = 0,005$), Alter \leq 67 Jahre ($p = 0,04$) in der ART-Gruppe und Dosis > 72 Gy ($p = 0,007$) und Alter > 71 Jahre ($p = 0,006$) in der SRT-Gruppe. Ebenso konnten die Autoren zeigen, dass in beiden Gruppen eine RT des gesamten Beckens ein prädiktiver Faktor für Toxizitäten Grad 2 oder höher war. Patienten, die hohe Dosen erhalten oder ein großes PTV aufweisen, haben automatisch auch eine höhere Dosis im Bereich der OARs. Während die vorliegende Arbeit keine signifikanten Zusammenhänge zwischen kumulativen frühen urogenitalen Nebenwirkungen und Dosen in der SRT- und ART-Gruppe zeigt, konnten Zusammenhänge zwischen Rektumdosen und frühen kumulativen gastrointestinalen Nebenwirkungen eruiert werden. V50 und V60 in der PORT-Gruppe ohne zusätzliche RT des Beckens und Dmean, Dmedian, V20-60 in der SRT-Gruppe ohne zusätzliche RT des Beckens zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Dosis und kumulativen akuten

gastrointestinalen Toxizitäten. Es scheint nachvollziehbar, dass Patienten, die hohe mediane und mittlere Dosen verschrieben bekommen und hohe Dosen auf große Volumina erhalten, ein höheres Risiko für Nebenwirkungen haben. In der vorliegenden Arbeit konnte aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in der Gruppe mit Becken-RT kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Allerdings sind Patienten mit zusätzlicher RT des Beckens in den meisten Fällen einer höheren Dosis – zumindest in Bezug auf das Rektum und die Blase – ausgesetzt. Dies kann so zu einer höheren Rate an Nebenwirkungen führen. Unabhängig von der Behandlung der Lymphabflusswege ist es in jedem Fall erstrebenswert mit Hilfe einer sorgfältigen Planung die Dosis der OARs so gering wie möglich zu halten. Ein *Spacer*-Gel, wie oben beschrieben, könnte hierfür ein mögliches Hilfsmittel darstellen.

Hegarty et al. (Hegarty et al., 2015) verglichen Diagnosen und resultierende Prozeduren der amerikanischen SEER-Medicare Datenbank. Es wurden gastrointestinale Nebenwirkungen, kontinenzbezogene und nicht kontinenzbezogenen Toxizitäten sowie erektile Dysfunktion bei Patienten mit RP, ART oder SRT ausgewertet. In Bezug auf urogenitale Nebenwirkungen und erektile Dysfunktion konnte kein Unterschied gezeigt werden. Die Autoren beschrieben allerdings, dass jegliche RT nach RP das Risiko für gastrointestinale Toxizitäten erhöht. Überraschenderweise hatten Patienten in der ART-Gruppe ein niedrigeres Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen als Patienten in der SRT-Gruppe. In der vorliegenden Kohorte zeigte sich hingegen, dass Patienten in der PORT-Gruppe ohne zusätzliche RT des Beckens eine signifikant höhere Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen aufwiesen. Es sei aber darauf hingewiesen, dass die SEER-Datenbank keine Informationen zu Dosisverschreibungen enthält. Die Ergebnisse von Hegarty et al. könnten also durch höhere Dosen in der SRT-Gruppe beeinflusst sein. Ein Vergleich ist des Weiteren durch eine unterschiedliche Klassifikation der Nebenwirkungen erschwert. Die SEER-Datenbank verwendet HCPCS (*Healthcare Common Procedure Coding System*) zur Klassifikation der Prozeduren. Auch wurde keine Unterscheidung zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen getroffen.

Sowerby et al. (Sowerby et al., 2014) verglichen die Raten von Urininkontinenz, Blasenhaliskontrakturen und Harnröhrenstrikturen bei Patienten die eine frühe (< 6 Monate) oder späte (\geq 6 Monate) RT erhielten. Die Raten für Urininkontinenz waren nach 3 Jahren in beiden Gruppen gleich. Auch die Raten von Blasenhalskontrakturen

und Harnröhrenstrikturen unterschieden sich nach 3 Jahren nicht signifikant. Neu aufgetretene Harnröhrenstrikturen zeigten sich in 0,62 % der Fälle nach früher RT und in 0,61 % der Fälle nach später RT. Neu aufgetretene Blasenhalsskontrakturen waren nach früher RT in 6,1 % und nach später RT in 1,4 % dokumentiert. Die Signifikanz wurde bei den neu aufgetretenen Nebenwirkungen nicht von den Autoren getestet, allerdings zeigt die quantitative Anzahl der Blasenhalsskontrakturen ein vermeintlich höheres Risiko nach früher RT. Dies konnte auch durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden. Allerdings wurde in der vorliegenden Arbeit nicht zwischen den einzelnen Entitäten der Obstruktion unterschieden, sondern die kumulative Anzahl der obstruktiven Uropathien untersucht.

Zaffuto et al. (Zaffuto et al., 2017) verglichen das funktionale Ergebnis von RP, ART und SRT. Nach 3 Jahren konnte die SRT-Gruppe im Vergleich zur ART-Gruppe eine bessere Erholungsrate von Urininkontinenz und erektiler Dysfunktion vorweisen. Die vorliegenden Ergebnisse ergaben keinen Unterschied bei der Urininkontinenz. Überraschenderweise zeigten in der vorliegenden Arbeit Patienten der ART-Gruppe ohne zusätzliche RT des Beckens ein besseres Ergebnis für eine Erholung von erektiler Dysfunktion. Allerdings muss beachtet werden, dass die Definition der Erholung nicht identisch war. In der Studie von Zaffuto et al. wurde für die erektile Dysfunktion ein IIEF-EF Score ≥ 22 (International Index of Erectile Function) als Erholung definiert. Die Urininkontinenz wurde als Freiheit von Inkontinenzeinlagen für 24 Stunden definiert. In der vorliegenden Arbeit wurde jede Besserung der erektilen Dysfunktion oder Urininkontinenz in Bezug auf die CTCAE-Klassifikation als Erholung gewertet. Außerdem war in der Kohorte von Zaffuto et al. eine roboterassistierte RP (ART: 20,1 %, SRT: 30,5 %) und eine nervenerhaltende RP (ART: 50,8 %, SRT: 57,8 %) üblich. In der vorliegenden Arbeit wurden keine Daten zur Operationstechnik dokumentiert. Allerdings zeigten bereits frühere Studien, dass Patienten, bei denen eine roboterassistierte oder nervenerhaltende RP durchgeführt wird, bessere funktionale Ergebnisse aufwiesen (Lee et al., 2017). Auch wenn die Daten in der vorliegenden Arbeit in Konflikt zu den bereits veröffentlichten Ergebnissen stehen, ist es kaum zu negieren, dass funktionale Ergebnisse besonders in Bezug auf Erektionsfähigkeit und Urininkontinenz nach Operation und RT im Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der postoperativen RT stehen. Dies könnte wiederum im Zusammenhang mit den additiven Schäden der frühen RT am Gewebe stehen, welches sich postoperative noch nicht ausreichend erholen konnte (siehe oben).

4.3 Limitationen

Die vorliegende Arbeit birgt Limitationen. Die Patientenzahl ist mit 218 Patienten klein. Des Weiteren sind die Patientengruppen aufgrund der retrospektiven Vorgehensweise von unausgeglichener Größe und inhomogen, da sie Patienten mit unterschiedlichen Risikofaktoren beinhalten. In der ART- beziehungsweise PORT-Gruppe sind vermehrt Patienten mit hohem Tumorstadium oder positivem Resektionsrand enthalten. Dies spiegelt auch die deutsche S3-Leitlinie wieder, welche vor allem bei Patienten mit pT3R0/R1-Tumoren die Indikation zur ART vorgibt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Durch eine *Propensity Score*-Analyse kann diesem Problem Rechnung getragen werden. Kritisch ist weiterhin zu betrachten, dass die Überlebensdaten linkstrunkiert sind. Nur Patienten, die ein PSA-Rezidiv entwickelten, wurden in die SRT-Gruppe inkludiert. Alle weiteren Patienten wurden aufgrund der fehlenden Indikation nicht strahlentherapeutisch behandelt. Diesem Problem kann allerdings nur durch eine randomisierte Studie Rechnung getragen werden (siehe unten). Patienten in der SRT-Gruppe haben bereits einen Überlebensvorteil durch den verzögerten Therapiebeginn. Deswegen wurden keine Parameter wie *Overall Survival* berechnet. Die Nachbeobachtungszeit ist kurz, denn das BCR tritt häufig erst spät auf. Die SWOG Studie zeigte ein median postradiotherapeutisches BCRFS von 10,3 Jahren (Thompson et al., 2006). Deswegen ist ein längerer Nachbeobachtungszeitraum notwendig.

Weiterhin müssen die BCR-Kriterien kritisch diskutiert werden. Nach einer postoperativen Radiotherapie sind die Kriterien für ein biochemisches Rezidiv nicht eindeutig festgelegt. Während für die definitive RT des Prostatakarzinoms die Phoenix-Kriterien gelten (postradiotherapeutischer PSA-Wert Nadir + 2 ng/ml (Roach et al., 2006)), werden für die postoperative RT diverse Definitionen herangezogen (siehe auch Tabelle 5). Da verschiedene Definitionen verwendet werden, ist der Vergleich von Studien schwierig. Ein Aspekt zukünftiger Untersuchungen sollte daher die einheitliche Definition des BCR nach postoperativer RT sein. Dies hat nicht nur Auswirkung auf die wissenschaftliche Arbeit, sondern auch auf die klinische Tätigkeit: Einheitliche Kriterien ermöglichen eine objektive Einschätzung des Risikos und gegebenenfalls eine Therapieeinleitung

Des Weiteren muss bedacht werden, dass die Radiotherapie sich in den letzten Jahren deutlich verbessert hat. Patienten, die mit älteren Linearbeschleunigern bestrahlt

wurden, könnten mehr Nebenwirkungen aufgrund der RT-Technik zeigen, als Patienten, die mit modernen Geräten und höherer Präzision behandelt wurden. Wie bereits oben beschrieben, kann mit einer modernen IMRT-Bestrahlung die Dosis an den OAR (vor allem Blase und Rektum) im Gegensatz zur 3D-Bestrahlung deutlich reduziert werden. Auch der Einsatz von IGRT, also regelmäßige Lagekontrollen zum Beispiel mittels CT, führt zu kleineren Sicherheitssäumen und als Konsequenz zu weniger Toxizitäten an den OARs. In vielen der in dieser Arbeit dargelegten randomisierten Studien wurde eine 3D-CRT durchgeführt. Ein Vergleich der Toxizitäten gestaltet sich deswegen schwieriger, da mit heutigen RT-Techniken eine bessere Schonung erreicht werden kann.

Die Graduierung der Toxizitäten ist untersucherabhängig. Auch die Angaben von Patienten (vor allem bei der Toxizität erektile Dysfunktion) sind subjektiv und werden von jedem anders empfunden. Dies führt oft zu einem Unterschied zwischen ärztlich dokumentierten Nebenwirkungen und *Patient Reported Outcome*. Die Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie dokumentiert die Nebenwirkungen der RT konsequenterweise mit Hilfe der CTCAE-Klassifikation. Allerdings gestaltet sich der Vergleich der Toxizitäten mit anderen Studien oft schwierig, denn unterschiedliche Klassifikationssysteme werden verwendet. Dabei sind einige standardisiert, andere jedoch nicht.

Die mediane totale Dosis von 60 Gy in der ART-Gruppe und von 64 Gy in der SRT-Gruppe befindet sich am unteren Rand der im Allgemeinen verschriebenen Dosis. Aktuell werden Dosen von 64-70 Gy auf die Prostataloge appliziert (Valicenti et al., 2013). Die SAKK 09/10-Studie untersucht aktuell eine Dosisescalation 64 Gy versus 70 Gy bei Patienten, die eine SRT erhalten (Ghadjar et al., 2015; Ghadjar et al., 2018). Die publizierten Nebenwirkungen scheinen niedrig, allerdings müssen Ergebnisse für das onkologische Ergebnis abgewartet werden. Trotz niedrigerer medianer Dosen in der ART-Gruppe, sind die Nebenwirkungen allerdings erhöht. Die niedrigeren Dosen scheinen also keinen großen Einfluss auf das Ergebnis zu haben.

Zum jetzigen Zeitpunkt erfolgt die Rekrutierung beziehungsweise Nachbeobachtung innerhalb drei prospektiver, randomisierter Studien. Die RAVES-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00860652) ist eine multizentrische Phase 3 Studie in Australien und Neuseeland mit 333 eingeschlossenen Patienten (Pearse et al., 2014). Die RADICALS-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00541047) ist ebenfalls eine

multizentrische Phase 3 Studie in Großbritannien, Irland, Dänemark und Kanada. 4000 Patienten sollen eingeschlossen werden. Hierbei sind zwei Substudien integriert: In der RADICALS-RT-Studie erfolgt der Vergleich von ART versus SRT. In der RADICALS-HT-Studie wird der besondere Einfluss der ADT untersucht. Die französische GETUG-17-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00667069) untersucht bei geplanten 718 Patienten ART versus SRT, mit oder ohne ADT. Die ersten Daten der prospektiven Studien werden 2021 erwartet. Es wird erwartet, dass so viele noch offene Fragen beantwortet werden können.

5 Zusammenfassung

Die vorliegenden Daten zeigen, dass eine SRT in jedem Fall frühzeitig bei PSA-Werten $< 0,3$ ng/ml erfolgen sollte (HR: 0,32, 95 %-KI: 0,14-0,75, $p = 0,009$). Für die Gesamtgruppe (HR: 0,36, 95 %-KI: 0,04-3,45, $p = 0,38$) und die Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen (HR: 0,22, 95 %-KI: 0,3-2,00, $p = 0,18$) zeigte sich ein gleichwertiges Ergebnis, wenn Patienten mit einer frühen SRT oder ART behandelt wurden. Die Erholungsrate für Urininkontinenz war in beiden Gruppen gleich ($p > 0,05$). Die Erholungsrate für erektile Dysfunktion war in der PORT-Gruppe ohne zusätzliche RT des Beckens besser ($p = 0,02$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die akuten Nebenwirkungen Diarrhoe, Stuhlinkontinenz und rektale Blutungen ($p > 0,05$). Für Patienten mit sofortiger postoperativer RT zeigte sich ein erhöhtes Risiko für die akute Nebenwirkungen Proktitis ($p = 0,02$) und obstruktive Uropathie ($p = 0,003$). Die chronische Nebenwirkungen zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$). In der Gesamtgruppe zeigten Patienten in der PORT-Gruppe eine signifikant höhere Rate an akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen \geq Grad 2, wenn eine 3D-CRT durchgeführt wurde ($p = 0,02$).

Die ART birgt das Risiko einer möglichen Übertherapie. Patienten, bei denen nie ein BCR aufgetreten wäre, werden so unnötiger Dosis und damit gegebenenfalls unnötigen Nebenwirkungen ausgesetzt. Eine engmaschige Nachsorge mit PSA-Wertkontrollen und frühzeitiger Einleitung einer SRT kann auf Basis der vorliegenden Arbeit allen Patienten in der postoperativen Situation angeboten werden. Allerdings ist es wichtig, dass die Therapieentscheidung zwischen ART oder einem PSA-basierten *Follow-up* mit eventueller SRT immer mit Blick auf Risikofaktoren (vor allem Tumorstadium, Nodalstatus, Resektionsstatus, Gleason Score) getroffen wird. Bei Vorliegen von Risikofaktoren kann eine ART unter Inkaufnahme von vermehrten Nebenwirkungen erwogen werden. Moderene RT-Techniken wie IMRT und IGRT sollten zur Vermeidung von Nebenwirkungen eingesetzt werden. Eine ausführliche Aufklärung des Patienten und das Gespräch über das individuelle Sicherheitsbedürfnis sind dabei unerlässlich. Desweiteren muss in die Entscheidung aber auch immer der klinische Status des Patienten nach RP einbezogen werden. Für weitere Erkenntnisse müssen die Daten der laufenden prospektiven Studien abgewartet werden.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 (S. 11): TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms

Tabelle 2 (S. 12): Risikoeinteilung nach National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Richtlinien Version 1

Tabelle 3 (S. 22): Vergleichende Darstellung der ausgewählten Studien zum onkologischen Ergebnis der adjuvanten Radiotherapie

Tabelle 4 (S. 23): Vergleichende Darstellung der ausgewählten Studien zum onkologischen Ergebnis der Salvage Radiotherapie

Tabelle 5 (S. 25/26): Ausgewählte retrospektive Studien, die das onkologische Ergebnis von adjuvanter und Salvage Radiotherapie vergleichen

Tabelle 6 (S. 27/28): Vergleichende Darstellung der retrospektiven Studien zu Nebenwirkungen der ART und SRT

Tabelle 7 (S. 30/31): Patientencharakteristika

Tabelle 8 (S. 35): Raten an biochemischen Rezidiven und Metastasen

Tabelle 9 (S. 37): Univariate und multiple Cox Regression für frühe versus späte SRT

Tabelle 10 (S. 40): Gastrointestinale Toxizitäten vor Radiotherapie

Tabelle 11 (S. 41): Akute gastrointestinale Toxizitäten

Tabelle 12 (S. 42): Chronische gastrointestinale Toxizitäten

Tabelle 13 (S. 43): Urogenitale Toxizitäten vor Radiotherapie

Tabelle 14 (S. 44): Akute urogenitale Toxizitäten

Tabelle 15 (S. 45): Chronische urogenitale Toxizitäten

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 (S. 9): Anatomie der Prostata (Cancer Research UK, 2014b)

Abbildung 2 (S. 12): Prostatakarzinom verlegt Urethra (Cancer Research UK, 2014a)

Abbildung 3 (S. 13): Anatomie vor (oben) und nach (unten) radikaler Prostatektomie (Cancer Research UK, 2016)

Abbildung 4 (S. 15): Bestrahlungsvolumina eines Bestrahlungsplans einer definitiven Radiotherapie der Prostata. *Planning Target Volume* in Rot, Rektum in Grün (Transversale Darstellung)

Abbildung 5 (S. 18): Bestrahlungsvolumina eines Bestrahlungsplans einer postoperativen Radiotherapie der Prostata. *Planning Target Volume* in Rot dargestellt (links: transversale Darstellung, rechts oben: sagittale Darstellung, rechts unten: frontale Darstellung)

Abbildung 6 (S. 32): Flow-Diagramm Patienteneinschluss (n= Anzahl, ART= Adjuvante Radiotherapie, SRT= Salvage Radiotherapie, ADRT= Additive Radiotherapie, PORT= sofortige postoperative Radiotherapie, OP= Operation, PSA= Prostataspezifisches Antigen)

Abbildung 7 (S. 36): Überlebenskurve nach Cox Regression des BCRFS für frühe (PSA < 0,3 ng/ml) versus späte SRT (PSA ≥ 0,3 ng/ml) bei Patienten ohne Hormontherapie, adjustiert für T-Stadium, Nodalstatus, Gleason Score, Resektionsstatus (PSA=Prostataspezifisches Antigen, RT=Radiotherapie).

Abbildung 8 (S. 38): Überlebenskurve nach Cox Regression des BCRFS für ART versus frühe SRT in der Gesamtgruppe (ART=Adjuvante Radiotherapie, SRT=Salvage Radiotherapie)

Abbildung 9 (S. 39): Überlebenskurve nach Cox Regression des BCRFS für ART versus SRT für lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome (ART=Adjuvante Radiotherapie, SRT=Salvage Radiotherapie)

Abbildung 10 (S. 46): Rückbildungsrate der Urininkontinenz (A+B) und erektilen Dysfunktion (C+D) für Patientin in PORT und SRT-Gruppe (PORT= sofortige

postoperative Radiotherapie, SRT= Salvage Radiotherapie, RT= Radiotherapie)
(Vogel et al., 2018)

Abbildung 11 (S. 47): Grafischer Vergleich der absoluten Anzahl der Urininkontinenz vor und nach RT (PORT= sofortige postoperative Radiotherapie, SRT= Salvage Radiotherapie, RT= Radiotherapie) (Vogel et al., 2018)

Abbildung 12 (S. 48): Grafischer Vergleich der absoluten Anzahl der erektilen Dysfunktion vor und nach RT (PORT= sofortige postoperative Radiotherapie, SRT= Salvage Radiotherapie, RT= Radiotherapie) (Vogel et al., 2018)

8 Literaturverzeichnis

- Abdollah, F., Karnes, R. J., Suardi, N., Cozzarini, C., Gandaglia, G., Fossati, N., Vizziello, D., Sun, M., Karakiewicz, P. I., Menon, M., Montorsi, F., & Briganti, A. (2014). Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol*, 32(35), 3939-3947. doi:<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.54.7893>
- Bailar, J. C., 3rd, Mellinger, G. T., & Gleason, D. F. (1966). Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation--preliminary report. *Cancer Chemother Rep*, 50(3), 129-136.
- Barnett, G. C., West, C. M. L., Dunning, A. M., Elliott, R. M., Coles, C. E., Pharoah, P. D. P., & Burnet, N. G. (2009). Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer*, 9(2), 134-142. doi:<http://dx.doi.org/10.1038/nrc2587>
- Bartkowiak, D., Thamm, R., Bottke, D., Siegmann, A., Bohmer, D., Budach, V., & Wiegel, T. (2017). Prostate-specific antigen after salvage radiotherapy for postprostatectomy biochemical recurrence predicts long-term outcome including overall survival. *Acta Oncol*, 57(3), 362-367. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2017.1364869>
- Beer, T. M., Armstrong, A. J., Rathkopf, D. E., Lortot, Y., Sternberg, C. N., Higano, C. S., Iversen, P., Bhattacharya, S., Carles, J., Chowdhury, S., Davis, I. D., De Bono, J. S., Evans, C. P., Fizazi, K., Joshua, A. M., Kim, C.-S., Kimura, G., Mainwaring, P., Mansbach, H., Miller, K., Noonberg, S. B., Perabo, F., Phung, D., Saad, F., Scher, H. I., Taplin, M.-E., Venner, P. M., Tombal, B., & Preval Investigators. (2014). Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*, 371(5), 424-433. doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1405095>
- Bentzen, S. M., Constine, L. S., Deasy, J. O., Eisbruch, A., Jackson, A., Marks, L. B., Haken, R. K. T., & Yorke, E. D. (2010). Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(3 Suppl), S3-S9. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.040>
- Bolla, M., Van Poppel, H., Collette, L., Van Cangh, P., Vekemans, K., Da Pozzo, L., De Reijke, T. M., Verbaeys, A., Bosset, J., Van Velthoven, R., Maréchal, J., Scalliet, P., Haustermans, K., & Piérart, M. (2005). Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*, 366(9485), 572-578. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67101-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67101-2)
- Bolla, M., Van Poppel, H., Tombal, B., Vekemans, K., Da Pozzo, L., De Reijke, T. M., Verbaeys, A., Bosset, J. F., Van Velthoven, R., Colombel, M., Van De Beek, C., Verhagen, P., Van Den Bergh, A., Sternberg, C., Gasser, T., Van Tienhoven, G., Scalliet, P., Haustermans, K., & Collette, L. (2012). Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*, 380(9858), 2018-2027. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61253-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61253-7)
- Briganti, A., Karnes, R. J., Da Pozzo, L. F., Cozzarini, C., Capitanio, U., Gallina, A., Suardi, N., Bianchi, M., Tutolo, M., Salonia, A., Di Muzio, N., Rigatti, P., Montorsi, F., & Blute, M. (2011). Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol*, 59(5), 832-840. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.02.024>

-
- Briganti, A., Wiegel, T., Joniau, S., Cozzarini, C., Bianchi, M., Sun, M., Tombal, B., Haustermans, K., Budiharto, T., Hinkelbein, W., Di Muzio, N., Karakiewicz, P. I., Montorsi, F., & Van Poppel, H. (2012). Early Salvage Radiation Therapy Does Not Compromise Cancer Control in Patients with pT3N0 Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Results of a Match-controlled Multi-institutional Analysis. *Eur Urol*, 62(3), 472-487. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.056>
- Budiharto, T., Perneel, C., Haustermans, K., Junius, S., Tombal, B., Scalliet, P., Renard, L., Lerut, E., Vekemans, K., Joniau, S., & Van Poppel, H. (2010). A multi-institutional analysis comparing adjuvant and salvage radiation therapy for high-risk prostate cancer patients with undetectable PSA after prostatectomy. *Radiother Oncol*, 97(3), 474-479. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.07.008>
- Cambria, R., Cattani, F., Jereczek-Fossa, B. A., Pansini, F., Ciardo, D., Vigorito, S., Russo, S., Zerini, D., Cozzi, L., & Orecchia, R. (2014). Planning study to compare dynamic and rapid arc techniques for postprostatectomy radiotherapy of prostate cancer. *Strahlenther Onkol*, 190(6), 569-574. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00066-014-0601-9>
- Cancer Research Uk. (2014a). *Diagram showing prostate cancer pressing on the urethra*: Wikimedia Commons. Licensed under CC BY-SA 4.0 <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>. Retrived from [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/59/Diagram showing prostate cancer pressing on the urethra CRUK 182.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/59/Diagram%20showing%20prostate%20cancer%20pressing%20on%20the%20urethra%20CRUK%20182.svg) (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6naUtalST>) on 17.01.2017.
- Cancer Research Uk. (2014b). *Diagram showing the position of the prostate and rectum*: Wikimedia Commons. Licensed under CC BY-SA 4.0 <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>. Retrived from [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b7/Diagram showing the position of the prostate and rectum CRUK 358.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b7/Diagram%20showing%20the%20position%20of%20the%20prostate%20and%20rectum%20CRUK%20358.svg) (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6naUnW3fb>) on 17.01.2017.
- Cancer Research Uk. (2016). *Diagram showing before and after a radical prostatectomy*: Wikimedia Commons. Licensed under CC BY-SA 4.0 <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>. Retrived from [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/03/Diagram showing before and after a radical prostatectomy CRUK 473.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/03/Diagram%20showing%20before%20and%20after%20a%20radical%20prostatectomy%20CRUK%20473.svg) (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6naV0rW79>) on 17.01.2017.
- Carrie, C., Hasbini, A., De Laroche, G., Richaud, P., Guerif, S., Latorzeff, I., Supiot, S., Bosset, M., Lagrange, J. L., Beckendorf, V., Lesaunier, F., Dubray, B., Wagner, J. P., N'guyen, T. D., Suchaud, J. P., Crehange, G., Barbier, N., Habibian, M., Ferlay, C., Fourneret, P., Ruffion, A., & Dussart, S. (2016). Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 17(6), 747-756. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)00111-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(16)00111-x)
- Collette, L., Van Poppel, H., Bolla, M., Van Cangh, P., Vekemans, K., Da Pozzo, L., De Reijke, T. M., Verbaeys, A., Bosset, J. F., & Pierart, M. (2005). Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: do they all benefit from immediate post-operative irradiation? (EORTC trial 22911). *Eur J Cancer*, 41(17), 2662-2672. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2005.06.024>
- Cozzarini, C., Fiorino, C., Da Pozzo, L. F., Alongi, F., Berardi, G., Bolognesi, A., Briganti, A., Broggi, S., Deli, A., Guazzoni, G., Perna, L., Pasetti, M., Salvadori, G., Montorsi, F., Rigatti, P., & Di Muzio, N. (2012). Clinical factors predicting late severe urinary toxicity

- after postoperative radiotherapy for prostate carcinoma: a single-institute analysis of 742 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82(1), 191-199. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.09.027>
- Desmond, A. D., Arnold, A. J., & Hastie, K. J. (1988). Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol*, 61(2), 143-145. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.1988.tb05063.x>
- Deti, B., Scocciati, S., Cassani, S., Cipressi, S., Villari, D., Lapini, A., Saieva, C., Cai, T., Pertici, M., Giacomelli, I., Livi, L., Ceroti, M., Nicita, G., Carini, M., & Biti, G. (2013). Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: outcome analysis of 307 patients with prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 139(1), 147-157. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00432-012-1309-9>
- Donovan, J. L., Hamdy, F. C., Lane, J. A., Mason, M., Metcalfe, C., Walsh, E., Blazeby, J. M., Peters, T. J., Holding, P., Bonnington, S., Lennon, T., Bradshaw, L., Cooper, D., Herbert, P., Howson, J., Jones, A., Lyons, N., Salter, E., Thompson, P., Tidball, S., Blaikie, J., Gray, C., Bollina, P., Catto, J., Doble, A., Doherty, A., Gillatt, D., Kockelbergh, R., Kynaston, H., Paul, A., Powell, P., Prescott, S., Rosario, D. J., Rowe, E., Davis, M., Turner, E. L., Martin, R. M., Neal, D. E., & Protec, T. Study Group. (2016). Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 375(15), 1425-1437. doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606221>
- Dormand, E. L., Banwell, P. E., & Goodacre, T. E. (2005). Radiotherapy and wound healing. *Int Wound J*, 2(2), 112-127. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4801.2005.00079.x>
- Dörr, W., & Van Der Kogel, A. J. (2009). The volume effect in radiotherapy. In M. Joiner & A. J. Van Der Kogel (Eds.), *Basic Clinical Radiobiology Fourth Edition* (pp. 191-206). London: CRC Press.
- Elliott, Sean P., Meng, Maxwell V., Elkin, Eric P., Mcaninch, Jack W., Duchane, Janeen, & Carroll, Peter R. (2007). Incidence of Urethral Stricture After Primary Treatment for Prostate Cancer: Data From CaPSURE. *The Journal of urology*, 178(2), 529-534. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.126>
- Epstein, J. I. (2013). *The Gleason grading system : a complete guide for pathologists and clinicians*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.
- Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R., & Humphrey, P. A. (2016). 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*, 40(2), 244-252. doi:<http://dx.doi.org/10.1097/pas.0000000000000530>
- Fichtner, J. (2000). The management of prostate cancer in patients with a rising prostate-specific antigen level. *BJU Int*, 86(2), 181-190. doi:<http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00701.x>
- Fossati, N., Karnes, R. J., Boorjian, S. A., Moschini, M., Morlacco, A., Bossi, A., Seisen, T., Cozzarini, C., Fiorino, C., Noris Chiorda, B., Gandaglia, G., Dell'oglio, P., Joniau, S., Tosco, L., Shariat, S., Goldner, G., Hinkelbein, W., Bartkowiak, D., Haustermans, K., Tombal, B., Montorsi, F., Van Poppel, H., Wiegel, T., & Briganti, A. (2017). Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3N0 Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Series. *Eur Urol*, 71(6), 886-893. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.028>

-
- Fu, Q., Moul, J. W., & Sun, L. (2011). Contemporary radical prostatectomy. *Prostate Cancer*, 2011, 645030. doi:<http://dx.doi.org/10.1155/2011/645030>
- Ghadjar, P., Hayoz, S., Bernhard, J., Zwahlen, D. R., Hölischer, T., Gut, P., Guckenberger, M., Hildebrandt, G., Müller, A.-C., Plasswilm, L., Papachristofilou, A., Stalder, L., Biaggi-Rudolf, C., Sumila, M., Kranzbühler, H., Najafi, Y., Ost, P., Azinwi, N. C., Reuter, C., Bodis, S., Kaouthar, K., Wust, P., Thalmann, G. N., & Aebersold, D. M. (2015). Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10. *J Clin Oncol*, 33(35), 4158-4166. doi:<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2015.63.3529>
- Ghadjar, P., Hayoz, S., Bernhard, J., Zwahlen, D. R., Stein, J., Holscher, T., Gut, P., Polat, B., Hildebrandt, G., Muller, A. C., Putora, P. M., Papachristofilou, A., Schar, C., Dal Pra, A., Biaggi Rudolf, C., Wust, P., Aebersold, D. M., & Thalmann, G. N. (2018). Impact of dose intensified salvage radiation therapy on urinary continence recovery after radical prostatectomy: Results of the randomized trial SAKK 09/10. *Radiother Oncol*, 126(2), 257-262. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2017.10.025>
- Gu, Q., Wang, D., Gao, Y., Zhou, J., Peng, R., Cui, Y., Xia, G., Qing, Q., Yang, H., Liu, J., & Zhao, M. (2002). Expression of MMP1 in surgical and radiation-impaired wound healing and its effects on the healing process. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 21(1), 71-78. doi:<http://dx.doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.v21.i1.70>
- Gunderson, L. L., & Tepper, J. E. (2012). *Clinical radiation oncology*. Philadelphia: Saunders/Elsevier.
- Gupta, M., Patel, H. D., Schwen, Z. R., Tran, P. T., & Partin, A. W. (2018). Adjuvant radiation with androgen-deprivation therapy for men with lymph node metastases after radical prostatectomy: identifying men who benefit. *BJU Int*, 123(2), 252-260. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/bju.14241>
- Habl, G., Sauter, K., Schiller, K., Dewes, S., Maurer, T., Eiber, M., & Combs, S. E. (2017). (68) Ga-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment. *Prostate*, 77(8), 920-927. doi:<http://dx.doi.org/10.1002/pros.23347>
- Haglund, E., Carlsson, S., Stranne, J., Wallerstedt, A., Wilderang, U., Thorsteinsdottir, T., Lagerkvist, M., Damber, J. E., Bjartell, A., Hugosson, J., Wiklund, P., & Steineck, G. (2015). Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*, 68(2), 216-225. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.02.029>
- Hamdy, F. C., Donovan, J. L., Lane, J. A., Mason, M., Metcalfe, C., Holding, P., Davis, M., Peters, T. J., Turner, E. L., Martin, R. M., Oxley, J., Robinson, M., Staffurth, J., Walsh, E., Bollina, P., Catto, J., Doble, A., Doherty, A., Gillatt, D., Kockelbergh, R., Kynaston, H., Paul, A., Powell, P., Prescott, S., Rosario, D. J., Rowe, E., Neal, D. E., & Protec, T. Study Group. (2016). 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 375(15), 1415-1424. doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606220>
- Haubner, F., Ohmann, E., Pohl, F., Strutz, J., & Gassner, H. G. (2012). Wound healing after radiation therapy: Review of the literature. *Radiat Oncol*, 7(1), 162. doi:<http://dx.doi.org/10.1186/1748-717x-7-162>
- Hautmann, R., & Gschwend, J. E. (2014). *Urologie Berlin/Heidelberg*: Springer.

- Hegarty, S. E., Hyslop, T., Dicker, A., & Showalter, T. N. (2015). Radiation Therapy after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Evaluation of Complications and Influence of Radiation Timing on Outcomes in a Large, Population-Based Cohort. *PLoS One*, *10*(2), e0118430. doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0118430>
- Heidenreich, A., Aus, G., Bolla, M., Joniau, S., Matveev, V. B., Schmid, H. P., & Zattoni, F. (2008). EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol*, *53*(1), 68-80. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2007.09.002>
- Herskind, C., Bamberg, M., & Rodemann, H. P. (1998). The role of cytokines in the development of normal-tissue reactions after radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, *174*(Suppl 3), 12-15.
- Hopewell, J. W., & Trott, K.-R. (2000). Volume effects in radiobiology as applied to radiotherapy. *Radiother Oncol*, *56*(3), 283-288. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140\(00\)00236-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140(00)00236-X)
- Hu, J. C., Gold, K. F., Pashos, C. L., Mehta, S. S., & Litwin, M. S. (2003). Role of surgeon volume in radical prostatectomy outcomes. *J Clin Oncol*, *21*(3), 401-405. doi:<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2003.05.169>
- Hull, G. W., Rabbani, F., Abbas, F., Wheeler, T. M., Kattan, M. W., & Scardino, P. T. (2002). Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol*, *167*(2 Pt 1), 528-534. doi:[https://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)69079-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)69079-7)
- International Agency for Research on Cancer. (2014). *World Cancer Report 2014*. Lyon: World Health Organization.
- James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P., Spears, M. R., Ritchie, A. W., Parker, C. C., Russell, J. M., Attard, G., De Bono, J., Cross, W., Jones, R. J., Thalmann, G., Amos, C., Matheson, D., Millman, R., Alzouebi, M., Beesley, S., Birtle, A. J., Brock, S., Cathomas, R., Chakraborti, P., Chowdhury, S., Cook, A., Elliott, T., Gale, J., Gibbs, S., Graham, J. D., Hetherington, J., Hughes, R., Laing, R., Mckinna, F., McLaren, D. B., O'sullivan, J. M., Parikh, O., Peedell, C., Protheroe, A., Robinson, A. J., Srihari, N., Srinivasan, R., Staffurth, J., Sundar, S., Tolan, S., Tsang, D., Wagstaff, J., Parmar, M. K., & Investigators, Stampede. (2016). Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*, *387*(10024), 1163-1177. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)
- Jereczek-Fossa, B. A., Zerini, D., Vavassori, A., Fodor, C., Santoro, L., Minissale, A., Cambria, R., Cattani, F., Garibaldi, C., Serafini, F., Matei, V. D., De Cobelli, O., & Orecchia, R. (2009). Sooner or later? Outcome analysis of 431 prostate cancer patients treated with postoperative or salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *74*(1), 115-125. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.07.057>
- Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S., Luttmann, S., Stegmaier, C., Caspritz, S., Christ, M., Ernst, A., Folkerts, J., Hansmann, J., & Klein, S. (2015). *Krebs in Deutschland 2011/2012* doi:<http://dx.doi.org/10.17886/rkipubl-2015-004>
- Kao, T. C., Cruess, D. F., Garner, D., Foley, J., Seay, T., Friedrichs, P., Thrasher, J. B., Mooneyhan, R. D., Mcleod, D. G., & Moul, J. W. (2000). Multicenter patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy. *J Urol*, *163*(3), 858-864. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67819-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67819-6)

-
- Kundu, S. D., Roehl, K. A., Eggener, S. E., Antenor, J. A., Han, M., & Catalona, W. J. (2004). Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*, 172(6 Pt 1), 2227-2231. doi:<http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000145222.94455.73>
- Lee, S. H., Seo, H. J., Lee, N. R., Son, S. K., Kim, D. K., & Rha, K. H. (2017). Robot-assisted radical prostatectomy has lower biochemical recurrence than laparoscopic radical prostatectomy: Systematic review and meta-analysis. *Investig Clin Urol*, 58(3), 152-163. doi:<http://dx.doi.org/10.4111/icu.2017.58.3.152>
- Leitlinienprogramm Onkologie. (2018). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, AWMF Registernummer: 043/022OL. [PDF File]. Retrieved from https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_5.0.pdf (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/701q4eCrl>). Accessed on 2018-06-08. on 08.06.2018
- Lippuner, T. (2017). Kurative Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms. *J Urol Urogynäkol*, 24 (1), 22-24.
- Mallick, S., Madan, R., Julka, P. K., & Rath, G. K. (2015). Radiation Induced Cystitis and Proctitis - Prediction, Assessment and Management. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(14), 5589-5594. doi:<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.14.5589>
- Marks, L. B., Yorke, E. D., Jackson, A., Ten Haken, R. K., Constine, L. S., Eisbruch, A., Bentzen, S. M., Nam, J. H., & Deasy, J. O. (2010). The Use of Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Models in the Clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(3), S10-S19. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754>
- Mcneal, J. E., Redwine, E. A., Freiha, F. S., & Stamey, T. A. (1988). Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol*, 12(12), 897-906.
- Michalski, J. M., Yan, Y., Watkins-Bruner, D., Walter, B., Winter, K., Galvin, J. M., Bahary, J., Morton, G. C., Parliament, M. B., & Sandler, H. (2011). Preliminary Analysis of 3D-CRT vs. IMRT on the High Dose Arm of the RTOG 0126 Prostate Cancer Trial: Toxicity Report. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 81(2), S1-S2. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.004>
- Mishra, M. V., Scher, E. D., Andrel, J., Margules, A. C., Hegarty, S. E., Trabulsi, E. J., Hyslop, T., Den, R. B., Lallas, C. D., Gomella, L. G., Dicker, A. P., & Showalter, T. N. (2015). Adjuvant versus salvage radiation therapy for prostate cancer patients with adverse pathologic features: comparative analysis of long-term outcomes. *Am J Clin Oncol*, 38(1), 55-60. doi:<http://dx.doi.org/10.1097/COC.0b013e318287bb6b>
- Mohler, J. L., Armstrong, A. J., Bahnson, R. R., D'amico, A. V., Davis, B. J., Eastham, J. A., Enke, C. A., Farrington, T. A., Higano, C. S., Horwitz, E. M., Hurwitz, M., Kane, C. J., Kawachi, M. H., Kuettel, M., Lee, R. J., Meeks, J. J., Penson, D. F., Plimack, E. R., Pow-Sang, J. M., Raben, D., Richey, S., Roach, M., 3rd, Rosenfeld, S., Schaeffer, E., Skolarus, T. A., Small, E. J., Sonpavde, G., Srinivas, S., Strobe, S. A., Tward, J., Shead, D. A., & Freedman-Cass, D. A. (2016). Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*, 14(1), 19-30. doi:<http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2016.0004>

- Moskovic, D. J., Miles, B. J., Lipshultz, L. I., & Khera, M. (2011). Emerging concepts in erectile preservation following radical prostatectomy: a guide for clinicians. *Int J Impot Res*, 23(5), 181-192. doi:<http://dx.doi.org/10.1038/ijir.2011.26>
- Mottet, N., Bellmunt, J., Briers, E., Bolla, M., Bourke, L., Cornford, P., De Santis, M., Henry, A.M., Joniau, S., Lam, T.B., Mason, M.D., Van Der Poel, H.G., Van Der Kwast, T.H., Rouvière, O., & Wiegel, T. (2017). EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol*, 71(4), 618-629. doi:<http://dx.doi.org/0.1016/j.eururo.2016.08.003>
- Mulhall, J. P., Luo, X., Zou, Ke. H., Stecher, V., & Galaznik, A. (2016). Relationship between age and erectile dysfunction diagnosis or treatment using real-world observational data in the USA. *Int J Clin Pract*, 70(12), 1012-1018. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12908>
- Nabid, A., Carrier, N., Martin, A. G., Bahary, J. P., Lemaire, C., Vass, S., Bahoric, B., Archambault, R., Vincent, F., Bettahar, R., Duclos, M., Garant, M. P., & Souhami, L. (2018). Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol*, 74(4), 432-441. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2018.06.018>
- National Cancer Institute. (2010). Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03. [PDF File]. Retrived from http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6nbc063zm>) on 28.01.2016.
- Ost, P., De Meerleer, G., De Gerssem, W., Impens, A., & De Neve, W. (2011). Analysis of prostate bed motion using daily cone-beam computed tomography during postprostatectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79(1), 188-194. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.029>
- Ost, P., De Troyer, B., Fonteyne, V., Oosterlinck, W., & De Meerleer, G. (2011). A matched control analysis of adjuvant and salvage high-dose postoperative intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 80(5), 1316-1322. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.039>
- Park, R., Martin, S., Goldberg, J. D., & Lepor, H. (2001). Anastomotic strictures following radical prostatectomy: insights into incidence, effectiveness of intervention, effect on continence, and factors predisposing to occurrence. *Urology*, 57(4), 742-746. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(00\)01048-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(00)01048-7)
- Pearse, M., Fraser-Browne, C., Davis, I. D., Duchesne, G. M., Fisher, R., Frydenberg, M., Haworth, A., Jose, C., Joseph, D. J., Lim, T. S., Matthews, J., Millar, J., Sidhom, M., Spry, N. A., Tang, C. I., Turner, S., Williams, S. G., Wiltshire, K., Woo, H. H., & Kneebone, A. (2014). A Phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features: background and rationale of the Radiotherapy -- Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) trial. *BJU Int*, 113(Suppl 2), 7-12. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/bju.12623>
- Pfister, D., Bolla, M., Briganti, A., Carroll, P., Cozzarini, C., Joniau, S., Van Poppel, H., Roach, M., Stephenson, A., Wiegel, T., & Zelefsky, M. J. (2014). Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol*, 65(6), 1034-1043. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.013>
- Pinkawa, M., Berneking, V., König, L., Frank, D., Bretgeld, M., & Eble, M. J. (2017). Hydrogel injection reduces rectal toxicity after radiotherapy for localized prostate cancer.

Strahlentherapie und Onkologie, 193(1), 22-28. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00066-016-1040-6>

- Pinkawa, M., Schubert, C., Escobar-Corral, N., Holy, R., & Eble, M. J. (2015). Application of a hydrogel spacer for postoperative salvage radiotherapy of prostate cancer. *Strahlenther Onkol*, 191(4), 375-379. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00066-014-0769-z>
- Pound, C. R., Partin, A. W., Eisenberger, M. A., Chan, D. W., Pearson, J. D., & Walsh, P. C. (1999). Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama*, 281(17), 1591-1597. doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jama.281.17.1591>
- Ravery, V. (1999). The significance of recurrent PSA after radical prostatectomy: benign versus malignant sources. *Semin Urol Oncol*, 17(3), 127-129.
- Roach, M., 3rd, Hanks, G., Thames, H., Jr., Schellhammer, P., Shipley, W. U., Sokol, G. H., & Sandler, H. (2006). Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65(4), 965-974. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.029>
- Ryan, C. J., Smith, M. R., De Bono, J. S., Molina, A., Logothetis, C. J., De Souza, P., Fizazi, K., Mainwaring, P., Piulats, J. M., Ng, S., Carles, J., Mulders, P. F., Basch, E., Small, E. J., Saad, F., Schrijvers, D., Van Poppel, H., Mukherjee, S. D., Suttman, H., Gerritsen, W. R., Flaig, T. W., George, D. J., Yu, E. Y., Efstathiou, E., Pantuck, A., Winquist, E., Higano, C. S., Taplin, M. E., Park, Y., Kheoh, T., Griffin, T., Scher, H. I., & Rathkopf, D. E. (2013). Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*, 368(2), 138-148. doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209096>
- Saleh, A., Abboudi, H., Ghazal-Aswad, M., Mayer, E. K., & Vale, J. A. (2015). Management of erectile dysfunction post-radical prostatectomy. *Res Rep Urol*, 7, 19-33. doi:<http://dx.doi.org/10.2147/rru.s58974>
- Salonia, A., Burnett, A. L., Graefen, M., Hatzimouratidis, K., Montorsi, F., Mulhall, J. P., & Stief, C. (2012). Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. *Eur Urol*, 62(2), 261-272. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.046>
- Schaffer, M., Weimer, W., Wider, S., Stulten, C., Bongartz, M., Budach, W., & Becker, H. D. (2002). Differential expression of inflammatory mediators in radiation-impaired wound healing. *J Surg Res*, 107(1), 93-100. doi:<http://dx.doi.org/10.1006/jsre.2002.6494>
- Schiebler, T. H., & Korf, H.-W. (2007). *Anatomie : Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie*. Darmstadt: Steinkopff.
- Schiller, K., Sauter, K., Dewes, S., Eiber, M., Maurer, T., Gschwend, J., Combs, S. E., & Hahl, G. (2017). Patterns of failure after radical prostatectomy in prostate cancer - implications for radiation therapy planning after (68)Ga-PSMA-PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44(10), 1656-1662. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-017-3746-9>
- Schostak, M., & Blana, A. (2015). *Alternative operative Therapien in der Uroonkologie Operationen, Interventionelle Techniken, Radiochemotherapie*. Berlin/Heidelberg: Springer.

- Schroder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., Denis, L. J., Recker, F., Berenguer, A., Maattanen, L., Bangma, C. H., Aus, G., Villers, A., Rebillard, X., Van Der Kwast, T., Blijenberg, B. G., Moss, S. M., De Koning, H. J., & Auvinen, A. (2009). Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, *360*(13), 1320-1328. doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810084>
- Shipley, W. U., Seiferheld, W., Lukka, H. R., Major, P. P., Heney, N. M., Grignon, D. J., Sartor, O., Patel, M. P., Bahary, J. P., Zietman, A. L., Pisansky, T. M., Zeitzer, K. L., Lawton, C. A., Feng, F. Y., Lovett, R. D., Balogh, A. G., Souhami, L., Rosenthal, S. A., Kerlin, K. J., Dignam, J. J., Pugh, S. L., Sandler, H. M., & Rtog, N. R. G. Oncology. (2017). Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med*, *376*(5), 417-428. doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607529>
- Siddiqui, Z. A., & Krauss, D. J. (2018). Adjuvant androgen deprivation therapy for prostate cancer treated with radiation therapy. *Transl Androl Urol*, *7*(3), 378-389. doi:<http://dx.doi.org/10.21037/tau.2018.01.06>
- Skarecky, D. W. (2013). Robotic-assisted radical prostatectomy after the first decade: surgical evolution or new paradigm. *ISRN Urol*, *2013*, 157379. doi:<http://dx.doi.org/10.1155/2013/157379>
- Song, W., Jeon, H. G., Sung, H. H., Jeong, B. C., Seo, S. I., Jeon, S. S., Choi, H. Y., & Lee, H. M. (2016). Prognostic factors after salvage radiotherapy alone in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Int J Urol*, *23*(1), 56-61. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/iju.12960>
- Sowerby, R. J., Gani, J., Yim, H., Radomski, S. B., & Catton, C. (2014). Long-term complications in men who have early or late radiotherapy after radical prostatectomy. *Can Urol Assoc J*, *8*(7-8), 253-258. doi:<http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.1764>
- Steinberg, G. D., Carter, B. S., Beaty, T. H., Childs, B., & Walsh, P. C. (1990). Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*, *17*(4), 337-347. doi:<https://doi.org/10.1002/pros.2990170409>
- Stephenson, A. J., Scardino, P. T., Kattan, M. W., Pisansky, T. M., Slawin, K. M., Klein, E. A., Anscher, M. S., Michalski, J. M., Sandler, H. M., Lin, D. W., Forman, J. D., Zelefsky, M. J., Kestin, L. L., Roehrborn, C. G., Catton, C. N., Dewese, T. L., Liauw, S. L., Valicenti, R. K., Kuban, D. A., & Pollack, A. (2007). Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, *25*(15), 2035-2041. doi:<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.08.9607>
- Stone, H. B., Coleman, C. N., Anscher, M. S., & McBride, W. H. (2003). Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol*, *4*(9), 529-536. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(03\)01191-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(03)01191-4)
- Sweeney, C. J., Chen, Y. H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F., Eisenberger, M., Wong, Y. N., Hahn, N., Kohli, M., Cooney, M. M., Dreicer, R., Vogelzang, N. J., Picus, J., Shevrin, D., Hussain, M., Garcia, J. A., & Dipaola, R. S. (2015). Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, *373*(8), 737-746. doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503747>
- Tannock, I. F., De Wit, R., Berry, W. R., Horti, J., Pluzanska, A., Chi, K. N., Oudard, S., Theodore, C., James, N. D., Turesson, I., Rosenthal, M. A., & Eisenberger, M. A. (2004). Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced

prostate cancer. *N Engl J Med*, 351(15), 1502-1512.
doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040720>

- Tendulkar, R. D., Agrawal, S., Gao, T., Efstathiou, J. A., Pisansky, T. M., Michalski, J. M., Koontz, B. F., Hamstra, D. A., Feng, F. Y., Liauw, S. L., Abramowitz, M. C., Pollack, A., Anscher, M. S., Moghanaki, D., Den, R. B., Stephans, K. L., Zietman, A. L., Lee, W. R., Kattan, M. W., & Stephenson, A. J. (2016). Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*, 34(30), 3648-3654. doi:<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2016.67.9647>
- Thompson, I. M., Tangen, C. M., Paradelo, J., Lucia, M., Miller, G., Troyer, D., Messing, E., Forman, J., Chin, J., Swanson, G. P., Canby-Hagino, E., & Crawford, E. (2009). Adjuvant Radiotherapy for Pathologic T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-term Followup of a Randomized Clinical Trial. *J Urol*, 181(3), 956-962. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.032>
- Thompson, I. M., Tangen, C. M., Paradelo, J., Lucia, M.S., Miller, G., Troyer, D., Messing, E., Forman, J., Chin, J., P., Swanson G., Canby-Hagino, E., & Crawford, E. D. (2006). Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: A randomized clinical trial. *Jama*, 296(19), 2329-2335. doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.19.2329>
- Trock, B. J., Han, M., Freedland, S. J., Humphreys, E. B., Dewese, T. L., Partin, A. W., & Walsh, P. C. (2008). Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama*, 299(23), 2760-2769. doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jama.299.23.2760>
- Valicenti, R. K., Thompson, I. Jr., Albertsen, P., Davis, B. J., Goldenberg, S. L., Wolf, J. S., Sartor, O., Klein, E., Hahn, C., Michalski, J., Roach, M. Iii., & Faraday, M. M. (2013). Adjuvant and Salvage Radiation Therapy After Prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 86(5), 822-828. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.029>
- Van Der Kwast, T. H., Bolla, M., Van Poppel, H., Van Cangh, P., Vekemans, K., Da Pozzo, L., Bosset, J. F., Kurth, K. H., Schroder, F. H., & Collette, L. (2007). Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol*, 25(27), 4178-4186. doi:<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.10.4067>
- Vogel, M. M. E., Kessel, K. A., Gschwend, J. E., Weichert, W., Wilkens, J. J., & Combs, S. E. (2018). Early and late toxicity profiles of patients receiving immediate postoperative radiotherapy versus salvage radiotherapy for prostate cancer after prostatectomy. *Strahlenther Onkol*, 195(2), 131-144. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00066-018-1359-2>
- Wannemacher, M., Wenz, F., & Debus, J. (2013). *Strahlentherapie*. Berlin/Heidelberg: Springer.
- Widmark, A., Fossa, S. D., Lundmo, P., Damber, J. E., Vaage, S., Damber, L., Wiklund, F., & Klepp, O. (2003). Does prophylactic breast irradiation prevent antiandrogen-induced gynecomastia? Evaluation of 253 patients in the randomized Scandinavian trial SPCG-7/SFUO-3. *Urology*, 61(1), 145-151. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)02107-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(02)02107-6)
- Wiegel, T., Bartkowiak, D., Bottke, D., Bronner, C., Steiner, U., Siegmann, A., Golz, R., Storkel, S., Willich, N., Semjonow, A., Stockle, M., Rube, C., Rebmann, U., Kalble, T., Feldmann, H. J., Wirth, M., Hofmann, R., Engenhart-Cabillic, R., Hinke, A., Hinkelbein,

- W., & Miller, K. (2014). Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol*, *66*(2), 243-250. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.03.011>
- Wiegel, T., Bartkowiak, D., Bottke, D., Thamm, R., Hinke, A., Stöckle, M., Rube, C., Semjonow, A., Wirth, M., Störkel, S., Golz, R., Engenhardt-Cabillic, R., Hofmann, R., Feldmann, H. J., Kälble, T., Siegmann, A., Hinkelbein, W., Steiner, U., & Miller, K. (2015). Prostate-Specific Antigen Persistence After Radical Prostatectomy as a Predictive Factor of Clinical Relapse-Free Survival and Overall Survival: 10-Year Data of the ARO 96-02 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *91*(2), 288-294. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.039>
- Wiegel, T., Bottke, D., Steiner, U., Siegmann, A., Golz, R., Storkel, S., Willich, N., Semjonow, A., Souchon, R., Stockle, M., Rube, C., Weissbach, L., Althaus, P., Rebmann, U., Kalble, T., Feldmann, H. J., Wirth, M., Hinke, A., Hinkelbein, W., & Miller, K. (2009). Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*, *27*(18), 2924-2930. doi:<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.18.9563>
- Wittekind, C. (Ed.). (2017). *TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Zaffuto, E., Gandaglia, G., Fossati, N., Dell'oglio, P., Moschini, M., Cucchiara, V., Suardi, N., Mirone, V., Bandini, M., Shariat, S. F., Karakiewicz, P. I., Montorsi, F., & Briganti, A. (2017). Early Postoperative Radiotherapy is Associated with Worse Functional Outcomes in Patients with Prostate Cancer. *J Urol*, *197*(3 Pt 1), 669-675. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.09.079>

9 Publikationen

Teile der Arbeit wurden bereits wie folgt veröffentlicht.

1. **Vogel MME**, Kessel KA, Heidger A, Sauter K, Combs SE, Habl G: *Adjuvant versus Early Salvage Radiotherapy after Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer*. In Strahlenther Onkol (DEGRO-Kongress Hamburg 2015)
2. **Vogel MME**, Kessel KA, Heidger A, Sauter K, Geschwend JE, Combs SE, Habl G: *Adjuvant versus Salvage Radiotherapy after Radical Prostatectomy: Update on Outcome and Toxicity Rates*. In Strahlenther Onkol (DEGRO-Kongress Mannheim 2016)
3. **Vogel MME**, Kessel KA, Gschwend JE, Weichert W, Wilkens JJ, Combs SE: *Early and late toxicity profiles of patients receiving immediate postoperative radiotherapy versus salvage radiotherapy for prostate cancer after prostatectomy*. In Strahlenther Onkol (2018)